



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

ANNEE : 2018

THESE 2018/TOU3/2059

THÈSE

**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par TROUVE Claire

Le 13 septembre 2018

**LES EFFETS INDESIRABLES CUTANES, CUTANEO-
MUQUEUX ET DES PHANERES DES ANTICANCEREUX :
PRISE EN CHARGE OFFICINALE EN DERMO-COSMETIQUE
ET AUTRES THERAPIES COMPLEMENTAIRES**

Directeur de thèse : Mme VANSTEELANDT Marieke

JURY

Président : Mr. CAMPISTRON, Gérard
1er assesseur : Mme VANSTEELANDT, Marieke
2ème assesseur : Mme MULLER, Joëlle

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI 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 ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		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 DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-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 MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		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-DIALO 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
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée lors de l'élaboration de cette thèse et notamment ma directrice de thèse, Marieke Vansteelandt, pour avoir accepté de m'encadrer, pour son intérêt, sa disponibilité et ses conseils lors de la rédaction. Mais également en tant qu'enseignante passionnée et passionnante qui a confirmé mon goût pour la mycologie, autant dans la connaissance que dans la dégustation.

Je tiens également à remercier Mr Campistron pour avoir accepté de présider le jury.

Je remercie Joëlle Muller, sans qui mon stage n'aurait pas été le même, pharmacienne qui m'impressionne par ses connaissances et qui m'a transmis l'amour du métier avec enthousiasme et patience. Et merci encore d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Et également au reste de l'équipe de la Pharmacie de Bellefontaine pour avoir contribué activement à ma formation toujours dans la bonne humeur. C'est avec beaucoup de peine que je laisse cette super équipe derrière moi.

Merci à ma binôme Delphine pour toutes ces années passées ensemble. Ainsi qu'à mes très chers amis de fac, pour tout ce qu'on a pu partager autour d'une bonne bouteille de vin et d'un plateau fromage ou même autour de nos tables de BU, et encore à ces moments à venir même si la vie nous disperse dans toute la France, et même plus loin pour d'autre.

À ma famille pour m'avoir soutenue durant ces longues études, difficiles émotionnellement. Pour avoir toujours su trouver les mots et les bons petits plats qu'il fallait pour me remonter le moral et me redonner confiance en moi.

Et à celui qui se reconnaîtra, merci de m'encourager chaque jour à faire de mon mieux, mais aussi de me rassurer, de croire en moi. Merci pour ces merveilleux moments et surtout à toutes nos belles années à venir.

TABLES DES MATIÈRES

TABLES DES ILLUSTRATIONS : FIGURES	8
TABLES DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX	10
ABBREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	12
PARTIE I. LE CANCER.....	14
1. Qu'est-ce que le cancer ?	15
1.1 Définitions.....	15
1.2 Les mécanismes biologiques du cancer.....	15
1.2.1 Cycle cellulaire et division cellulaire : le fonctionnement normal de la cellule.....	15
1.2.2 La cancérogénèse.....	18
1.3. Classification TNM	24
2. Épidémiologie	25
2.1 Épidémiologie descriptive.....	25
2.1.1 Données de mortalité.....	25
2.1.2 Données de morbidité.....	26
2.1.3 Selon l'âge.....	27
2.2 Épidémiologie analytique.....	27
2.2.1 Facteurs de risque environnementaux.....	28
2.2.2 Facteurs de risque liés à l'environnement.....	29
2.2.3 Facteurs de risque viraux.....	29
2.2.4 Facteurs de risque professionnels.....	30
2.2.5 Facteurs héréditaires	30
3. Prévention.....	30
4. Dépistage.....	31
PARTIE II. LES TRAITEMENTS DES CANCERS ET LEURS EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS, CUTANÉO-MUQUEUX ET UNGUÉAUX	35
1. Les traitements des cancers.....	36
1.1 Chirurgie	36
1.2 Radiothérapie	38
1.3 Traitements médicamenteux.....	40
1.3.1 Les chimiothérapies cytotoxiques.....	40
1.3.2 Les Thérapies ciblées	47
1.3.3 L'immunothérapie	51
1.3.4 L'hormonothérapie	53
2. Rappel physiopathologique de la peau et des annexes	58
2.1 Physiologie de la peau.....	58
2.2 Physiologie des annexes cutanées	60
2.3 Les muqueuses : buccale et vaginale	63
3. Les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et unguéaux des anticancéreux.....	65
3.1. Effets indésirables cutanés de la chirurgie	66
3.2. Effets indésirables cutanés spécifiques à la radiothérapie	67
3.2.1 Les réactions cutanées précoces : les radiodermites aiguës.....	67
3.2.2 Les réactions cutanées tardives : les radiodermites chroniques	69
3.3. Effets indésirables dermatologiques des traitements anticancéreux	71
3.3.1 Syndrome main-pied	71
3.3.2 Eruptions acnéiformes	75
3.3.3 La xérose cutanée / Fissures.....	77
3.3.4 Phototosensibilité.....	79
3.3.5 Lésions hyperkératosiques.....	82

3.3.6 Troubles de la pigmentation	85
3.3.7 Mucites	93
3.3.8 Alopécie.....	98
3.3.9 Modifications unguéales	102
3.2.10 Troubles vasomoteurs	106
3.2.11 Sécheresse vaginale.....	107
3.2.12 Autres effets secondaires cutanés.....	107

PARTIE III. PREVENTION ET PRISE EN CHARGE : CONSEILS EN DERMOCOSMETIQUE 110

1. La dermo-cosmétique et les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et muqueux.	112
1.1 Les cosmétiques.....	113
1.1.1 Définition des cosmétiques	113
1.1.2 Limite entre cosmétique/médicaments/dispositifs médicaux.....	114
1.1.3 Les actifs en cosmétique	115
2. Prévention et prise en charge des effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères par des règles hygiéno-diététiques et médicamenteuses.....	145
2.1 Radiodermites aiguës et chroniques	145
2.1.1 Prévention.....	145
2.1.2 Prise en charge.....	149
2.2. Le syndrome main-pied.....	152
2.2.1 Prévention.....	152
2.2.2 Prise en charge.....	152
2.3 Éruption acnéiforme	154
2.3.1 Prévention.....	154
2.3.2 Prise en charge.....	154
2.4 Xérose	156
2.4.1 Prévention.....	156
2.4.2 Prise en charge.....	157
2.5 Photosensibilité	158
2.5.1 Prévention.....	158
2.5.2 Prise en charge.....	159
2.6 Lésions hyperkératosiques	159
2.6.1 Prévention.....	159
2.6.2 Prise en charge.....	159
2.7 Troubles de la pigmentation	160
2.8 Mucites.....	161
2.8.1 Prévention.....	161
2.8.2 Prise en charge.....	164
2.9 Alopécie	166
2.9.1 Prévention.....	166
2.9.2 Prise en charge.....	167
2.10 Toxicité unguéale.....	169
2.10.1 Prévention.....	169
2.10.2 Prise en charge.....	170
2.11 Troubles vasomoteurs.....	171
2.12 Sécheresse vaginale.....	172
2.12.1 Prévention.....	172
2.12.2 Prise en charge.....	172

PARTIE IV. LES THERAPIES COMPLEMENTAIRES..... 175

1. L'aromathérapie	176
1.1 Avantages et inconvénients de l'aromathérapie	176
1.2 Les huiles essentielles en massage	177
1.3 Les huiles essentielles en bain de bouche	178
2. Phytothérapie	178

2.1 Avantages et inconvénients de la phytothérapie	179
2.2 Curcuma (<i>Curcuma longa</i> (L.)).....	180
2.3 Souci des jardins (<i>Calendula officinalis</i> (L.)).....	181
2.4 Aloès des Barbades (<i>Aloe vera</i> (L.) Burm f.)	183
2.5 Chardon-Marie (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn)	184
2.6 Miel.....	186
3. Le thermalisme	187
3.1 Définition et réglementation	187
3.2 Classification des eaux thermales	187
3.3 La cure thermale.....	188
CONCLUSION	192
ANNEXES	194
BIBLIOGRAPHIE	220

TABLES DES ILLUSTRATIONS : FIGURES

FIGURE 1 LES ETAPES DU CYCLE CELLULAIRE (8).....	16
FIGURE 2 REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE (8).....	17
FIGURE 3. LES ETAPES DE LA CANCEROGENESE (4).....	17
FIGURE 4 DE LA CELLULE NORMALE A L'EXPANSION CLONALE DE LA CELLULE INITIEE.....	19
FIGURE 5 INVASION ET DISSEMINATION CANCEREUSE (13).....	20
FIGURE 6 CLASSIFICATION TNM ET STADE TUMORAL (1).....	24
FIGURE 7 NOUVEAUX CAS DE CANCER DIAGNOSTIQUES EN 2015 (1)	26
FIGURE 8 EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE "TOUS CANCERS" DE 1980 A 2012 EN FRANCE (1).....	26
FIGURE 9 NOMBRE DE CAS DE CANCERS ATTRIBUABLES AUX DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUES DE CANCER EN FRANCE EN 2000 (1).....	26
FIGURE 10 LE TABAC, FACTEUR DE RISQUE DANS LA SURVENUE DE PLUSIEURS CANCERS (1).	27
FIGURE 11 REGLE ABCDE AFIN DE SURVEILLER L'APPARITION D'UN MELANOME (18).....	32
FIGURE 12 LES MEDICAMENTS DU CANCER.....	40
FIGURE 13 LES CHIMIOETHERAPIES CYTOTOXIQUES AGISSANT SUR L'ADN PAR ACTION DIRECTE OU INDIRECTE.....	41
FIGURE 14 DCI ET NOM DE SPECIALITES DES AGENTS ALKYLANTS ET LEURS DERIVES	42
FIGURE 15 DCI ET NOM DE SPECIALITES DES SELS DE PLATINES.....	43
FIGURE 16 DCI ET NOM DE SPECIALITE DES AGENTS SCINDANTS	43
FIGURE 17 DCI ET NOM DE SPECIALITE DES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE I ET II.....	44
FIGURE 18 DCI ET NOM DE SPECIALITE DES ANTIMETABOLITES.....	45
FIGURE 19 DCI ET NOM DE SPECIALITE DES TAXANES.....	46
FIGURE 20 DCI ET NOM DE SPECIALITE DES VINCA-ALCALOÏDES	46
FIGURE 21 LES DIFFERENTS ANTICORPS MONOCLONAUX (22).....	47
FIGURE 22 LA NOMENCLATURE DES ANTICORPS MONOCLONAUX, LES SYLLABES RENSEIGNANT SUR LA CIBLE DES AC (22)	48
FIGURE 23 PRINCIPAUX ANTICORPS MONOCLONAUX ET LEURS CIBLES	49
FIGURE 24 PRINCIPAUX ITK ET LEURS CIBLES.....	50
FIGURE 25 INHIBITEURS DES SERINES THREONINES KINASE ET LEURS CIBLES.....	51
FIGURE 26 EXEMPLE DES ANTICORPS IMMUNOMODULATEURS ANTI PD1-PDL1 (30).....	49
FIGURE 27 DCI ET NOM DE SPECIALITE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN	53
FIGURE 28 DCI ET NOM DE SPECIALITE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE	55
FIGURE 29 SCHEMA DE L'EPIDERME 1 : MEMBRANE BASALE, 2 : COUCHE BASALE, 3 : CORPS MUQUEUX DE MALPIGHI, 4 : COUCHE GRANULEUSE, 5 : COUCHE CORNEE (26).....	58
FIGURE 30 SCHEMA GENERAL DES ANNEXES CUTANEEES. 1 : POIL, 2 : FOLLICULE PILEUX, 3 : GLANDE SEBACEES, 4 : GRANDES SUDORIPARES APROCRINES, 5 : GLANDES SUDORIPARES ECCRINES (INDEPENDANTES DU FOLLICULE PILO- SEBACE), 6 : EPIDERME (30).....	60
FIGURE 31 CYCLE PILAIRE, 3 : BULBE PILAIRE, 4 : PAPILLE DERMIQUE, 5 : COLONNE EPITHELIALE RESIDUELLE (30)	62
FIGURE 32 SCHEMA D'UN ONGLE, 1 : BOURRELET UNGUEAL, 2 : RACINE, 3 : CORPS DE L'ONGLE, 3A : CUTICULE, 3B : LUNULE, 3C : BORD LIBRE : EPNYCHIUM, 4 : PLATEAU UNGUEAL, 5 ET 6 : MATRICE UNGUEALE, 7 : LIT UNGUEAL, 8 : HYPNYCHIUM, 9 : DERME (30).....	62
FIGURE 33 RADIODERMITE DE GRADE 1 A 4, SELON LA NUMEROTATION SUR LES PHOTOGRAPHIES (35)	66
FIGURE 34 NECROSE CUTANEE DU DOS DU PIED (A), VASTE NECROSE CUTANEE, SURINFECTEE, AVEC FIBROSES RETRACTILES DU DOS DU PIED AU COURS D'UNE REACTION CUTANEE TARDIVE POST-RADIOTHERAPIE (B), CARCINOME EPIDERMIOÏDE DE L'INDEX SUR UNE ZONE DE RADIODERMITE CHRONIQUE TARDIVE (C), POÏKILODERMIE POST-RADIOTHERAPIE DU DOS : ASSOCIATION DE TROUBLES PIGMENTAIRES (D) . (34)	69
FIGURE 35 HAND-FOOT SYNDROME DE GRADE 1 CHEZ UNE PATIENTE TRAITEE POUR UN CANCER DU SEIN PAR 5-FU (A), HAND -FOOT SYNDROME DE GRADE 2 CHEZ UN PATIENT TRAITE POUR UNE LEUCEMIE PAR METHOTREXATE A FORTE DOSE (B) (37)	70

FIGURE 36 SPECTRE CLINIQUE DU HSFR CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR SORAFENIB OU SUNITINIB. A : ERYTHEME DES PAUMES DES MAINS, B: ERYTHEME DES MAINS AVEC UNE DESQUAMATION SUPERFICIELLE, C : PLAQUES ERYTHEMATEUSES BIEN MARQUEES ACCOMPAGNEES DE DISCRETES BULLES TENDUES, D : HYPERKERATOSE JAUNATRE SUR LES ZONES DE PRESSIONS DES PLANTES DES PIEDS, E : BULLES AVEC ERYTHEME EN FOND, F : GRANDES BULLES ETENDUES PLAQUES ERYTHEMATEUSES MARQUEES. (39).....	71
FIGURE 37 ERUPTION ACNEIFORME APPARUE 10 JOURS APRES L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB (A) (42), ERUPTION PAPULO-PUSTULEUSES CARACTERISTIQUE SOUS ANTI-EGFR (B) (44).....	74
FIGURE 38 XEROSE ET FISSURE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR CETUXIMAB POUR UN CANCER DU COLON (45).....	76
FIGURE 39 PHENOMENE DE RADIATION RECALL SUR UNE ZONE PREALABLEMENT TRAITÉE PAR RADIOTHERAPIE (A)(B) (51).....	77
FIGURE 40 KERATOSES VERRUQUEUSES CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR DES INHIBITEURS DE BRAF (47).....	82
FIGURE 41 KERATOACANTHOMES DU BRAS ET DU TRONC CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR DES INHIBITEURS DE BRAF (47).....	82
FIGURE 42 CARCINOMES EPIDERMOÏDES DU CUIR CHEVELU ET DE LA JAMBE (47).....	83
FIGURE 43 HYPERPIGMENTATION LOCALISEE AUX PLIS DE FLEXION (A), HYPERPIGMENTATION SOUS PANSEMENT (B) (53).....	85
FIGURE 44 HYPERPIGMENTATION FLAGELLEE SOUS BLEOMYCINE (A), HYPERPIGMENTATION RETICULEE SOUS PACLITAXEL (B) (53).....	86
FIGURE 45 MELANONYCHIES DIFFUSES SOUS BUSULFAN (A)OU LONGITUDINALES SOUS HYDROXYUREE (B) (53).....	86
FIGURE 46 DEPIGMENTATION SEGMENTAIRE DES CHEVEUX (A), DEPIGMENTATION DES POILS (B), DEPIGMENTATION ALTERNEE CARACTERISTIQUE DES CILS (C), IMPREGNATION JAUNATRE DE LA MUQUEUSE BUCCALE (D) SOUS SUNITINIB (54).....	90
FIGURE 47 DEPIGMENTATION DES CHEVEUX AVEC LE PAZOPANIB (54).....	90
FIGURE 48 MUCITE INDUITE PAR LE CISPLATINE ASSOCIE A LA RADIOTHERAPIE (57).....	93
FIGURE 49 MUCITE AVEC ULCERATIONS SUPERFICIELLES DIFFUSES INDUITE PAR LE CETUXIMAB (58)	94
FIGURE 50 (A) FISSURES LINGUALES DIFFUSES ET HYPERALGIQUES SOUS SORAFENIB, (B) ULCERATIONS APHTOÏDES SOUS INHIBITEURS DE MTOR, (C) GLOSSITE MIGRATRICES BENIGNE INDUITE PAR LE SORAFENINIB, (D) OSTEONECROSE DU MAXILLAIRE SUPERIEUR SOUS BEVACIZUMAB (58).....	98
FIGURE 51 ALOPECIE PERSISTANTE 2 ANS APRES UNE CHIMIOOTHERAPIE INTENSIVE PAR LE BUSULFAN AVANT UNE TRANSPLANTATION MEDULLAIRE (38).....	99
FIGURE 52 (A) ALOPECIE DE TYPE ANDROGENIQUE AVEC MODIFICATION DE LA TEXTURE SOUS ERLOTINIB (44), (B) EFFLUVIUM TELOGENE PAR L'ASSOCIATION INTERFERON ET RIBAVIRINE (40).....	102
FIGURE 53 (A) ONYCHOLYSE DE GRADE 1 INDUITE PAR DOCETAXEL (37), (B) LIGNE DE BEAU AU COURS DE TRAITEMENTS CYTOSTATIQUES (38), (C) MELANONYCHIES TRANSVERSALES ET LONGITUDINALES ASSOCIEE A UNE LEUCONYCHIE TRANSVERSALE SOUS DOXORUBICINE (53).....	102
FIGURE 54 (A) GRANULOMES PYOGENIQUES SOUS EVEROLIMUS, (B) HEMORRAGIES FILIFORMES UNGUEALES SOUS SORAFENIB (52).....	103
FIGURE 55 SHAMPOING SECURE NODÉ CHT, BIODERMA (113).....	132
FIGURE 56 BRUME CUIR CHEVELU, MEME (114).....	132
FIGURE 57 STICKS CORRECTEUR COUVRANCE, AVENE (118).....	135
FIGURE 58 FOND DE TEINT FLUIDE TOLERIANE, LA ROCHE POSAY (119).....	135
FIGURE 59 FOND DE TEINT COMPACT TOLERIANE, LA ROCHE POSAY (120).....	135
FIGURE 60 POUDRES MOSAÏQUES COUVRANCE, AVENE (121).....	135
FIGURE 61 CRAYON CORRECTEUR SOURCILS COUVRANCE, AVENE (122).....	135
FIGURE 62 (1) VERNIS AU SILICIUM LA ROCHE POSAY (124), (2) VERNIS ROUGE AU SILICIUM MEME (125).....	136
FIGURE 63 EVONAIL REPARATEUR, EVAUX (126).....	137
FIGURE 64 LE SOIN POUR LES ONGLES ET SA COMPOSITION NATURELLE (127).....	139
FIGURE 65 L'HUILE DISSOLVANTE ET SA COMPOSITION (129).....	139
FIGURE 66 GANTS ET CHAUSSONS DE SOINS (130).....	140

TABLES DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX

TABLEAU 1 STADE DU CANCER FONCTION DE LA CLASSIFICATION TNM.....	25
TABLEAU 2 GRADUATION DE LA SEVERITE DES SYMPTOMES DE LA RADIODERMITE AIGUE (35)	68
TABLEAU 3 GRADUATION DE LA SEVERITE DES SYMPTOMES DU SYNDROME MAINS-PIEDS ET SES CONSEQUENCES FONCTIONNELLES (36).....	69
TABLEAU 4 DIFFERENCES MAJEURS ENTRE LE HSF ET HSFR (37).....	72
TABLEAU 5 PRINCIPAUX MEDICAMENTS ENTRAINANT UN HSF OU UN HSFR.....	74
TABLEAU 6 GRADUATION DE LA SEVERITE DES SYMPTOMES DES ERUPTIONS ACNEIFORMES (43).....	76
TABLEAU 7 GRADUATION DE LA SEVERITE DE LA XEROSE CUTANEE (46)	78
TABLEAU 8 TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTICANCEREUX ENTRAINANT DES PHENOMENES DE PHOTOSENSIBILISATION.....	82
TABLEAU 9 PRINCIPAUX MEDICAMENTS ENTRAINANT UNE HYPERKERATOSE, DES KERATOACANTHOMES, DES CARCINOMES EPIDERMOIDES ET KERATOSES PILAIRES.....	85
TABLEAU 10 PRINCIPAUX MEDICAMENTS A L'ORIGINE DE TROUBLES DE LA PIGMENTATION.....	92
TABLEAU 11 GRADUATION DE LA SEVERITE DES SYMPTOMES DES MUCITES BUCCO-PHARYNGEES (56)	97
TABLEAU 12 PRINCIPAUX TRAITEMENTS A L'ORIGINE DE MUCITES BUCCO-PHARYNGEES.....	97
TABLEAU 13 GRADUATION DE LA SEVERITE DE L'ALOPECIE (60).....	100
TABLEAU 14 PRINCIPAUX TRAITEMENT RESPONSABLES D'UNE ALOPECIE OU D'UNE MODIFICATION DU CHEVEU ET DES POILS.....	101
TABLEAU 15 GRADUATION DE LA SEVERITE DE LA TOXICITE UNGUEALE (37).....	104
TABLEAU 16 PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES UNGUEAUX EN FONCTION DES MOLECULES ANTICANCEREUSES.....	105
TABLEAU 17 EXEMPLES DE PRODUITS D'HYGIENE (77)(78)(79)(80)(81).....	118
TABLEAU 18 EXEMPLES DE PRODUITS COSMETIQUES HYDRATANTS CORPS +/- VISAGE (84)(85)(86)(87)(88).....	122
TABLEAU 19 EXEMPLES DE PRODUITS COSMETIQUES HYDRATANTS POUR LE VISAGE (89)(90)(91)(92)	123
TABLEAU 20 EXEMPLES DE PRODUITS COSMETIQUES KERATOLYTIQUES (95)(96).....	125
TABLEAU 21 EXEMPLES DE PRODUITS COSMETIQUES REPARATEURS (98)(99)(100)(101).....	126
TABLEAU 22 CLASSIFICATION DES PRODUITS SOLAIRES EN FONCTION DU FACTEUR DE PROTECTION SOLAIRE (SPF) (80).....	130
TABLEAU 23 EXEMPLES DE PRODUITS SOLAIRES (108)(109)(110)(111).....	132
TABLEAU 24 GROUPE D'ETUDE DES PRODUITS COSMETIQUES DE LA GAMME MEME, FONCTION DES CRITERES D'INCLUSION ET DES PRODUITS TESTES (131).	143
TABLEAU 25 CLASSIFICATION DES EAUX THERMALES EN FONCTION DE LA TEMPERATURE ET DE LA TENEUR EN MINERAUX (187).....	188
TABLEAU 26 PRESENTATION DES STATIONS THERMALES ET DES PROPRIETES DE LEUR EAU THERMALE (188)(189)(190)(191)(192)(193).....	189

ABBREVIATIONS

ARS : Agence Régionale de Santé

CNO : Complément Nutritionnel Oraux

CSP : Code de la Santé Publique

CSRSEN : Comité Scientifique des Risques Sanitaires Emergents et Nouveaux

CYP : Cytochrome

DM : Dispositifs Médicaux

EBV : Virus Epstein Barr

ESC : Effets Secondaires Cutanés

HE : Huile Essentielle

HBC : Virus de l'hépatite C

HBV : Virus de l'hépatite B

HPV : Papillomavirus Humain

IM : Intramusculaire

ISRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

ISRNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SOD : Superoxyde dismutase

TC : Tissu Conjonctif

UV : Ultra violets

INTRODUCTION

Le cancer constitue la première cause de mortalité en France. Près de 380 000 personnes sont diagnostiquées du cancer chaque année, et ces chiffres ont doublé ces 30 dernières années. Cette tendance est à mettre sur le compte de l'augmentation de la population et de son âge, de l'amélioration de la détection, mais aussi sur celui de nos comportements à risque (tabac, alcool, rayons UV), notre mode de vie (sédentarité, obésité, nutrition), et notre environnement.(1)

Le terme général de « cancer » s'applique à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Les cancers sont caractérisés par une prolifération anarchique de cellules anormales échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme. Les causes d'apparition des cancers sont multifactorielles, en effet, à la fois les facteurs physiques, chimiques et biologiques sont mis en cause, mais on retrouve également le vieillissement ainsi que des facteurs héréditaires.(2)

Depuis quelques années, de nouveaux traitements ont profondément modifié la prise en charge et le pronostic de certains cancers avec l'arrivée des thérapies ciblées ou encore de l'immunothérapie. Face à tous ces changements, le plan cancer a été mis en place pour une troisième édition en 2014 ; il a pour aspiration de répondre aux besoins et aux attentes des patients, ainsi qu'à leur entourage. Au sein de ce plan est définie une stratégie à adopter au niveau national, dans la prise en charge, le suivi du patient, la recherche et dans la prévention. (1)

Cet élargissement d'offres thérapeutiques et l'augmentation des molécules disponibles à l'officine obligent le pharmacien à mettre à jour ses connaissances afin de délivrer des conseils appropriés sur le médicament, mais aussi sur leurs effets secondaires. Parmi ces effets secondaires, les effets cutanés, cutanéomuqueux et des phanères sont très fréquents. Cela concerne en premier lieu les thérapies ciblées et l'immunothérapie, mais il ne faut cependant pas négliger l'impact de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et de la radiothérapie. Malgré le fait qu'ils ne mettent pas directement en jeu le pronostic vital, leurs impacts psychologiques, physiques ainsi que leurs caractères parfois stigmatisant, constituent un véritable fardeau pour les patients. Dans certains cas, ils peuvent même conduire à l'arrêt

des traitements, il est donc indispensable de les prendre en charge de la manière la plus appropriée possible.

Ainsi, le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, sera en première ligne pour prévenir les patients de ces effets indésirables, afin qu'ils soient attentif notamment à reconnaître les prodromes. Il devra aussi leur donner des conseils de prévention et de prise en charge pour améliorer leur qualité de vie. Cependant, tous les effets ne pourront être pris en charge par le pharmacien et nécessiteront l'avis d'un médecin ou d'un spécialiste.

Dans un premier temps, je ferais quelques rappels sur les cancers et leurs traitements, suivis, dans un second temps, de la description et la graduation des effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères. Nous verrons par la suite qu'ils ont la possibilité d'être prévenus voir traités par des mesures hygiéno-diététiques, des conseils dermo-cosmétiques et des traitements médicamenteux. Puis dans la dernière partie, je présenterais quelques études menées sur l'utilisation des thérapies complémentaires : aromathérapie et phytothérapie, sur les effets indésirables cutanés des patients. Enfin, j'aborderais brièvement les bienfaits du thermalisme.

Cette thèse a donc été élaborée dans le but de constituer une aide pour les pharmaciens qui sont de plus en plus confrontés aux patients cancéreux, et qui se retrouvent souvent désarmés face aux effets secondaires cutanés. Pour cela, sont proposées à la fin de ce manuscrit, des fiches de synthèse sur les différents effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères, à l'intention des pharmaciens et des patients.

PARTIE I.
LE CANCER

1. Qu'est-ce que le cancer ?

1.1 Définitions

Sur le plan médical, le mot « cancer » est un terme général englobant un grand nombre de maladies très différentes les unes des autres qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. (2)

Sur le plan biologique, le cancer est caractérisé par la prolifération rapide et anarchique de cellules anormales, liée à un échappement aux mécanismes de régulation assurant le développement harmonieux de notre organisme. Ces cellules, en se multipliant, vont produire une masse tissulaire, appelée tumeur. Cette masse prolifère d'abord localement, puis en devenant de plus en plus grosse, va envahir les tissus avoisinants. Les cellules cancéreuses peuvent également essaimer à distance et former ce que l'on appelle des métastases. (3)

1.2 Les mécanismes biologiques du cancer

Par opposition aux cellules saines, les cellules cancéreuses sont autonomes. Elles sont indépendantes des communications qui régulent normalement la prolifération cellulaire. Cette prolifération incontrôlée, caractéristique universelle et majeure des cancers, fait émerger un tissu tumoral. Afin de se multiplier sans cesse, les cellules cancéreuses court-circuitent de nombreux points de régulation de la prolifération cellulaire.

A travers quelques rappels sur le cycle cellulaire et sa régulation nous allons pouvoir déterminer les points de contrôle que la cellule détourne à son profit.

1.2.1 Cycle cellulaire et division cellulaire : le fonctionnement normal de la cellule

La cellule est l'unité de base de tout organisme vivant. Elle est composée d'une membrane qui renferme le cytoplasme, dans lequel on retrouve le noyau. C'est dans ce dernier que le patrimoine génétique est stocké sous la forme de 23 paires de chromosomes. Ces chromosomes sont constitués d'une molécule d'ADN en forme de double hélice enroulée sur lesquelles sont inscrits les gènes.

L'organisme humain est constitué d'environ 100 000 milliards de cellules, ce nombre est très finement régulé et fonctionne grâce à un équilibre constant entre la production et la destruction des cellules. La cellule, physiologiquement, est donc sous le contrôle de deux mécanismes : le cycle cellulaire, qui permet la prolifération de cellules filles par division, et l'apoptose, processus de mort programmée conduisant à la destruction des cellules vieilles ou abimées. (4)

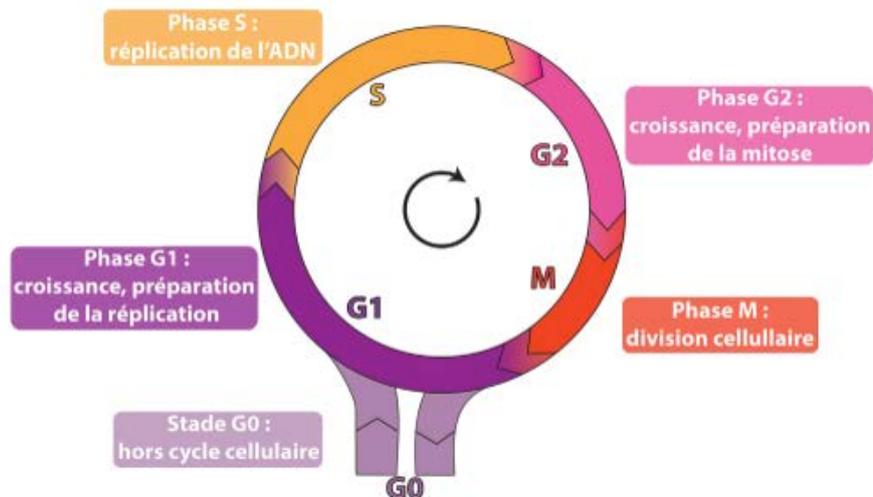


Figure 1. Les étapes du cycle cellulaire (8)

Une cellule normale ne prolifère que si elle reçoit les signaux de prolifération adéquats. En effet, une cellule peut proliférer par l'intermédiaire de facteur de croissance, comme par exemple le facteur de croissance épithélial EGF.

La prolifération est contrôlée au niveau du cycle cellulaire, ce dernier, regroupe les différentes phases qui permettent de générer deux cellules filles, il comporte 5 phases (Figure 1):

- Phase de repos G0 correspond au stade de quiescence de la cellule
- Phase G1 est une phase de croissance durant laquelle la cellule accroît sa taille
- Phase S est l'étape pendant laquelle se déroule la répllication de l'ADN
- Phase G2 est également une phase de croissance
- La dernière phase, la mitose, correspond à la division cellulaire donnant naissance à deux cellules filles.

Après la mitose, la cellule peut : soit quitter le cycle cellulaire pour se développer, atteindre sa maturation et éventuellement mourir par apoptose, soit passer en phase G0 et revenir plus tard dans le cycle cellulaire.

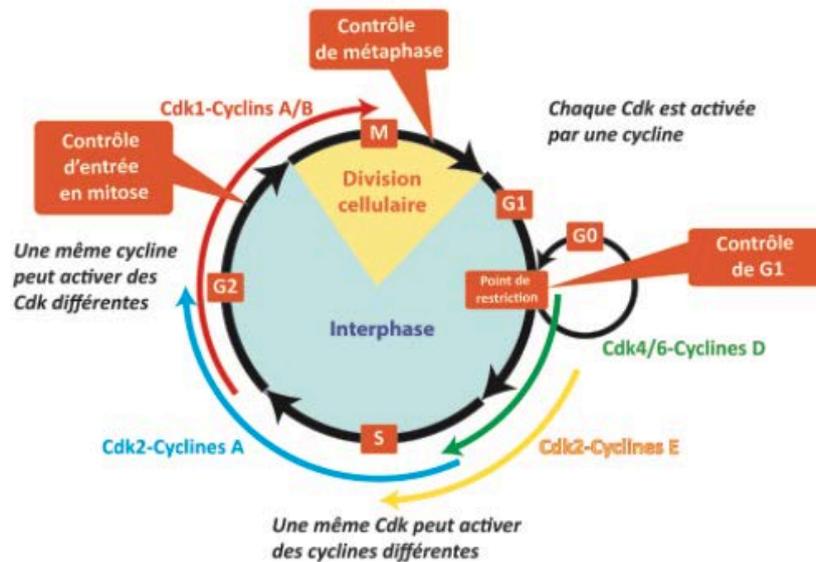


Figure 2. Régulation du cycle cellulaire (8)

Il existe des systèmes de régulation, (Figure 2), hautement perfectionnés, qui opèrent à différents niveaux du cycle cellulaire. Ces systèmes permettent de détecter toute anomalie présente dans le cycle, ainsi, la cellule pourra réparer ses erreurs ou bien entrer en apoptose et ainsi éviter le développement de cellules anormales.(5)

Tout d'abord, on retrouve des protéines enzymatiques, les kinases Cyclines-dépendantes (Cdk) qui assurent l'exécution et les transitions de chaque phase du cycle. La succession normale des différentes phases ne peut avoir lieu, que si les différentes Cdk intervenant au cours des différentes phases sont présentes et actives aux moments opportuns. Un système de surveillance de la bonne exécution de chaque phase et des transitions entre phases est assuré par un ensemble de mécanisme moléculaire qui assure un « contrôle qualité ». Ce système peut arrêter le cycle en inhibant les Cdk. (6)

D'autre part, le déroulement du cycle cellulaire est vérifié au niveau de points de contrôle. Ils vont déterminer si le cycle cellulaire peut progresser au sein d'une phase ou s'il peut passer à la phase suivante.

Le premier point de contrôle est en fin de phase G1, il va décider si la cellule peut rentrer dans le cycle. La protéine impliquée dans ce contrôle est la protéine Rb. Elle va permettre de déterminer si les signaux de prolifération reçus par la cellule justifient l'entrée dans le cycle cellulaire. Si c'est le cas, la protéine Rb sera inactivée

par l'intermédiaire de ces signaux, ce qui permettra l'expression des gènes de prolifération qui, in fine, feront rentrer la cellule dans le cycle cellulaire.

Le second point de contrôle se trouve en fin de phase S, il est activé lorsque des dommages de l'ADN sont détectés ou lorsque la réplication est bloquée. L'activation de ce point de contrôle arrête le cycle cellulaire, qui reprendra quand les anomalies seront réparées.

Pour finir, le dernier point de contrôle se trouve en phase G2, il va assurer les dernières vérifications au niveau de l'ADN. Une fois la duplication et la réparation de l'ADN terminée, le point de contrôle sera inactivé, la cellule pourra entrer en phase de mitose afin de donner deux cellules filles. (7)(8)

Il existe également un mécanisme naturel de défense afin de lutter contre la prolifération anormalement élevée des cellules, on parle de sénescence. Cette dernière va permettre de verrouiller définitivement le point de restriction qui ne pourra plus être activé par les signaux de prolifération.

1.2.2 La cancérogénèse

1.2.2.1 De la naissance de la cellule initiée au cancer : processus de cancérogénèse

La cancérogénèse, correspond à la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations. Ce processus, malgré l'anarchie qui caractérise la formation du tissu tumoral, suit des principes valables pour l'ensemble de tous les cancers. On considère qu'il s'effectue en trois étapes (Figure 3) et que la progression tumorale dépend de deux types d'agents cancérogènes : les agents initiateurs et les promoteurs de tumeurs.



Figure 3. Les étapes de la cancérogénèse (4)

Les cellules tumorales dérivent, dans la grande majorité des cas, d'une seule cellule, que l'on appelle *la cellule initiée* (Figure 3). Cette cellule va accumuler des altérations au niveau de son génome, on parle de mutation. Ces mutations peuvent être liées à une mutation génétique ou bien être liées à l'exposition à des facteurs carcinogènes, correspondant à des agents initiateurs. On considère qu'il faut une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse. Cette étape correspond à la première phase de l'oncogénèse, appelée *phase d'initiation*. Ces agents initiateurs initient donc l'oncogénèse, mais vont également la faire progresser en conférant de nouvelles capacités aux cellules tumorales, et ainsi leur permettre d'échapper aux régulations cellulaires. (9) On retrouve dans l'environnement un grand nombre d'agents initiateurs (carcinogènes chimiques, comme les hydrocarbures polycyclique aromatiques (pétrole et tabac), des virus (hépatite B, Epstein-Barr), des radiations...).

La plupart du temps, ces mutations surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique, c'est pour cette raison que la mutation ne sera pas transmise à la descendance, on parle de forme sporadique qu'on oppose aux cancers héréditaires.(10)

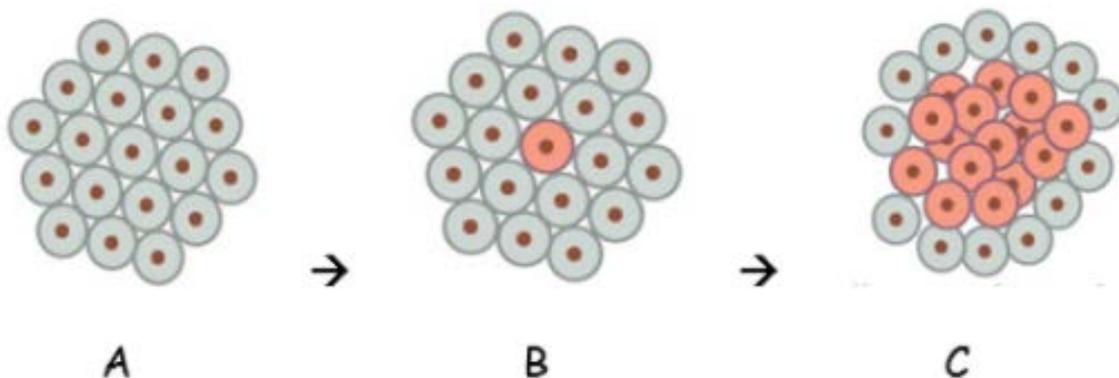


Figure 4. De la cellule normale à l'expansion clonale de la cellule initiée

A : Cellules normales B : Cellule initiée C : expansion clonale de la cellule initiée (promotion) (5)

La cellule initiée va ensuite se multiplier de manière indépendante des contrôles tissulaires, et donner naissance à des cellules identiques entre elles (Figure 4), on parle de *population monoclonale*. Cette prolifération correspond à la *phase de promotion* de l'oncogénèse. Ils existent des promoteurs tumoraux qui vont permettre d'accélérer la progression tumorale sans provoquer directement de mutations sur l'ADN. On va obtenir une augmentation du risque de mutations par augmentation de

la division cellulaire. La phase de promotion est une phase lente initiale puis exponentielle, elle va aboutir à la formation d'une tumeur bénigne. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs (ester de phorbol, les hormones (oestrogènes), l'alcool, les graisses alimentaires, l'inflammation chronique).

Après une phase d'invasivité locale qui se fait au détriment des cellules environnantes, les cellules entrent dans la *phase de progression*. Elles ont obtenu des caractéristiques fonctionnelles tout au long de ce processus, qui vont s'inscrire à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme.(11) En effet, elles se multiplient de manière anarchique, ne régulent plus leur cycle cellulaire et ne sont plus sensibles aux signaux de mort cellulaire. Lors de cette phase, la tumeur va croître localement par l'intermédiaire de l'angiogénèse, qui se développe tout particulièrement au cours de cette étape. En effet, la cellule tumorale va sécréter des facteurs angiogénétiques qui vont permettre la formation de néo vaisseaux, et, ainsi amener les nutriments et l'oxygène nécessaires au bon développement de cette dernière.

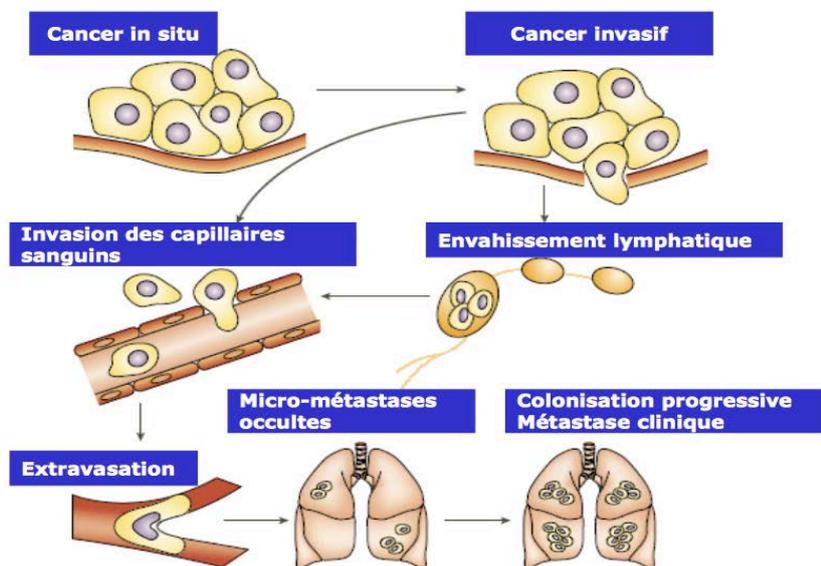


Figure 5. Invasion et dissémination cancéreuse (13)

La tumeur localisée, que l'on appelle aussi cancer *in situ*, à un certain stade, sous l'effet de la croissance tumorale va rompre la membrane basale et envahir et détruire les tissus adjacents. Le cancer est alors qualifié d'invasif.

La cellule cancéreuse peut se défaire de la tumeur et se disséminer par voie lymphatique ou sanguine (Figure 5), on parle alors de foyer infectieux secondaire, appelé également métastase.

Le délai qui s'écoule entre le premier évènement initiateur et l'émergence clinique d'un cancer est de durée variable et peut être très long, jusqu'à 60 ans. (7)(13)

1.2.2.2 Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs

Il a été mis en évidence deux catégories de gènes qui, une fois altérés par des mutations, peuvent participer à l'apparition du processus de cancérisation. Il s'agit :

- des « proto-oncogènes » qui ont pour rôle de favoriser la prolifération normale des cellules. Une mutation sur ces gènes, on parle alors d'oncogènes, peut entraîner une activation de leur fonctionnement, ce qui entraîne une stimulation anormale de la prolifération cellulaire et une diminution de la capacité apoptotique des cellules.

A ce jour plus de 150 oncogènes ont été découverts chez l'homme.

- des gènes « suppresseurs de tumeur » qui ont pour rôle de contrôler négativement la croissance, la différenciation cellulaire, et de favoriser l'apoptose.

Il a été identifié à ce jour une quarantaine de gènes suppresseurs de tumeurs, on peut citer par exemple deux protéines codées par ces gènes : la protéine Rb, régulant négativement le cycle cellulaire et la protéine p53 qui est un facteur de transcription d'importance majeure pour la cellule, régulant la prolifération cellulaire et l'apoptose.(14)

Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est le gène p53, dans un cancer sur 2, ce dernier, a perdu sa fonction. (11)

La déficience de ces gènes joue donc un rôle-clé dans l'apparition des cancers, les mutations impliquant ces gènes sont retrouvées dans la plupart des cancers.

1.2.2.3 La dérégulation de la prolifération cellulaire

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper aux mécanismes de régulation. Si les erreurs ne sont pas réparées, elles vont s'accumuler, et, au fil des divisions, seront à l'origine des cancers.

Les mécanismes assurant la succession des différentes étapes dans le cycle sont souvent détournés par les cellules cancéreuses. Nombreux sont les exemples dans les tumeurs humaines de surexpression des cyclines, de mutation de CDK ainsi que de mutation ou délétion des inhibiteurs. (8)

Elles vont pouvoir également échapper au point de contrôle du cycle cellulaire. Pour qu'une cellule puisse entrer dans le cycle, elle doit passer le point de restriction gardé par la protéine Rb. Quand les signaux de prolifération cellulaires sont suffisants, la protéine Rb s'inactive ce qui va permettre à la cellule de rentrer dans le cycle cellulaire. Les cellules cancéreuses vont suractiver les signaux cellulaires afin de passer le point de restriction, pour cela elles utilisent divers moyens comme :

- L'utilisation d'une mutation sur un oncogène, qui permettra de produire en permanence des protéines impliquées dans la transmission d'un signal de prolifération. La cellule s'affranchit alors de la stimulation par un facteur de croissance et prolifère de façon autonome et incontrôlée.
- La stimulation autocrine de la prolifération cellulaire en surproduisant un facteur de croissance qui active son propre récepteur à la surface des cellules cancéreuses.
- Dans de nombreuses cellules cancéreuses, on retrouve des mutations inactivatrices du gène Rb qui va *in fine* empêcher la protéine Rb de garder son point de restriction, les cellules cancéreuses pourront ainsi proliférer librement.

Pour éviter la senescence, les cellules cancéreuses peuvent également avoir recours à des solutions : lorsque la cellule cancéreuse produit des signaux de prolifération cellulaire, ces derniers sont justement dosés par les cellules afin de désactiver le point de restriction mais ne pas activer la senescence. Les cellules peuvent également bénéficier de mutation inactivant les gènes de la senescence, tel que le

gène suppresseur de tumeur p53 qui permet à la cellule d'entrer en senescence lorsque la prolifération cellulaire est trop intense.

Ainsi, les cellules cancéreuses par l'intermédiaire de cet échappement à la régulation de la prolifération cellulaire et à la senescence vont pouvoir se multiplier de façon autonome et anarchique. (7)

1.2.2.4 Les caractéristiques fonctionnelles et morphologiques de la cellule cancéreuse

D'un point de vue fonctionnel, on reconnaît des similitudes entre les cellules cancéreuses, qui vont les différencier des cellules normales :

- indépendance vis à vis des facteurs de croissance, cela explique qu'une tumeur puisse continuer à proliférer
- insensibilité vis à vis des signaux anti prolifératifs
- résistance à l'apoptose
- caractère immortel des cellules, perte de la senescence
- capacité à induire l'angiogenèse
- capacité d'invasion tissulaire

Ces propriétés se traduisent par une séquence d'évènements biologiques, caractérisés par une dédifférenciation tissulaire, le développement de lésions dysplasiques, de tumeurs bénignes, puis de tumeurs malignes, d'abord *in situ* puis invasives conduisant à la survenue de métastases.

Au niveau des chromosomes, on va retrouver deux types d'anomalies. En effet, lors de la division cellulaire, les chromosomes sont répartis équitablement entre les cellules filles et forment leur noyau. Comme pour le reste du cycle il existe des systèmes qui contrôlent le bon déroulement de la division cellulaire. La perte de ce contrôle peut provoquer des anomalies quantitatives telles que l'aneuploidie ou la polyploidie, ce qui augmente l'instabilité génétique au sein de la cellule cancéreuse et ainsi va permettre la progression de l'oncogénèse. Généralement, on observe une augmentation du nombre total de chromosome, passant de 46 chromosomes physiologiquement à plus de 200 chromosomes dans la cellule cancéreuse.

On retrouve également des anomalies qualitatives avec des translocations, déplétion ou amplification d'un fragment de chromosome.

Les modifications fonctionnelles sont accompagnées de modifications morphologiques. Les noyaux des cellules seront impactés, en effet ils sont gros et irréguliers, on parle d'anisocaryose. On peut également noter la présence d'une multinucléation. De plus, on retrouvera des modifications au niveau du cytoplasme, dans lequel il y aura des variations quantitatives des sécrétions, ainsi que l'apparition de nouvelles substances, considérées comme des marqueurs tumoraux, elles pourront ainsi être dosées dans le sérum. D'autres modifications morphologiques peuvent également être retrouvées au niveau de la membrane des cellules.(11)

1.3. Classification TNM

Le TNM est un système de classification des tumeurs cancéreuses solides de l'Union internationale contre le cancer (UICC). C'est le système de classification le plus fréquemment utilisé en oncologie.

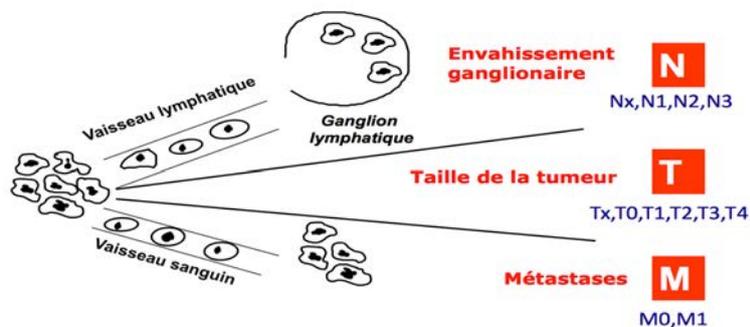


Figure 6. Classification TNM et stade tumoral (1)

T pour la taille de la tumeur, la classification se fait de T0 à T4

N pour l'envahissement ganglionnaire, de N0 à N3, N0 correspondant à l'absence d'envahissement.

M pour la présence de métastase, M0 à M1, M0 correspondant à l'absence de métastases, et M1 correspond à la présence de métastases. (Figure 6)

De cette classification en découle des stades, présentés dans le tableau ci joint

Stade	T	N	M
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	Tous T	N3	M0
	T4	Tous N	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 1. Stade du cancer fonction de la classification TNM

Certaines tumeurs peuvent être classées Tis qui signifie « *in situ* ». Ces tumeurs sont à leur premier stade de développement, avant qu'elles deviennent invasives. Chaque cancer possède son propre système de classification TNM, même si la classification de base reste la même.

En fonction de l'histoire naturelle de certains types de cancers, il existe d'autres systèmes de classification qui viennent préciser davantage le stade. Il en existe, entre autres, pour classifier le mélanome, les cancers gynécologiques, les cancers hématologiques et les cancers colorectaux. (15)

2. Epidémiologie

2.1 Epidémiologie descriptive

2.1.1 Données de mortalité

Le taux de mortalité correspond au nombre de décès pour 100 000 personnes/an standardisé sur la structure d'âge de la population Mondiale.

Le nombre de décès par cancer est estimé à 149 500 en 2015 en France métropolitaine, dont 84 000 hommes et 65 000 femmes.

Chez les hommes, le cancer du poumon reste le plus meurtrier devant le cancer de la prostate et le cancer colorectal. Chez les femmes, nous retrouvons en premier le cancer du sein suivi par le cancer du poumon et le cancer colorectal.

Sur la période 2005 - 2012, le taux de mortalité par cancer diminue régulièrement tant chez l'homme que chez la femme, respectivement de 2,9% et de 1,4%. Ce taux reste plus important chez l'homme mais à tendance à diminuer rapidement. Cette baisse est essentiellement liée à la baisse de la consommation de tabac et d'alcool chez l'homme. (1)

2.1.2 Données de morbidité

Le taux de morbidité correspond à l'incidence, qui elle-même correspond au nombre de cas pour 100 000 personnes/an standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale.

Le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2015 était de 385 000, avec 211 000 cas touchant les hommes et 174 000 concernant les femmes. (Figure 7).

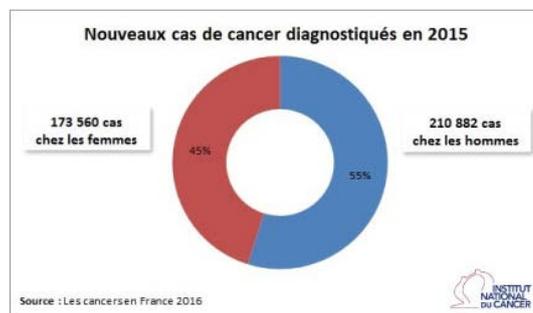


Figure 7. Nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2015 (1)

Chez l'homme, l'incidence a tendance à augmenter régulièrement entre 1980 et 2005 puis à diminué jusqu'en 2010 et tend à se stabiliser depuis. Chez la femme, l'incidence augmente depuis 1980 mais l'augmentation est en ralentissement depuis 2005. (Figure 8)

Sur la période de 1980 à 2005, le taux d'incidence augmente sur la population générale du fait de l'accroissement et du vieillissement de la population. On notera un fléchissement de cette augmentation depuis 2005 avec une augmentation moyenne de 0,2% chez la femme et même une diminution chez les hommes de

1,3%. Le taux d'incidence reste toujours plus élevé chez l'homme que chez la femme. (1)

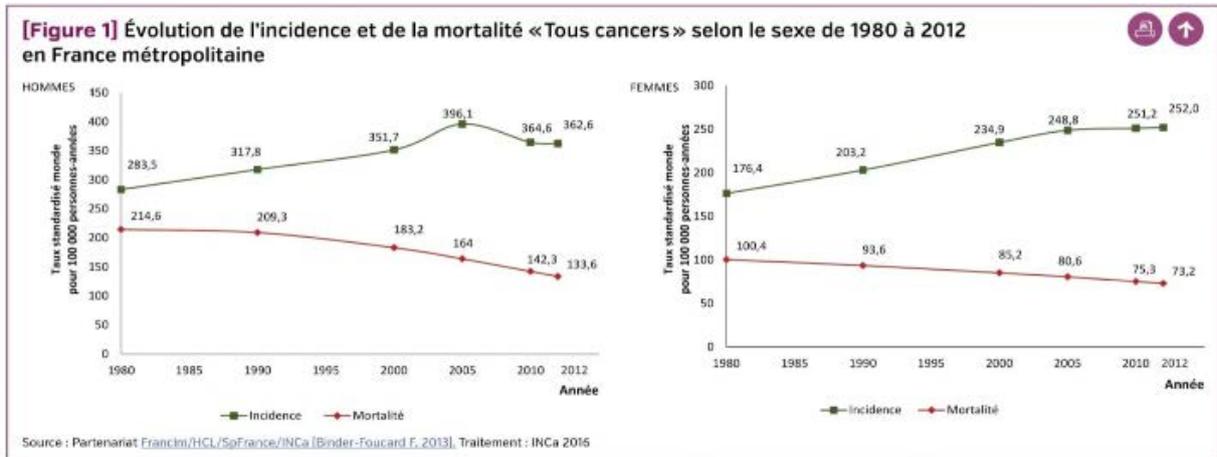


Figure 8. Evolution de l'incidence et de la mortalité "tous cancers" de 1980 à 2012 en France (1)

2.1.3 Selon l'âge

Plus de la moitié des cas sont diagnostiqués après 65 ans. L'âge médian du diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme. L'âge médian au décès est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme.

2.2 Epidémiologie analytique

Les cancers sont des maladies multifactorielles (Figure 9). La prévention primaire repose sur l'identification des facteurs de risque. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

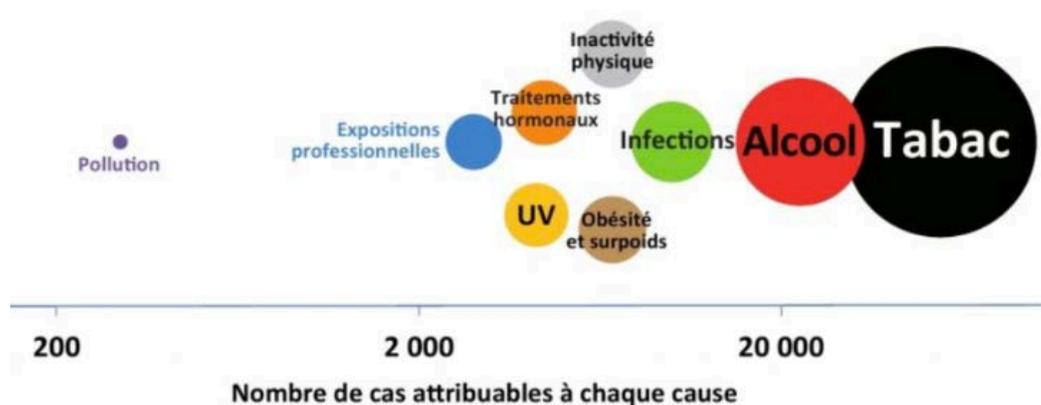


Figure 9. Nombre de cas de cancers attribuables aux différents facteurs de risques de cancer en France en 2000 (1)

Le facteur de risque principal est l'âge, les facteurs externes peuvent être de nature chimiques, physiques, biologiques, des éléments du mode de vie ou encore liés à un environnement professionnel. L'exposition à un facteur de risque n'entraîne pas de façon systématique l'apparition d'un cancer.

2.2.1 Facteurs de risque environnementaux

Le tabac est responsable en 2013 de 45 000 décès en France qu'il soit actif ou passif. (1)

Il est le premier facteur de risque évitable de mortalité précoce. En 2016, le tabagisme reste la principale cause de décès évitable dans le monde.

De nombreux cancers sont attribuables au tabac. (Figure 10)

Dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016, la lutte contre le tabac a été renforcée par l'instauration de paquets de cigarettes neutres.

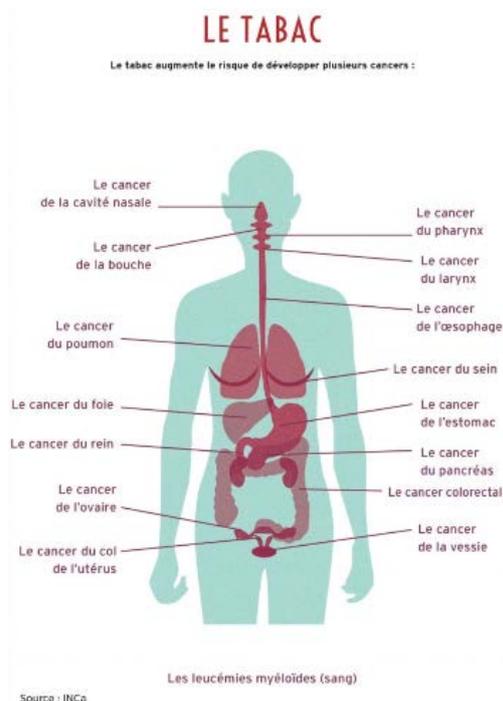


Figure 10. Le tabac, facteur de risque dans la survenue de plusieurs cancers (1).

L'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable, il est responsable de 15 000 décès par an par cancer. La consommation d'alcool en France reste parmi les plus élevées d'Europe. Un rapport de la Cour des comptes en 2016 préconise d'encadrer davantage l'information sur l'alcool, d'agir plus efficacement sur la publicité, d'agir sur la fiscalité et de revoir la législation sur les débits de boissons.

L'alimentation, est un facteur essentiel à prendre en compte. Le statut nutritionnel et l'activité physique sont à la fois source de facteurs protecteurs et de facteurs de risques. 20 à 25 % des cancers seraient imputables aux comportements alimentaires. Le Plan National nutrition santé, Le Plan obésité, le Plan cancer, le Plan National de prévention sur l'activité physique ou sportive et le Programme

National pour l'alimentation contribuent à répondre aux principaux objectifs nutritionnels qui sont : la réduction des boissons alcoolisées, la réduction de la prévalence du surpoids et de l'obésité, ainsi que promouvoir une alimentation équilibrée, diversifiée et favoriser la pratique régulière d'une activité physique.

2.2.2 Facteurs de risque liés à l'environnement

L'impact de l'environnement reste très difficile à évaluer quant à son impact sur la survenue de cancer, mais cela doit être pris en compte.

Les facteurs environnementaux sont des agents physiques, chimiques ou biologiques. Entre 5 et 10 % des cancers sont imputables à ce type de facteurs.

Les expositions aux agents cancérigènes probables ou suspectés sont extrêmement fréquentes.

Des agressions par la pollution, par certaines radiations (radon, rayons X), par les UV, par certains agents chimiques (arsenic, benzène..) ou encore certaines hormones, peuvent entraîner l'apparition de cellules cancéreuses de par leur impact sur l'ADN.

Des mesures ont été mises en place pour lutter contre la pollution, comme l'interdiction des véhicules trop polluants à Paris, mise en place de certificats sur la qualité de l'air pour les voitures, interdiction des sacs en plastique...

Il a également été mis en place un programme de renforcement réglementaire sur l'utilisation des produits phytosanitaires et biocides en procédant au retrait de mise sur le marché pour les produits les plus toxiques.

2.2.3 Facteurs de risque viraux

Plusieurs agents infectieux sont classés comme cancérogène avérés par le CIRC :

- Les Papillomavirus Humains (HPV) qui sont à l'origine du cancer de col de l'utérus, de l'anus, du pénis ou encore de la bouche...
- Les virus de l'hépatite B (HBV) et C (HCV) sont à l'origine de carcinome hépatocellulaire.
- Le virus Epstein Barr (EBV) est à l'origine notamment du lymphome de Burkitt.
- Les rétrovirus pouvant entraîner des leucémies ou des lymphomes.

La plupart des cancers liés aux infections sont évitables par des mesures de prévention et/ ou accessibles à des traitements préventifs ou curatifs :

- vaccination HBV, HPV
- distribution de stérilisateur afin d'éviter l'exposition aux agents infectieux
- détection précoce des infections afin de mettre en place une prise en charge thérapeutique
- détection et prise en charge de formes précancéreuses. (16)

2.2.4 Facteurs de risque professionnels

Les expositions en milieu professionnel sont fréquentes. Selon l'enquête Sumer, les 8 principaux produits chimiques cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques rencontrés sont : les gaz d'échappement diesel, les huiles minérales entières, les poussières de bois, la silice cristalline, le formaldéhyde, le plomb et ses dérivés, l'amiante et les phtalates,

Les facteurs de risques professionnels représentent entre 11 000 et 23 000 cas par ans de cancer, 10 % des salariés sont exposés à au moins 1 produit chimique cancérigène, 1% des salariés sont exposés à au moins trois produits chimiques cancérigènes et 47 % des ouvriers sont exposés à des cancérigènes de manière générale.

En 2015, 1804 cancers ont été reconnus et indemnisés au titre des maladies professionnelles. (1)

2.2.5 Facteurs héréditaires

Certaines personnes ont plus de risque de déclencher un cancer, en effet, à leur naissance elles peuvent avoir des mutations héritées de leurs parents. On considère que 5 à 10 % des cancers sont héréditaires. On estime ainsi que 5 à 10 % des cancers de l'ovaire et du sein et 3 % des cancers du côlon seraient liés à une prédisposition génétique héréditaire.

3. Prévention

Trois millions de Français vivent avec un cancer. La persistance de certains facteurs de risque impacte la survie, la survenue de récurrence de seconds cancers, la qualité

de vie et la survenue d'autres pathologies chroniques. Inscrire la prévention dans le parcours de soin du patient est un objectif parmi les 17 objectifs du Plan Cancer. Le Plan cancer a pour ambition de répondre aux besoins et aux attentes des personnes malades, de leurs proches et de l'ensemble des citoyens. Il a pour but de prendre en charge, de soigner, de préserver la continuité et la qualité de vie en accompagnant la personne, ses proches et de préparer l'avenir de tous, par la recherche et la prévention.

La prévention consiste en l'éviction de certains facteurs de risque. On peut différencier les facteurs de risque évitables et les facteurs de risques inévitables. Les premiers sont des éléments relatifs à notre comportement ou nos habitudes de vie : le tabac, l'équilibre alimentaire, le soleil, les infections par certains virus ou certaines bactéries... Autant de facteurs contre lesquels il est possible de se prémunir. Les facteurs non évitables sont quant à eux liés à notre âge, notre sexe, notre patrimoine génétique...

Les recommandations générales pour les facteurs de risques évitables sont :

- ne pas fumer
- modérer sa consommation d'alcool
- manger mieux, en limitant la consommation d'aliments riches en graisses, consommez fréquemment des fruits et des légumes frais
- bougez plus afin d'éviter l'excès de poids
- éviter les expositions excessives au soleil

D'autres recommandations telles que la vaccination (2.2.3 Facteurs de risque viraux) ou participer au programme de dépistage organisé (4. Dépistage) sont recommandées.

4. Dépistage

Le dépistage vise à repérer les sujets asymptomatiques présentant des anomalies évocatrices d'un cancer particulier ou d'un stade précancéreux et les adresser rapidement à la structure appropriée afin d'établir le diagnostic et mettre en place un traitement.

Certains cancers, pour lesquels des examens de référence ont démontré leur efficacité, sont accessibles via des programmes de dépistage organisé, mis en place

et régulièrement évalués par les pouvoirs publics. C'est actuellement le cas pour :

- Le cancer du sein : un examen clinique tous les ans et une mammographie à réaliser tous les deux ans pour les femmes de 50 à 74 ans.
- Le cancer colorectal : recherche d'un saignement anormal du tube digestif, pour les polypes, les cancers du côlon et du rectum à réaliser tous les deux ans pour les hommes et les femmes entre 50 et 74 ans.
- Le cancer du col de l'utérus : un frottis cervical est recommandé tous les trois ans pour les femmes de 25 ans à 65 ans. C'est un dépistage qui pour le moment est individuel mais c'est l'un des objectifs prioritaires du Plan Cancer, le dépistage organisé devrait être mis en place. (17)

Pour les cancers cutanés il n'existe pas de dépistage organisé, mais cela n'empêche pas d'être attentif afin de repérer à temps un éventuel mélanome, certains paramètres sont à prendre en compte :

- en cas de peau claire, avec de nombreuses taches de rousseur ou de nombreux grains de beauté
- en cas de coup de soleil répétés entre 0 et 15 ans
- en cas de fortes expositions solaires
- en cas d'ATCD familial de mélanome

Si l'un de ces cas est présent, il est recommandé d'examiner sa peau tous les 3 mois en utilisant la règle ABCDE (Figure 11), sans oublier une visite annuelle chez le dermatologue. (18)

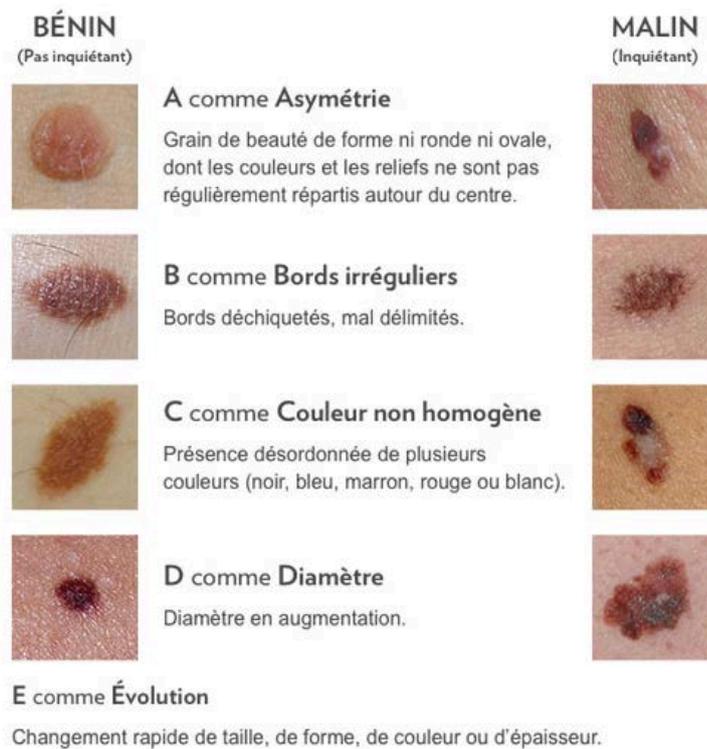


Figure 11. règle ABCDE afin de surveiller l'apparition d'un mélanome (18)

Il en est de même pour les cancers de la cavité buccale, environ 95% des cancers de la cavité buccale sont des carcinomes épidermoïdes, l'alcool et le tabac sont les principaux facteurs de risque. Les chirurgiens-dentistes ont un rôle primordial dans la détection précoce de ces cancers, les examens cliniques et histologiques permettent en effet de détecter précocement des lésions précancéreuses et cancéreuses.

La question du dépistage du cancer de la prostate et de ses modalités se pose fréquemment. S'agissant d'un cancer dont l'évolution est le plus souvent lente, ce dépistage fait l'objet de débats. Au vu des incertitudes, des faiblesses et des résultats discordants des deux études majeures sur le sujet, ni la France ni aucun autre pays n'a déployé, à ce jour, de programme de dépistage organisé du cancer de la prostate.

En conclusion, les cancers sont des maladies durant lesquelles des cellules anormales se multiplient de manière anarchique. Les causes de développement des cancers sont très nombreuses. L'éviction de certains facteurs de risques évitables constitue des règles de prévention à prendre en compte afin de diminuer l'incidence

des cancers, associée au programme de dépistage cela permet de prendre en charge le plus rapidement possible et ainsi permettre un meilleur taux de rémission. Après ces rappels sur le cancer, nous allons étudier les différents traitements pouvant être mis en place ainsi que leur effets indésirables cutanés.

PARTIE II.

LES TRAITEMENTS DES CANCERS ET LEURS EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS, CUTANÉO-MUQUEUX ET UNGUÉAUX

1. Les traitements des cancers

Les traitements des cancers font appel le plus souvent à une combinaison de traitement faisant intervenir trois méthodes :

- la chirurgie
- la radiothérapie
- les traitements médicamenteux qui englobent, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et l'hormonothérapie.

Cette combinaison de traitement s'intègre dans une prise en charge globale du patient qui doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire. Le choix de la thérapeutique est le plus souvent décidé en Réunion de concertation pluridisciplinaire, RCP, elle dépendra du type de cancer, du stade, de l'état du patient et de la présence ou non de comorbidités et fera intervenir un grand nombre de professionnels de santé, chirurgien, radiothérapeute, oncologue..., afin de traiter au mieux le patient.

Dans le cadre d'un traitement curatif, tumeurs localisées ou cancers répondant très bien à la chimiothérapie, les traitements envisageables sont :

- traitement locorégional, chirurgie ou radiothérapie
- traitement néoadjuvant par radiothérapie ou chimiothérapie afin de faciliter l'ablation de la tumeur
- traitement adjuvant qui sera réalisé après le traitement locorégional.

Dans tous les cas, le suivi prolongé est indispensable.

Pour les tumeurs localement avancées, le principe du traitement sera de prolonger la survie en maintenant la qualité de vie.

Lorsque le bénéfice attendu des traitements devient moindre, que l'état du patient se dégrade, l'arrêt du traitement est discuté avec les proches et les médecins. La prise en charge oncologique repose alors sur les soins de confort, on parle de prise en charge palliative.

1.1 Chirurgie

Pendant longtemps, la chirurgie a été l'un des seuls traitements pour les tumeurs solides, aujourd'hui elle reste au centre de la thérapeutique de la plupart des cancers. Mais le chirurgien ne sera plus jamais le seul spécialiste concerné, comme il l'a été dans le passé.

La résection chirurgicale reste encore aujourd'hui, le seul traitement en mesure de guérir définitivement certains cancers. Quelle soit complète ou partielle on parle d'une *action locale*.

Le chirurgien a une place indispensable dans la prise en charge du patient, il intervient dans la prévention, le diagnostic et le traitement de la tumeur primitive et des métastases, dans la reconstruction ou encore dans le traitement palliatif.

La chirurgie à sa place dans différentes situations :

- chirurgie diagnostique : un des rôles majeurs de la chirurgie est d'établir un diagnostic histologique ou cytologique du cancer. Il s'agit de biopsie.
- chirurgie curative : elle consiste en l'exérèse complète de la tumeur avec une marge de sécurité suffisante. L'exérèse peut être d'un organe entier ou seulement de la tumeur. On dit qu'une résection est :
 - o R0 : s'il ne persiste aucun résidu tumoral macro ou microscopique
 - o R1 : s'il existe un résidu microscopique confirmé par l'examen anathomopathologique
 - o R2 : s'il existe un résidu tumoral macroscopique
- chirurgie palliative : permet d'améliorer le confort et la qualité de vie chez un patient dont le cancer n'est pas curable. Il peut s'agir d'une chirurgie d'exérèse palliative, en cas de tumeurs hémorragiques, ulcérées ou douloureuses, ou d'une chirurgie de dérivation en cas d'obstruction ou de fonction vitale menacée.

Dans tous les cas il faut savoir si cette chirurgie est bénéfique en raison du fort taux de morbidité et de mortalité qui l'accompagne, et en raison du terrain du patient souvent altéré.
- chirurgie reconstructrice : permet de restaurer ou d'améliorer la fonction d'un organe et d'en améliorer l'esthétique suite à des chirurgies pouvant être très invasives. Elle peut avoir lieu en même temps que l'exérèse, on parle de reconstruction immédiate, ou à la fin du traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, on parle alors de reconstruction secondaire.

- chirurgie des métastases : La chirurgie des métastases est en plein développement, elle se fait actuellement sous conditions :
 - o il faut que les métastases puissent être réséquées sans faire de dommages trop important à l'organe où elle se trouve
 - o il faut qu'il n'y ait pas d'autre foyer métastatique
 - o la tumeur primitive doit être contrôlée
 Aucun de ces critères n'est absolu, les indications s'élargissent avec les progrès thérapeutiques.

- chirurgie prophylactique : certains patients sont à haut risque de développer des cancers héréditaires. Lorsque qu'un organe non vital est concerné, on peut, en prévention, faire une exérèse. La chirurgie des lésions précancéreuses peut également être réalisée afin de prévenir la survenue de cancer. On parle alors de chirurgie prophylactique.

- Chirurgie des urgences oncologiques : le drainage d'un abcès, le traitement des hémorragies, la décompression médullaire, sont les interventions les plus fréquentes en urgence oncologique. (19)

1.2 Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional, elle consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Mais la radiothérapie n'est pas spécifique aux cellules tumorales. Elle provoque des lésions directes et indirectes sur l'ADN des cellules normales et des cellules cancéreuses. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant du mieux que possible le tissu sain et les organes environnants. Cela est possible grâce à la plus grande capacité des cellules saines à se réparer et aux progrès technologiques permettant de concentrer l'irradiation. (19)

On distingue deux grands types de radiothérapies :

- La radiothérapie externe : le patient est exposé à une source émettrice, les rayons sont produits par un accélérateur de particules. Au départ de cet appareil, les rayons sont dirigés avec grande précision jusqu'à la partie du

corps à traiter. Ces rayons vont traverser la peau et les tissus sains pour atteindre la tumeur.

- La curiethérapie : elle permet de cumuler de forte dose d'irradiation au niveau du tissu tumoral. On retrouve la curiethérapie interstitielle, lorsque, la source radioactive est placée dans les tissus eux-mêmes, ainsi que la curiethérapie endocavitaire lorsque la source est placée dans une cavité naturelle.

En pratique, on utilise la radiothérapie de façon palliative, curative ou de manière concomitante à la chimiothérapie.

- la radiothérapie palliative va dans certaines situations permettre de freiner l'évolution tumorale ou bien soulager les symptômes du patient, telle que la douleur osseuse liée à la présence de métastases.
- la radiothérapie curative est utilisée seule pour certain type de tumeur, mais elle peut également être utilisée en association. On parlera de radiothérapie adjuvante si elle est utilisée après la chirurgie, et de radiothérapie néoadjuvante si elle est utilisée avant la chirurgie. Cette situation permet de réduire la taille de tumeur avant l'exérèse.
- la chimioradiothérapie concomitante va permettre d'exercer à la fois une action locale et systémique. En cancérologie, le rationnel d'utilisation de la radiothérapie associé à la chimiothérapie repose sur trois principaux arguments cliniques :
 - o la chimioradiothérapie permet, contrairement à la chirurgie, la préservation fonctionnelle et esthétique des tissus atteints par la tumeur.
 - o la chimiothérapie peut agir comme radiosensibilisant et ainsi optimiser l'action locale de l'irradiation, en diminuant le risque de récives et en augmentant parfois la survie globale.
 - o la chimiothérapie permet de compléter l'action locale de la radiothérapie par un effet systémique d'éradication de potentielles micrométastases.

Actuellement, la chimioradiothérapie est intégrée à la prise en charge de nombreuses tumeurs solides, pour lesquelles l'obtention d'un contrôle tumoral locorégional est un élément fondamental de la stratégie curative. (20)

1.3 Traitements médicamenteux

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

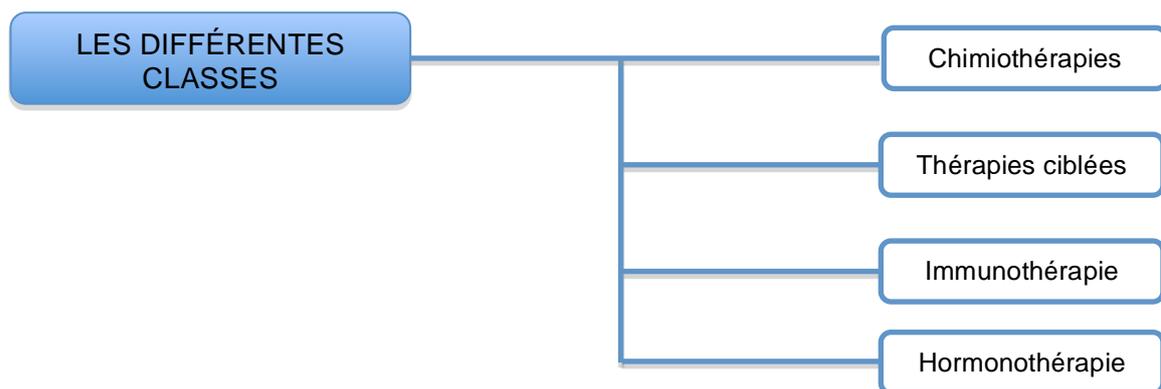


Figure 12. Les médicaments du cancer

1.3.1 Les chimiothérapies cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques sont prescrits dans le but de détruire les cellules tumorales. La classification ci jointe dépend de la localisation de leur activité, à savoir : les molécules qui agissent sur la réplication de l'ADN, les antimétabolites, qui interviennent dans la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines, et les molécules qui interfèrent avec le fuseau mitotique.(20)

1.3.1.1 Médicaments agissant sur l'ADN

On différenciera les médicaments à action directe et indirecte.

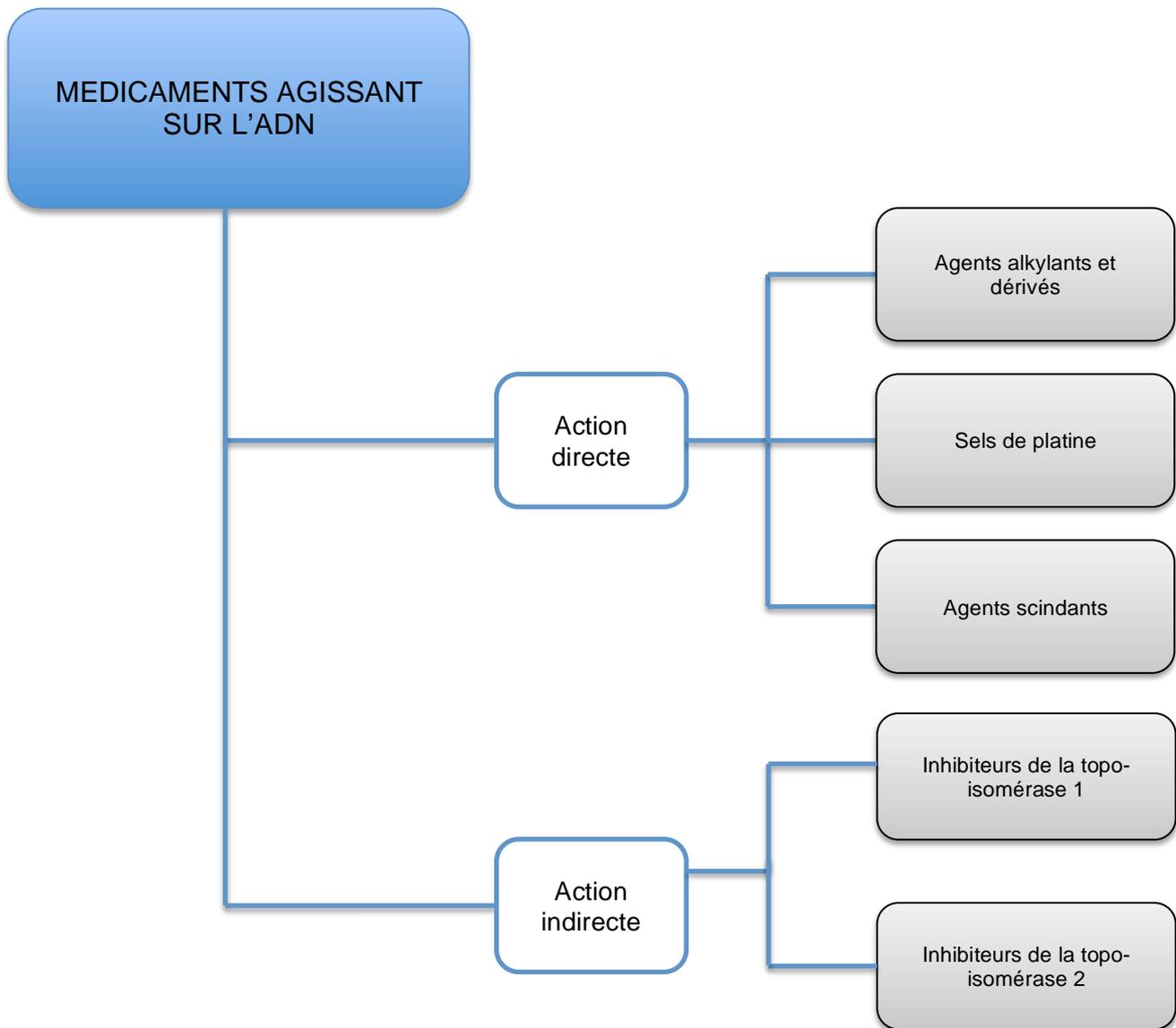


Figure 13. Les chimiothérapies cytotoxiques agissant sur l'ADN par action directe ou indirecte.

1.3.1.1.1 Médicaments à action directe

- Les agents alkylants et dérivés

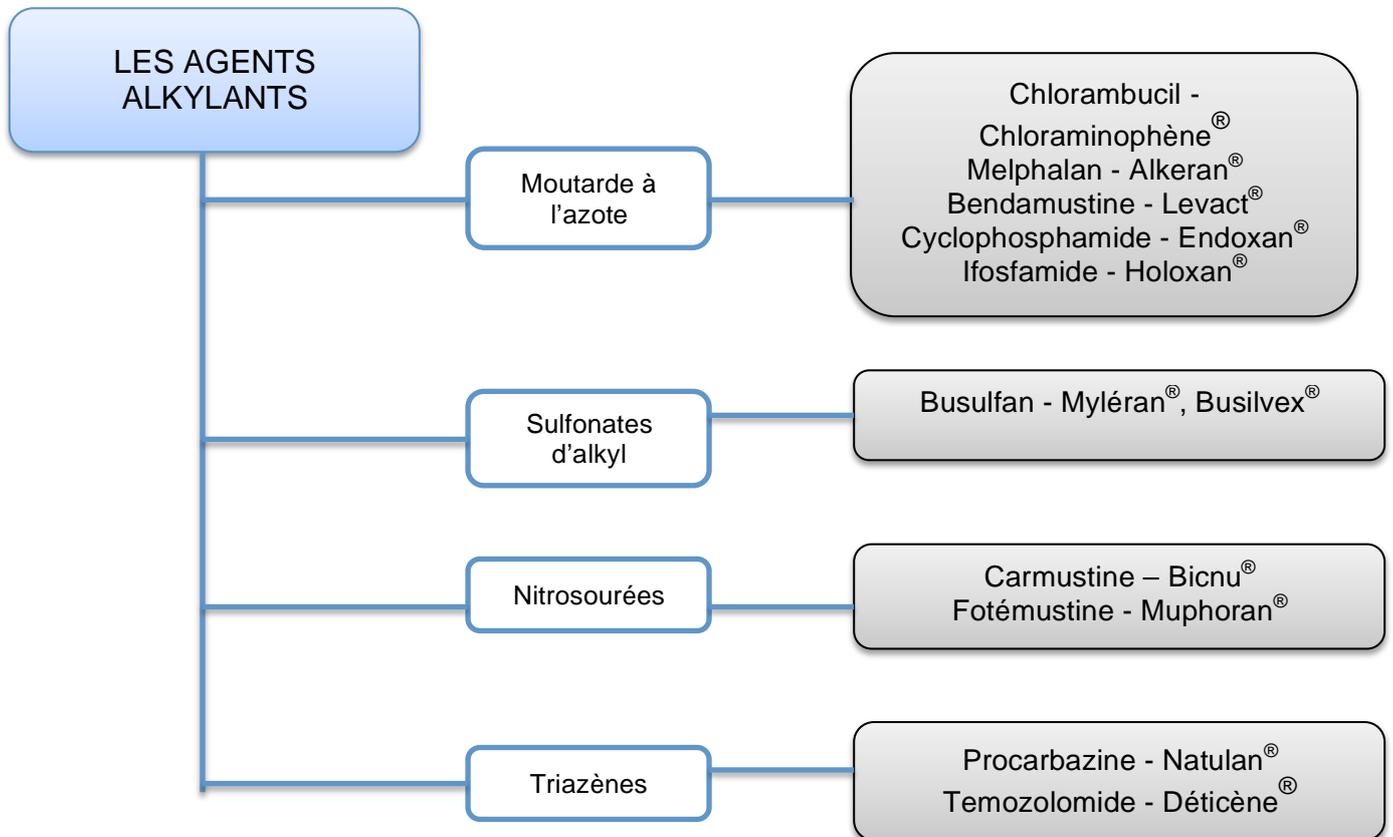


Figure 14. DCI et nom de spécialités des agents alkylants et leurs dérivés

L'agent alkylant est une molécule capable d'introduire un groupement hydrocarboné (alkyl) à la place d'un hydrogène, par formation de liaisons covalentes. De nombreux substrats biologiques peuvent subir une alkylation, mais la cible principale est la molécule d'ADN. La fixation du médicament sur son site récepteur prend le nom d'adduit. Il existe des alkylants monofonctionnels et bifonctionnels, formant des mono ou bialkylations. En cas de bialkylations on peut obtenir soit des ponts inter caténares (dans même brin d'acide nucléique), soit intra caténares (entre deux brins d'acide nucléique).

La conséquence de ces réactions est un blocage de la transcription et de la réplication.

La plupart sont des prodrogues, ils sont activés par l'intermédiaire du cytochrome 3A4.(14)(21)

- *Les sels de platines*



Figure 15. DCI et nom de spécialités des sels de platines

Les sels de platines exercent leur action en formant des adduits inter ou intra-brins sur l'ADN, non pas par l'intermédiaire de groupement alkyl, mais par liaison entre les groupements phosphates et les guanines.

- *Les agents scindants*



Figure 16. DCI et nom de spécialité des agents scindants

C'est un antibiotique produit par une souche de *Streptomyces verticillus*. Il induit des cassures mono ou double brin et la production de radicaux libres, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN. Cet anticancéreux est métabolisé en métabolites inactifs par une hydrolase qui est absente des tissus cutanés et des tissus pulmonaires, d'où sa toxicité pulmonaire.

1.3.1.1.2 Les médicaments à action indirecte sur l'ADN

- *Les inhibiteurs de topo-isomérase I et II*

Les topo-isomérases I et II sont des enzymes essentielles à la bonne utilisation par la cellule des propriétés de l'ADN. Leur rôle fondamental est de résoudre les contraintes topologiques de la molécule d'ADN qui se trouve physiologiquement dans un état dit « superenroulé ». Ces enzymes assurent la création ou le retrait des supertours de l'ADN.

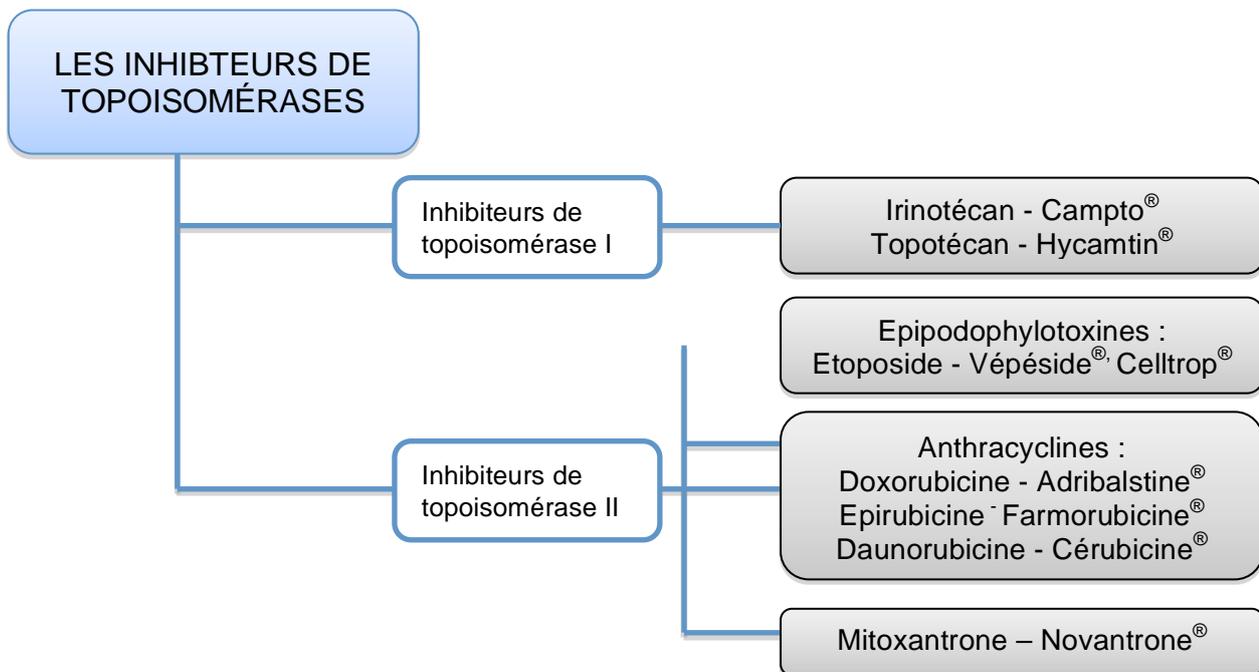


Figure 17. DCI et nom de spécialité des inhibiteurs de topoisomérase I et II

La topo-isomérase I agit sur l'ADN simple brin alors que la topoisomérase II agit sur l'ADN double brin. Si, elles n'interviennent plus, le bon déroulement de la réplication n'est plus assuré et la cellule meurt.

Ces deux types d'enzyme sont ciblées par des anticancéreux : les inhibiteurs de la topoisomérase I (dérivés de la camptothécine) et les inhibiteurs de la topoisomérase II (dérivés de la podophylline, les anthracyclines). Elles ont une structure plane qui va leur permettre de s'intercaler entre les deux brins de l'ADN. Un complexe ternaire va alors être formé entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase, ce qui va inhiber l'activité ligase de l'enzyme, entraîner des cassures de l'ADN et une inhibition de la réplication.

Les anthracyclines, antibiotiques cytotoxiques produit par des actinobactéries du genre *Streptomyces*, peuvent également produire des radicaux libres sous l'effet d'une réduction de la NADPH. Si ce ne mécanisme n'est pas celui en jeu dans la cytotoxicité des anthracyclines, c'est vraisemblablement celui-ci qui explique la toxicité cardiaque de la molécule.

1.3.1.2 Médicaments antimétabolites

Ils interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques de l'ADN. Ils sont une des classes les plus importantes des chimiothérapies cytotoxiques. Ces médicaments ont une structure proche des substances endogènes nécessaire à la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Ils agissent comme des inhibiteurs compétitifs sur les enzymes impliquées dans cette synthèse. Trois classes sont distinguées :

- les antifolates
- les analogues pyrimidiques
- les analogues puriques

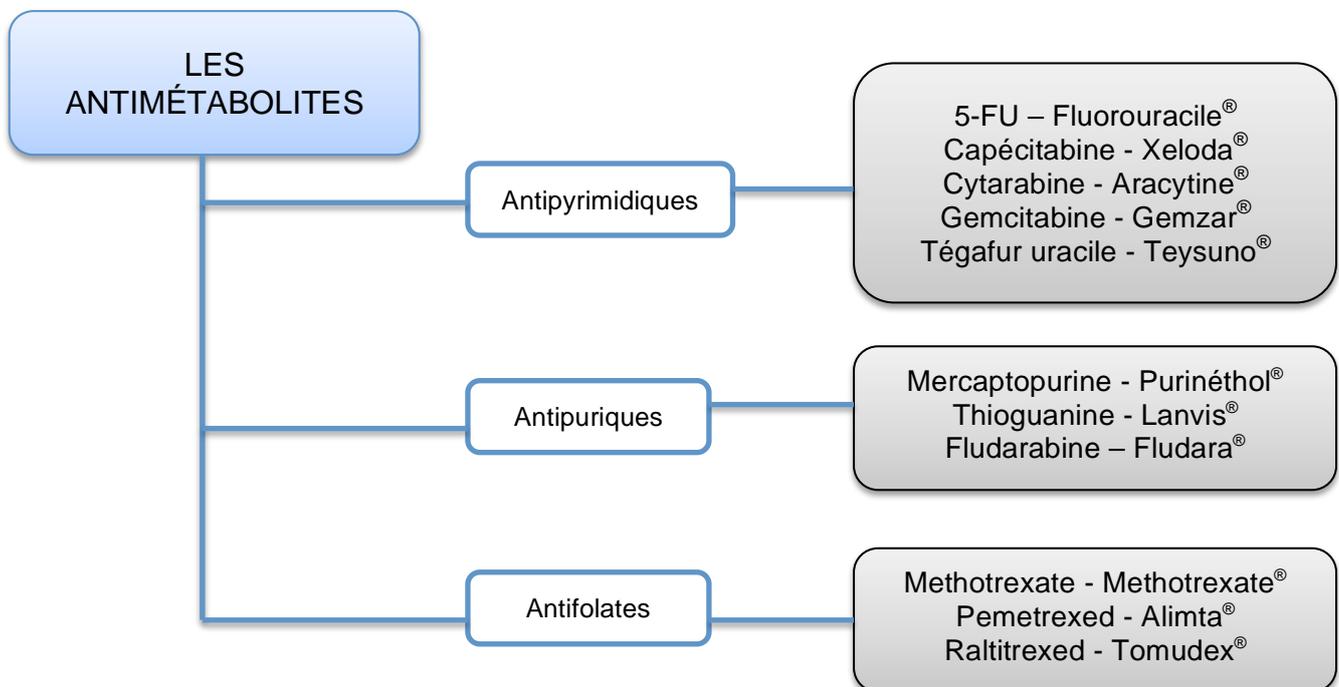


Figure 18. DCI et nom de spécialité des antimétabolites

Les antimétabolites exercent leur action soit en inhibant des processus métaboliques essentiels au fonctionnement cellulaire, soit en s'incorporant eux même au sein de l'ADN et de l'ARN. Il en résulte un arrêt de la synthèse des acides nucléiques.

Les antipuriques et les antiprimidiques ont un mode d'action qui découle de leur analogie structurale avec les bases puriques ou pyrimidiques de l'ADN. Ces analogues rentrent en compétition avec les bases naturelles et sont incorporés à la molécule d'ADN ce qui entrainera la mort de la cellule.

Dans les analogues pyrimidiques on retrouve le 5-FU, qui, lui agit par deux mécanismes d'action : en s'incorporant dans la molécule d'ADN ou ARN, mais aussi

en inhibant la synthèse de la thymidilate synthétase, ce qui va empêcher la synthèse de l'ADN. La capécitabine et le tégafur sont tous deux des prodrogues du 5-FU.

Les antifolates, eux, inhibent la synthèse de l'acide folique qui est un élément indispensable à la biosynthèse des acides nucléiques de l'ADN et l'ARN. Ils sont des inhibiteurs compétitifs inhibant la dihydrofolate réductase pour le methotrexate, et la thymidilate synthétase pour le Raltitrexed, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

1.3.1.3 Médicaments poison du fuseau

Les poisons du fuseau agissent directement sur la mitose, on les appelle les antimitotiques. On retrouve deux classes : les taxanes et les vinca-alcaloïdes.



Figure 19. DCI et nom de spécialité des taxanes

Les taxanes sont des alcaloïdes de l'if. Ils agissent en inhibant la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Ils altèrent la dissociation des microtubules sans diminuer pour autant l'addition de nouvelles molécules de tubuline, rompant ainsi l'équilibre dynamique du microtubule, qui associe physiologiquement un processus de destruction à une extrémité du tube, et un processus d'addition à l'autre extrémité. Le fuseau mitotique se retrouve bloqué à la transition de la métaphase à l'anaphase, aboutissant au blocage de la mitose et conduisant ainsi à la mort cellulaire.



Figure 20. DCI et nom de spécialité des Vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes proviennent de la pervenche. Ils agissent en inhibant la polymérisation de la tubuline en microtubules. Ils viennent se fixer au niveau de deux

sites, différents du site de fixation des taxanes. Ils entraînent également un blocage du fuseau mitotique et in fine la mort cellulaire par apoptose.

1.3.2 Les Thérapies ciblées

Les thérapies moléculaires ciblées représentent une nouvelle classe d'agents anticancéreux caractérisés non pas uniquement par une notion de ciblage, mais surtout par le fait que leur développement a été spécifiquement défini par une activité sur un processus impliqué dans l'oncogénèse.

Dans cette catégorie nous retrouvons les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

- *Les anticorps monoclonaux*

Les premiers chercheurs à avoir fabriqué des anticorps monoclonaux sont Georges Köhler et César Milstein en 1975. Ils ont permis de faire une grande avancée dans les thérapies anticancéreuses, en permettant la production d'anticorps capables de cibler spécifiquement un antigène qui est à l'origine du développement des cancers. Les premiers anticorps étaient d'origine murine. Dans les premiers temps, leur efficacité était décevante mais les progrès biotechnologiques ont permis de les optimiser en les rendant moins immunogènes, du fait de la diminution progressive de la partie murine de leur structure. Les anticorps murins sont ainsi devenus chimériques puis humanisés et enfin totalement humains. (Figure 21)

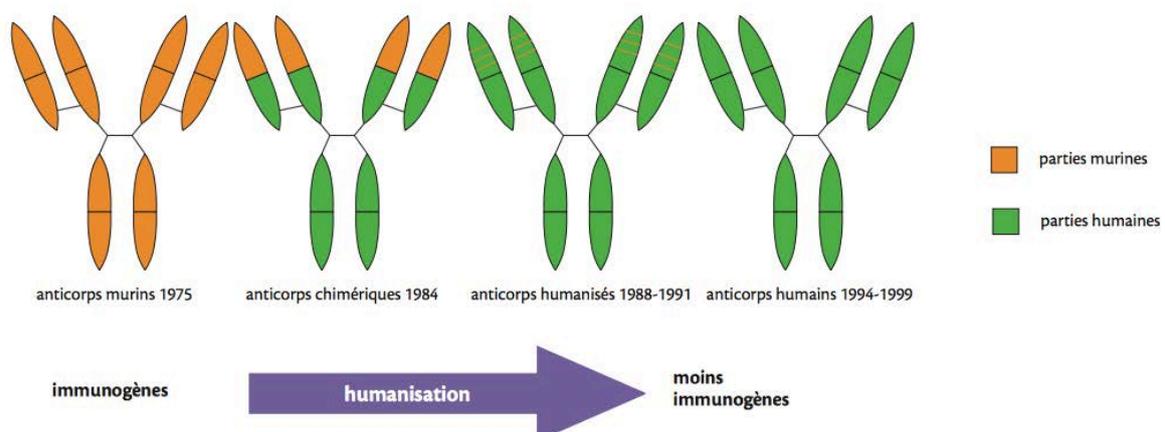


Figure 21. Les différents anticorps monoclonaux (22)

La nomenclature a suivi cette évolution avec l'adoption dans les DCI, des suffixes « ximab » pour les anticorps chimériques, « zumab » pour les anticorps humanisés et enfin « numab » pour les anticorps totalement humanisé. La syllabe précédant ces suffixes désigne la cible des anticorps monoclonaux. (Figure 22)(21)(22)

Syllabe	Cible	Source
-tu-	Tumeur	Cétuximab (Erbix [®])
-li-	Système immunitaire	Tocilizumab (Roactemra [®])
-ci-	Système cardiovasculaire	Abciximab (Réopro [®])
-ki-	Interleukine	Canakinumab (Ilaris [®])
-vi-	Virus	Palivizumab (Synagis [®])
-ba-	Bactérie	
-fu-	Champignon	
-anibi-	Angiogenèse	Ranibizumab (Lucentis [®])
-ne-	Système nerveux	
-nos-	Os	Dénosumab (Prolia [®])
-les-	Lésion	Bésilésomab (Scintimun [®])

Figure 22. La nomenclature des anticorps monoclonaux, les syllabes renseignant sur la cible des Ac (22)

Les anticorps sont des molécules de très grande taille agissant par fixation sur la portion extracellulaire des récepteurs membranaires, ou par fixation sur le ligand, ce qui est le cas du bévacizumab ciblant le VEGF. Ils sont administré par voie IV et ont une demie vie longue, l'administration se fait donc sous forme de cycle hebdomadaire, tous les 21 jours ou plus selon les pathologies.

Leur mécanisme d'action ne se limite pas à la fixation sur un ligand ou à un récepteur membranaire. Il permet également le recrutement d'effecteurs solubles, comme le complément, ou de relais cellulaires, comme les cellules NK, ce qui conduit à une lyse de la cellule cible. En outre, des propriétés additionnelles peuvent être conférées aux anticorps monoclonaux par couplage avec des molécules cytotoxiques conventionnelles ou à des radio-isotopes.

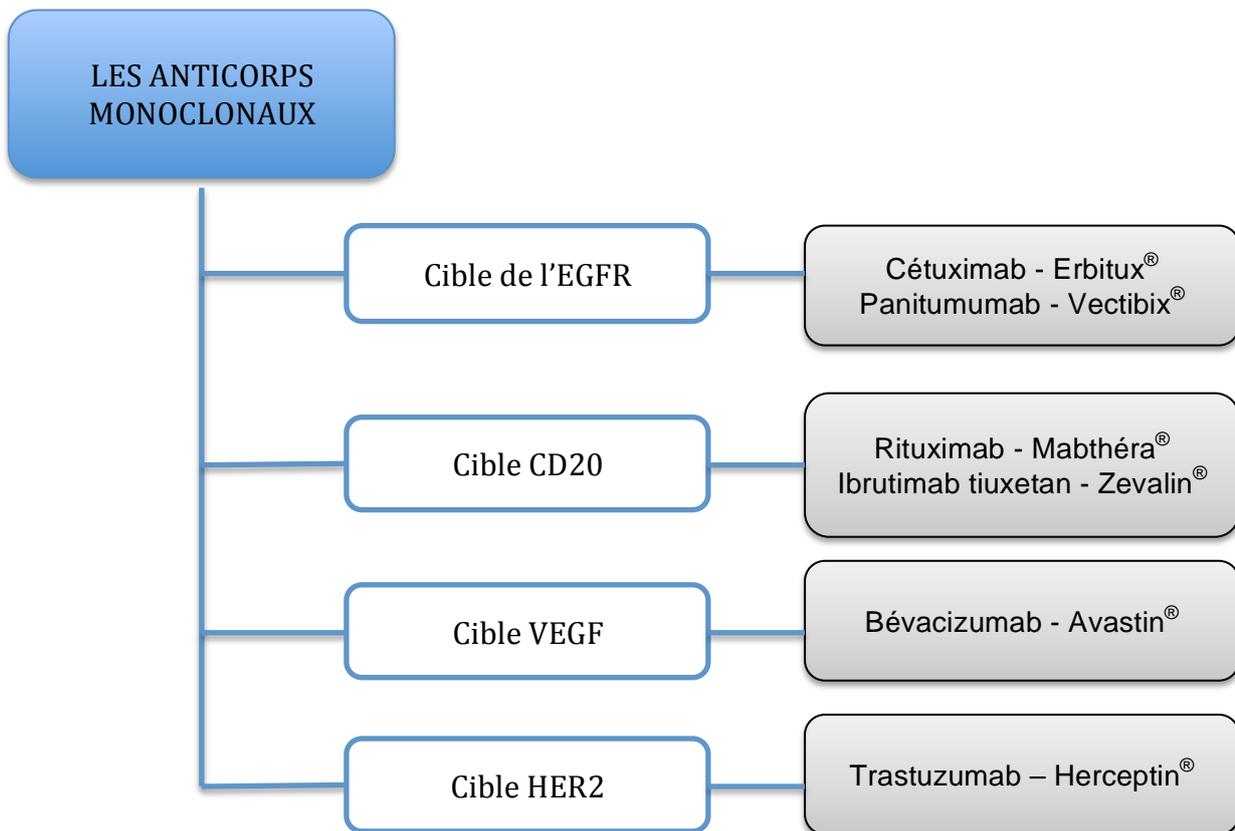


Figure 23. Principaux anticorps monoclonaux et leurs cibles

On retrouve également d'autres AC monoclonaux tels que l'ipilimumab, le pembrolizumab et le nivolumab essentiellement utilisés dans la prise en charge des mélanomes. (Voir 1.3.3 L'immunothérapie)

- *Les inhibiteurs de tyrosine kinase ITK*

Les protéines kinases peuvent être divisées en deux classes, celles qui phosphorylent des protéines sur des résidus d'acides aminés de type sérine ou thréonine, il s'agit des sérine/thréonine-kinases, ainsi que celles qui phosphorylent les protéines sur des résidus d'acides aminés de type tyrosine, il s'agit alors des tyrosine-kinases. Ce sont des petites molécules qui agissent à l'intérieur de la cellule. De manière globale, ils ont tous le même mécanisme d'action en agissant sur le domaine catalytique de l'enzyme sur le site de fixation de l'ATP.

Sont répertoriées dans le génome humain 90 tyrosines kinases, que l'on peut classer en deux groupes. Cinquante-huit sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine-kinase, les 32 autres sont des enzymes cytosoliques, dont les plus connus sont la famille HER, les récepteurs VEGFR ou encore C-kit. Certains ITK ne sont

actifs que sur une cible mais un nombre croissant d'entre eux peuvent agir sur le site enzymatique de plusieurs récepteurs. De ce fait, la classification proposée peut être discutable.

La prise des ITK se fait par voie orale (VO) et de par leur demie vie courte ils sont administrés de manière journalière.

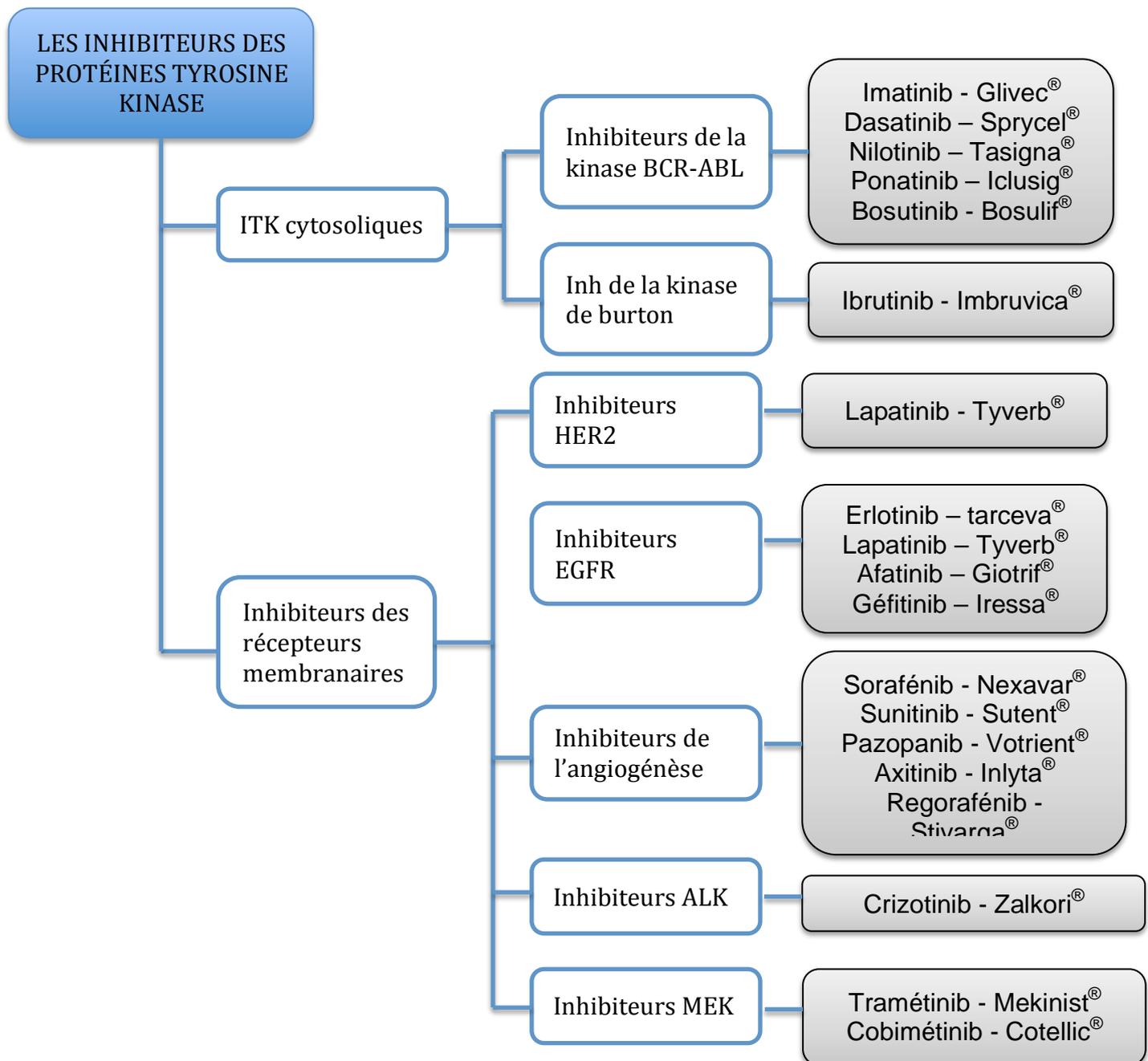


Figure 24. Principaux ITK et leurs cibles

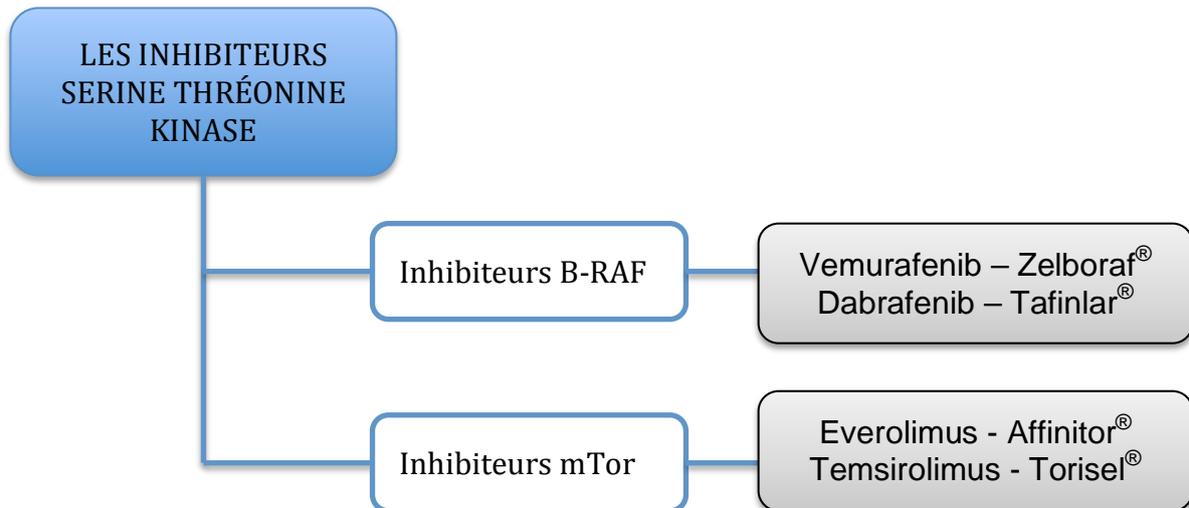


Figure 25. Inhibiteurs des sérines thréonines kinase et leurs cibles

De manière plus générale, les ITK possèdent un suffixe particulier permettant de les différencier selon leurs cibles d'action :

- « tinib » la cible d'action est la tyrosine kinase
- « rafénib » la cible d'action est la protéine sérine thréonine kinase B-RAF
- « rolimus » la cible d'action est la protéine sérine thréonine kinase mTor

On retrouve également dans cette classe les inhibiteurs du protéasome, le bortézomib - Velcade®. C'est un complexe enzymatique qui dégrade les protéines intracellulaires sur lesquelles s'est fixée l'ubiquitine. Cette voie joue un rôle essentiel dans l'organisation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie dans la cellule. L'inhibition du protéasome va donc empêcher cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse. (21)(23)

1.3.3 L'immunothérapie

Des traitements spécifiques ont été mis en place afin de restaurer une réponse immunitaire adaptée.

L'interleukine-2 humaine ou Adesleukine - Proleukine® régule la réponse immunitaire de différentes façons. Elle stimule la croissance et la prolifération des lymphocytes T et active la production à partir des lymphocytes de cellules capables de lyser des

cellules tumorales. L'interleukine-2 est utilisé dans le cancer du rein métastaté et dans la leucémie myéloïde aigue. (24)

L'interféron alpha 2b – Introna[®] et l'interféron alpha 2a – Roféron-A[®] permettent d'augmenter l'activité des cellules NK et des macrophages par leur action immunomodulatrice. Ils possèdent également une action antivirale et antiproliférative. Ils sont utilisés essentiellement dans les leucémies à tricholeucytoses, les leucémies myéloïdes chroniques, les lymphomes folliculaires, les lymphomes cutanés à cellule T, le mélanome malin, le myélome multiple et le cancer du rein métastaté.

On retrouve l'ipilimumab - Yervoy[®] qui est un anti CTLA4 agissant au niveau ganglionnaire, c'est un anticorps immunomodulateur. Le ligand CTLA4 présent sur les lymphocytes T est un régulateur négatif de ceux ci. L'inhibition de ce ligand permet de lever la régulation négative, d'abaisser le seuil de tolérance du système immunitaire vis à vis des cellules tumorales et donc d'augmenter indirectement le caractère immunogène de nombreuses tumeurs. Il est administré par voie entérale toutes les 3 semaines et est utilisé dans la prise en charge du mélanome.

Le nivolumab - Opdivo[®] et le pembrozilumab - Keytruda[®] sont des anticorps monoclonaux immunomodulateurs anti PD1. Ils empêchent la liaison de PD1, récepteur présent sur le lymphocyte T, avec PDL1, ligand présent sur la cellule tumorale, (Figure 26), ce qui permet la levée de l'inactivation des lymphocytes T. L'administration est réalisée par voie IV pour ces deux médicaments, toutes les 3 semaines pour le pembrolizumab et toutes les deux semaines pour le nivolumab. Ils sont utilisés essentiellement dans la prise en charge du mélanome. (24)(25)

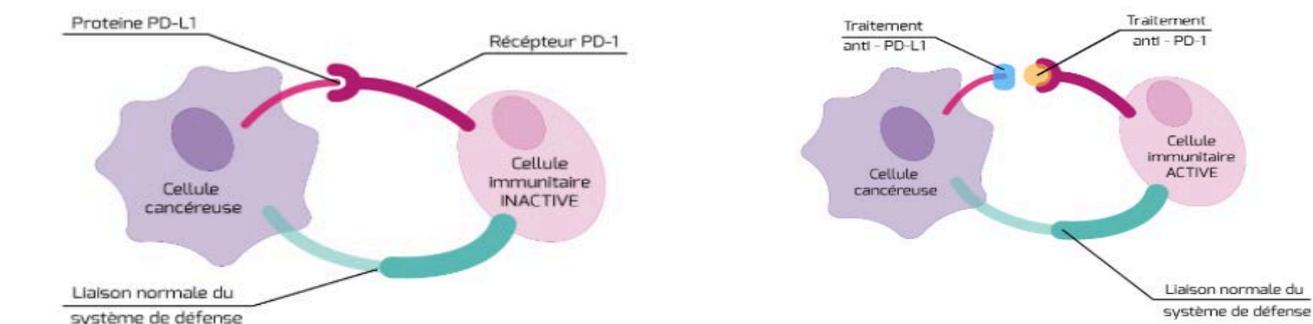


Figure 26. Exemple des anticorps immunomodulateurs anti PD1-PDL1 (30)

Le thalidomide - Thalidomide® et le Lénalidomide - Revlimid® sont des immunomodulateurs anti-angionéique et anti-tumoral par la production d'anti TNF α . Le thalidomide était initialement utilisé comme hypnotique mais de par ses effets tératogènes il a été retiré du marché. Il est maintenant réservé à l'utilisation du myélome multiple, comme le Lénalodomide.

1.3.4 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est une méthode qui consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, qui sont connues pour favoriser la croissance du cancer. Il existe deux cancers particulièrement sensibles à l'action des hormones, le cancer du sein et le cancer de la prostate.

1.3.4.1 Molécules utilisées pour l'hormonothérapie du cancer du

sein

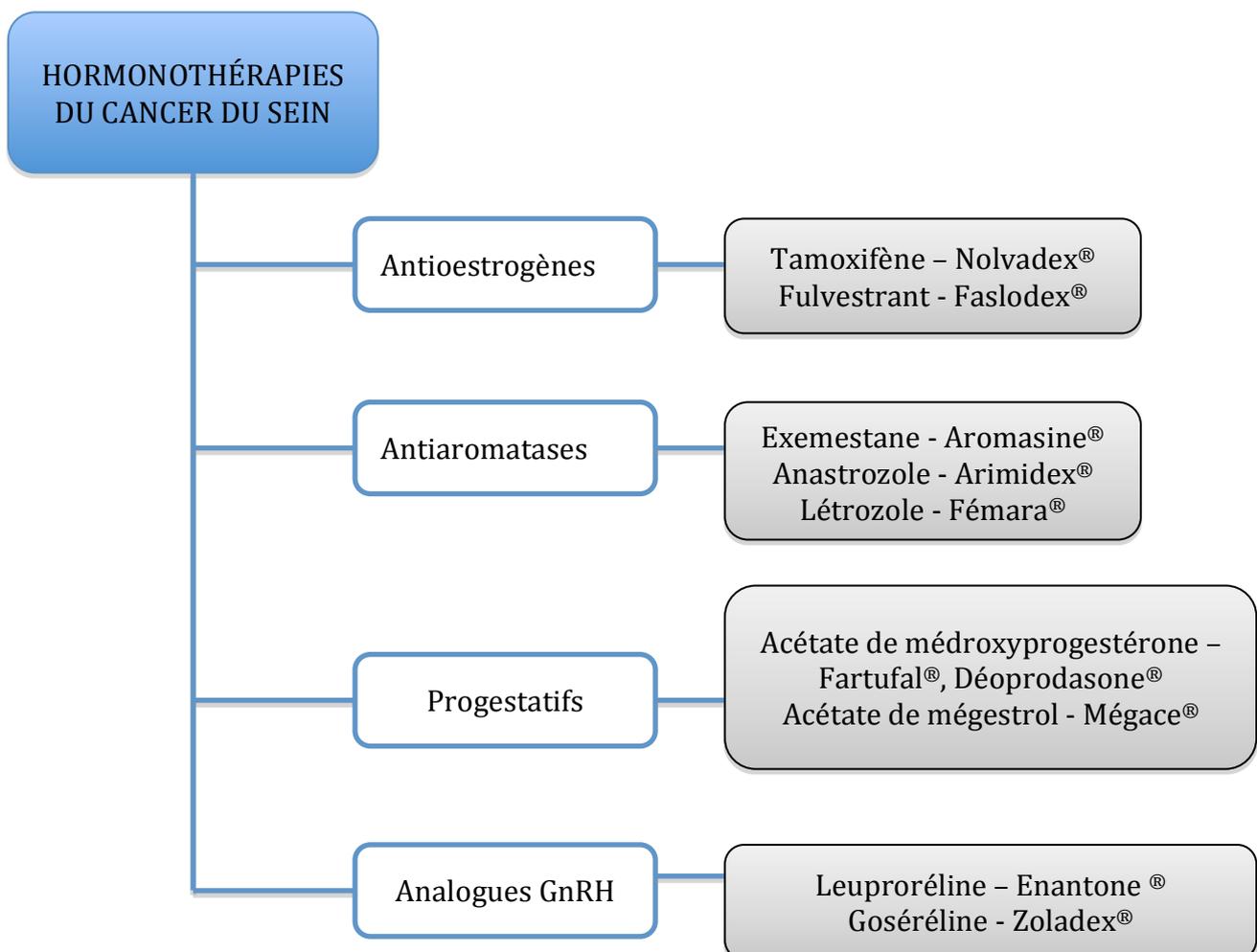


Figure 27. DCI et nom de spécialité de l'hormonothérapie dans le cancer du sein

- *Anti- œstrogènes*

Ils agissent par antagonisme des récepteurs aux œstrogènes. Le tamoxifène se lie au récepteur des œstrogènes avec lequel il entre en compétition. Il bloque ainsi l'activité des hormones naturelles dans le tissu mammaire au niveau duquel il intervient comme un antagoniste fort. Il inhibe en particulier les facteurs de croissance peptidique induits par les œstrogènes et exerce en conséquence une action antiproliférative sur la croissance tumorale. Au contraire, il a des effets agonistes sur d'autres tissus, ce qui explique un bon nombre de ses effets annexes, parfois indésirables, avec une hypertrophie de l'endomètre, un risque de thrombose ainsi qu'une altération de profil lipidique mais il agit aussi au niveau de l'os où il module la densité osseuse.

Le fulvestrant est un anti- œstrogène pur sans activité agoniste associée.

- *Les anti-aromatases*

L'aromatase est l'enzyme qui permet de transformer la testostérone en œstrogènes. En effet, si l'ovaire est la principale source d'œstrogènes avant la ménopause, il n'en est plus de même après la ménopause. Durant cette période, les œstrogènes circulants proviennent de la conversion des androgènes surrénaliens sous l'effet d'une aromatase tissulaire que l'on retrouve au niveau du tissu adipeux, des os, de la peau et du tissu mammaire sain ou tumoral. On comprend donc l'intérêt de bloquer cette enzyme pour contrecarrer l'effet des œstrogènes sur la croissance tumorale chez la femme ménopausée.

- *Les progestatifs*

Les mégestrol et médroxyprogestérone sont des progestatifs de synthèse dérivés de la 17-alpha-hydroxyprogestérone freinant la prolifération des cancers génitaux hormonodépendants essentiellement par un effet anti-œstrogénique.

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

La leuproréline et la goseréline entraînent une stimulation initiale de la sécrétion des hormones gonadotropes FSH et LH. Puis en 2 à 4 semaines, ces médicaments provoquent une internalisation des récepteurs dans la cellule ainsi que la diminution

du nombre de récepteurs aboutissant à la suppression de la synthèse d'œstrogènes par les ovaires.

Ils sont prescrits dans le cancer du sein en association avec le tamoxifène chez les femmes non ménopausées chez qui le taux d'œstrogènes endogènes est trop important pour permettre une action antagoniste du tamoxifène.

1.3.4.2 Molécules utilisées pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate

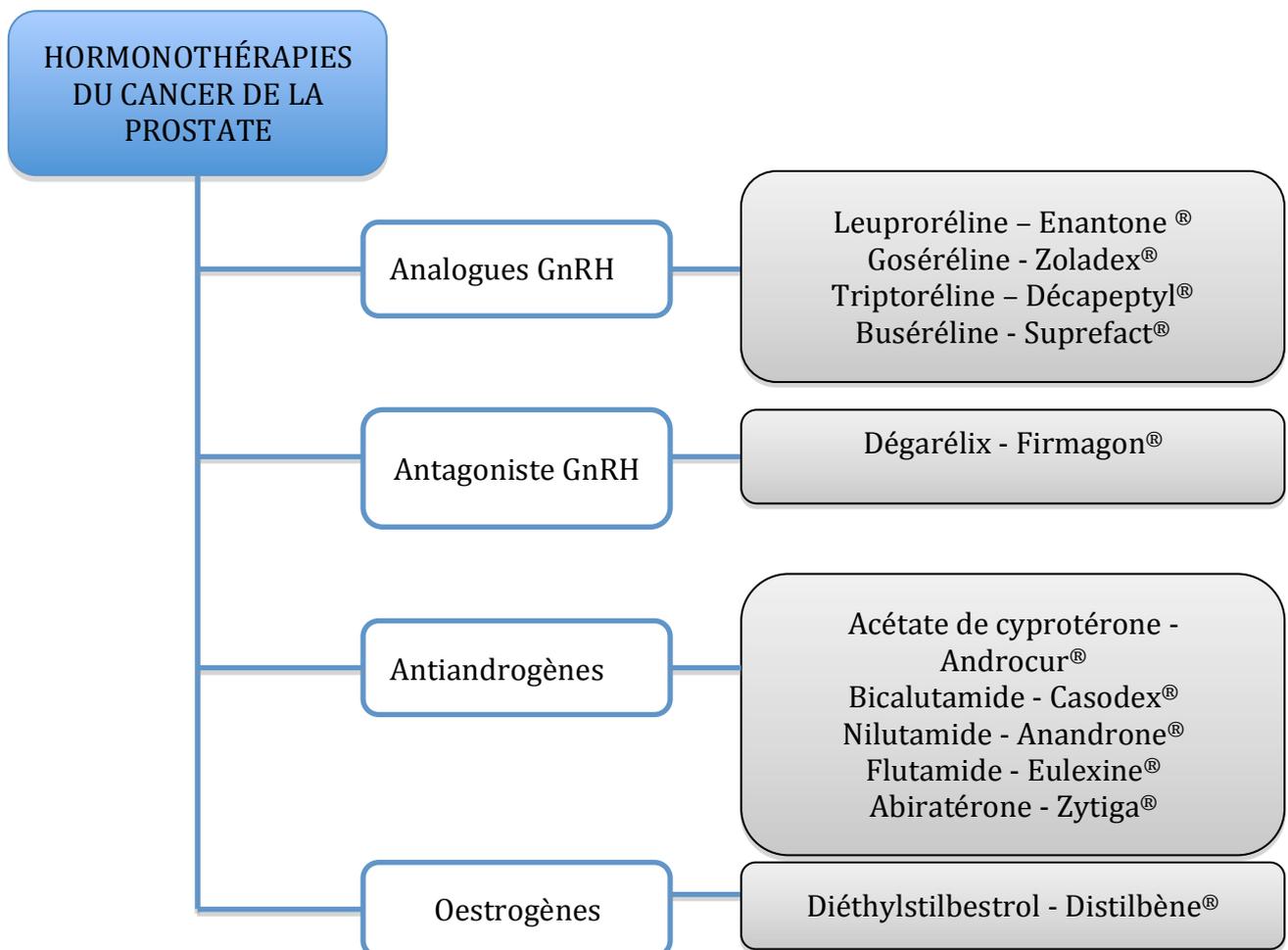


Figure 28. DCI et nom de spécialité de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

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

La GnRH est sécrétée par l'hypothalamus et régule la synthèse de FSH et de LH par l'antéhypophyse, or la LH est le stimulus principal de la synthèse et de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

Le mécanisme est le même que vu précédemment dans le cancer du sein, et aboutit à la suppression de la sécrétion de testostérone.

- *Antagoniste GnRH*

Le dégarélix est un antagoniste sélectif de la GnRH entraînant une réduction de la libération de la LH et de la FSH et donc de la sécrétion de testostérone.

Agoniste et antagoniste de la GnRH sont considérés comme ayant une efficacité équivalente et conduisent à une castration médicale réversible.

- *Anti-androgènes*

Il existe trois types utilisés dans le cancer de la prostate :

- les anti-androgènes non stéroïdiens que sont le bicalutamide, le nilutamide et le flutamide. Ils exercent leur effet par une action périphérique, s'opposant à l'action des androgènes sur la prostate et sur les métastases.
- L'anti-androgène progestatif, l'acétate de cyprotérone. C'est un dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogestérone. Il possède avant tout une action anti-androgénique. Cet effet s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5-alpha-réductase, qui permet la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, hormone possédant un effet androgénique plus puissant que la testostérone. L'action des androgènes, qu'ils soient sécrétés par les testicules ou les corticosurrénales, se trouve alors bloquée.
- L'inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'abiratérone. C'est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes qui agit de manière sélective sur l'enzyme 17-alpha-hydroxylase/C17-20-lyase. Cette enzyme intervient dans la synthèse de la testostérone à partir du cholestérol. Il n'entraîne pas d'insuffisance surrénalienne car la synthèse d'aldostérone et de corticostérone est préservée, mais il en résulte toutefois en retour une élévation de l'ACTH ayant pour conséquence un syndrome d'hypersécrétion de minéralocorticoïdes pouvant se traduire par une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrosodée. Toutefois, l'administration concomitante d'une corticothérapie associée à l'abiratérone doit normalement suffire à supprimer cette élévation de l'ACTH.

- *Oestrogènes*

Ils agissent en supprimant la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires, donc en inhibant la sécrétion de testostérone au niveau central, assurant ainsi une castration médicale. (21)(24)

2. Rappel physiopathologique de la peau et des annexes

2.1 Physiologie de la peau

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur, c'est une structure hétérogène composée de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme, est la couche la plus superficielle, en constant renouvellement. Il est composé d'un épithélium pavimenteux stratifié non vascularisé constitué principalement de kératinocytes, ces derniers représentent 80% de l'épiderme. Ils ont un rôle fondamental dans la fonction barrière cutanée. Ils ont la particularité de se transformer progressivement au cours du phénomène de kératinisation pour former différentes couches ayant chacune leur spécificité. Ils finissent par perdre leur noyau pour donner les cornéocytes. Ainsi, on retrouve de l'intérieur vers l'extérieur (Figure 29):

- la couche basale
- le stratum spinosum, couche spineuse ou corps muqueux de malpighi
- le stratum granulosum, la couche granuleuse
- le stratum corneum, la couche cornée qui assure une fonction protectrice principale, c'est ce que l'on appelle la fonction barrière de la peau.(26)

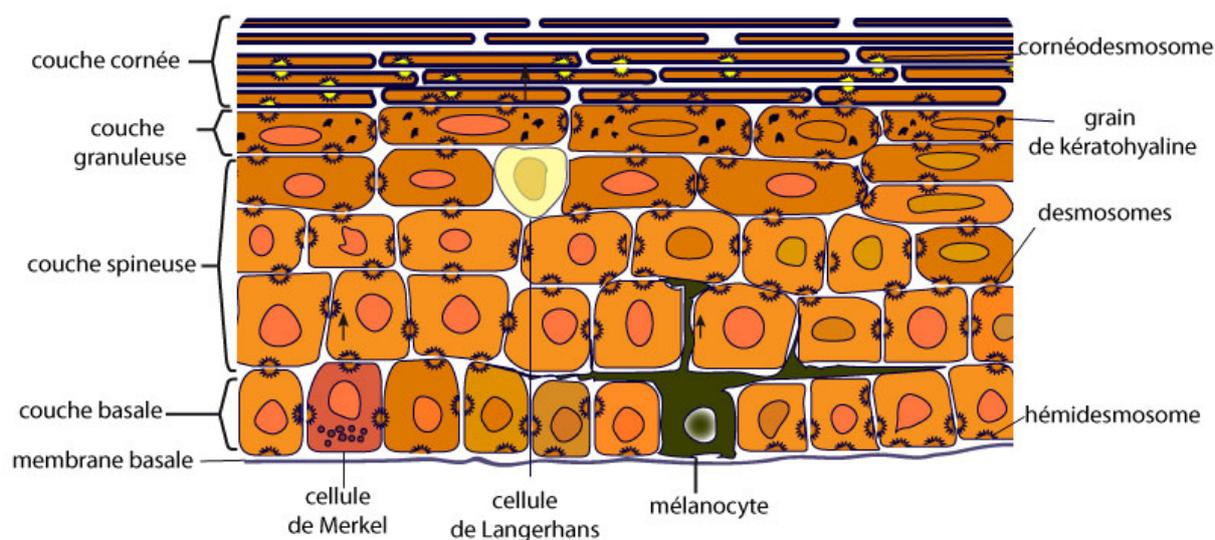


Figure 29. Schéma de l'épiderme 1 : membrane basale, 2 : couche basale, 3 : corps muqueux de Malpighi, 4 : couche granuleuse, 5 : couche cornée (26)

Les 20% de l'épiderme restant est constitué par :

- Les mélanocytes qui sont responsables de la pigmentation de la peau par l'intermédiaire de la synthèse de mélanine et jouent un rôle de protection vis-à-vis des UV du soleil. Ce sont des grosses cellules dendritiques qui s'insinuent entre les kératinocytes et leur transmettent leurs mélanosomes, lieu de production de la mélanine. En moyenne, on retrouve 1 mélanocyte pour 36 kératinocytes et l'ensemble constitue l'unité mélanocytaire.
- Les cellules de Langerhans qui assurent la défense immunologique de la peau vis à vis des allergènes en déclenchant une réponse immunitaire de type cellulaire. C'est l'allergie de contact de type IV. Ces cellules peuvent alors quitter l'épiderme pour migrer vers le derme d'où la réponse inflammatoire et la caractéristique érythémateuse de la réaction allergique.
- Les cellules de Merkel ont une fonction de mécanorécepteur, elles sont plus nombreuses sur les lèvres, les paumes et les extrémités des doigts.

L'épiderme assure surtout un rôle de protection, il est imperméable et prévient la pénétration des germes à l'intérieur de notre peau, il empêche aussi l'évacuation de l'eau à la surface de la peau. (26) (27)

Le derme est situé sous l'épiderme, l'adhérence entre le derme et l'épiderme est assuré par la jonction dermoépidermique. C'est un tissu conjonctif fibro-élastique très vascularisé. On distingue le derme papillaire et le derme réticulaire.

Il est constitué par :

- Des cellules : fibroblastes, fibrocytes ainsi que des cellules migratrices : macrophages, lymphocytes.
- Des protéines telles que le collagène conférant à la peau sa résistance, et l'élastine responsable de l'élasticité de la peau. Ces protéines sont synthétisées par les fibroblastes ou les fibrocytes.
- un gel de protéoglycanes, aussi appelé substance fondamentale, dans lequel se retrouve les protéines. Ce gel représente un réservoir d'eau pour la peau.

Le derme assure la fonction de protection mécanique, de soutien, de nutrition de l'épiderme ainsi que de réservoir d'eau par l'intermédiaire du gel de protéoglycanes.

L'hypoderme, couche la plus profonde de la peau, est un tissu conjonctif (TC) lâche très vascularisé qui possède la même structure que le derme mais on y retrouve

surtout des fibres de collagène et un gel de protéoglycanes, il est, de plus, chargé en adipocytes sous forme d'amas qui stockent les triglycérides, constituant la principale réserve énergétique de l'organisme.

Cette couche à une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid par isolation.(27)(28)

Les fonctions de la peau sont multiples, elle a un rôle de thermorégulation, de barrière de protection vis-à-vis du milieu extérieur, une fonction de perception par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses ainsi qu'une fonction immunologique, thymique, sociale et métabolique.

2.2 Physiologie des annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les glandes sudoripares et sébacées ainsi que les phanères que sont les ongles et les cheveux.

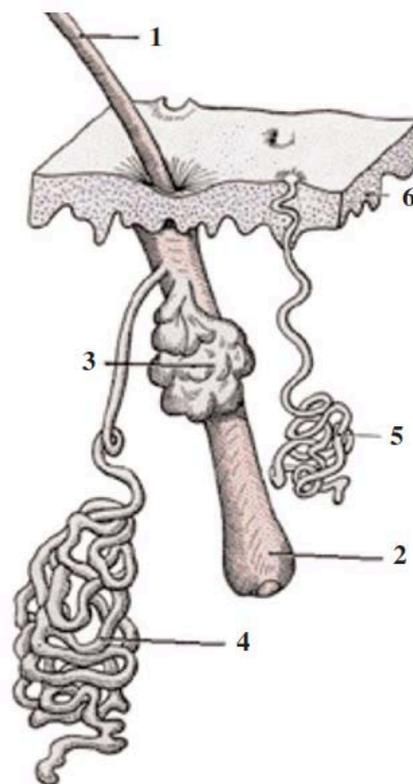


Figure 30. Schéma général des annexes cutanées. 1 : poil, 2 : follicule pileux, 3 : glande sébacées, 4 : grandes sudoripares apocrines, 5 : glandes sudoripares eccrines (indépendantes du follicule pilo-sébacé), 6 : épiderme (30)

- Les glandes sudoripares sont de deux types :
 - les glandes sudoripares apocrines sont annexées au follicule pilosébacé dans certaines régions du corps telles que les aisselles ou le pubis. Elles sécrètent par intermittence de la sueur jaunâtre qui sera responsable des odeurs individuelles.
 - Les glandes sudoripares eccrines, qui elles, sont indépendantes des poils. Elles sécrètent de façon plus ou moins permanente une faible quantité de sueur inodore et incolore. Elles sont très nombreuses et sont réparties de façon hétérogène. Ces glandes vont participer à la thermorégulation, au maintien du pH cutané, aux fonctions immunologiques ainsi qu'à l'hydratation cutanée.

- Les glandes sébacées sont annexées aux poils et forme le follicule pilosébacé. Elles sécrètent le sébum, composant du film hydrolipidique de surface. Ce dernier permet de lutter contre la déshydratation de la couche cornée en s'opposant à la perte insensible d'eau, il permet l'équilibre de l'écosystème bactérien cutané, est responsable de l'odeur corporelle et joue un rôle de lubrifiant des poils et des cheveux. (Figure 30)(29)(30)

- Les phanères :
 - Le follicule pileux et le poil

Le follicule pileux est une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'étend profondément dans le derme. Cette invagination constitue la paroi de l'infundibulum puis la gaine épithéliale externe du poil. C'est dans ce follicule que le poil prend naissance. Les follicules pileux sont des structures vivantes qui suivent un cycle de maturation appelé cycle pileux (Figure 31). Les différentes phases d'un cycle sont successivement : la phase anagène correspondant à la phase de développement et de croissance, elle dure 3 ans en moyenne chez l'homme et 6 ans chez la femme. Vient ensuite la phase catagène qui correspond à l'arrêt de la croissance, elle dure environ 3 semaines. Et pour finir, la phase télogène qui correspond à la phase de repos, un nouveau follicule anagène se reforme et pousse à l'extérieur le poil en phase télogène. C'est une phase qui dure entre 3 et 6 mois.

De façon physiologique, on perd une cinquantaine de cheveux par jour. 85 à 90% des cheveux sont en phase anagène, et 0 à 10 % sont en phase télogène.

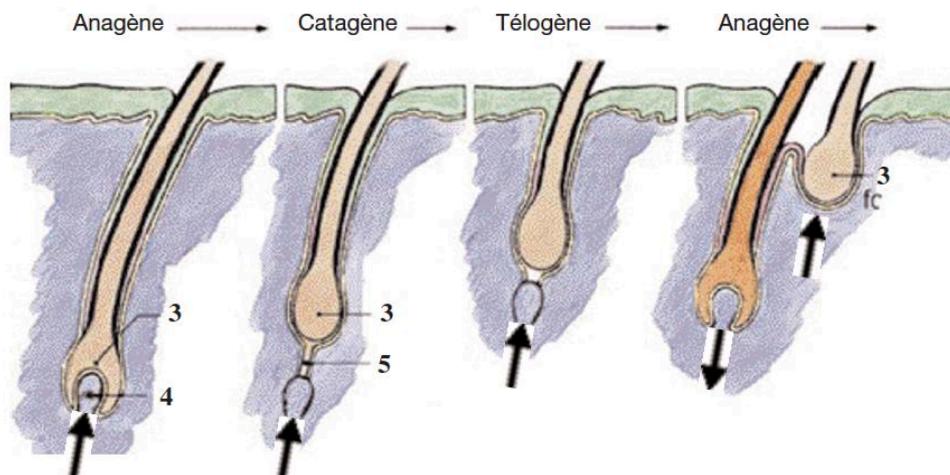


Figure 31. Cycle pileaire, 3 : bulbe pileaire, 4 : papille dermique, 5 : colonne épithéliale résiduelle (30)

o L'ongle :

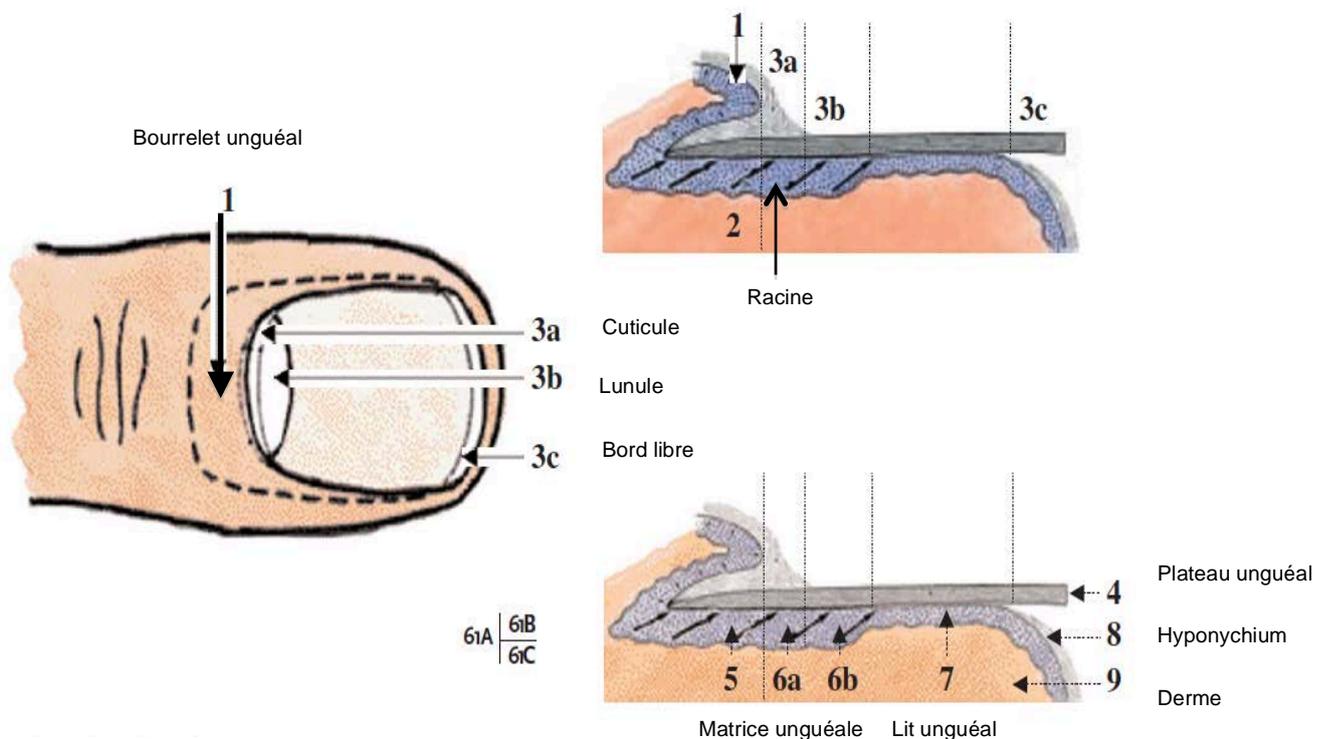


Figure 32. Schéma d'un ongle, 1 : bourrelet unguéal, 2 : racine, 3 : corps de l'ongle, 3a : cuticule, 3b : lunule, 3c : bord libre : épouyehium, 4 : plateau unguéal, 5 et 6 : matrice unguéale, 7 : lit unguéal, 8 : hyponychium, 9 : derme (30)

La face cutanée dorsale de chaque doigt et de chaque orteil est constituée d'une excroissance kératinisée de la peau. C'est ce qu'on a communément l'habitude de nommer l'ongle.

Il est constitué de deux parties (Figure 32) :

- une partie visible : le corps de l'ongle qui est lui-même composé de la lunule qui est la partie blanchâtre située au voisinage de la racine, et du bord libre de l'ongle.
- une partie invisible : la racine qui s'enfonce profondément dans le derme.

La peau qui recouvre la racine de l'ongle est appelée bourrelet unguéal et son extrémité libre est appelée éponychium alors que la région située sous le bord libre est appelée hyponychium.

L'ongle est constitué essentiellement de kératine mais aussi de mélanocytes et de cellules de Langerhans. Il pousse en moyenne de 3 à 4 mm par mois.

Les fonctions de ce phanère sont la protection, il sert de plan fixe de contre pression de la sensibilité pulpaire tactile, il peut avoir un rôle d'agression mais aussi esthétique. (27)(30)

2.3 Les muqueuses : buccale et vaginale

Les muqueuses se caractérisent par une couche de cellules revêtant la paroi intérieure des organes creux, le tube digestif, les bronches, les organes génitaux ou la bouche.

La muqueuse buccale est la muqueuse qui tapisse la paroi interne des lèvres et de la cavité buccale. Elle est en continuité avec la peau et se poursuit en arrière avec la muqueuse digestive et respiratoire. Elle est revêtue d'un épithélium malpighien non ou peu kératinisé. Cette muqueuse est perforée par les dents au niveau des gencives et en est délimitée par une jonction étanche. C'est une muqueuse qui est lubrifiée de manière permanente par la salive que sécrètent les très nombreuses glandes salivaires. On distingue deux parties : le vestibule externe bordé par les lèvres et les joues, ainsi que la cavité buccale qui tapisse en haut le palais dur et mou, en bas, le plancher buccal et la base de la langue, en arrière, elle est limitée par les piliers du voile et les amygdales. On distingue trois types de muqueuses

selon la localisation : la muqueuse masticatoire, la muqueuse bordante et la muqueuse spécialisée.

Cette muqueuse a un rôle de protection des tissus profonds contre les compressions et abrasions et contre les micro-organismes par l'intermédiaire de la salive. Elle assure des fonctions sensorielles, gustatives et de régulation thermique.(31)

La muqueuse vaginale est la muqueuse qui recouvre le vagin. Cette muqueuse est composée de différentes couches cellulaires : les cellules basales (les plus profondes), les cellules intermédiaires et les cellules superficielles. Elle est sans cesse lubrifiée par les œstrogènes.

3. Les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et unguéaux des anticancéreux

Selon l’OMS, on entend par effet indésirable « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l’homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d’une maladie, ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d’une fonction physiologique ».(32) Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système, organe et par ordre de fréquence. Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), ou inconnu (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Quel que soit le type de traitement proposé, les effets indésirables sont souvent redoutés. Les manifestations dermatologiques des anticancéreux sont variables et très fréquentes. Elles concernent aussi bien la peau que les phanères, et représentent souvent un fardeau pour les malades. Elles se retrouvent aussi bien avec les chimiothérapies «classiques» qu’avec les thérapies ciblées et l’hormonothérapie. La plupart de ces effets indésirables sont « connus » et attendus. Bien que mettant rarement en jeu le pronostic vital, elles peuvent dégrader la qualité de vie des patients et entraîner le refus du patient de continuer son traitement. Il est donc essentiel de prendre en charge ces effets afin de pouvoir poursuivre le traitement en maintenant une qualité de vie acceptable.

Dans cette partie, seront abordés les effets secondaires cutanés (ESC), cutanéomuqueux et des phanères des thérapies anticancéreuses. En effet, une meilleure connaissance clinique de ces toxicités est indispensable pour la prise en charge optimale des patients. Ces effets sont classiquement exprimés selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE-version 3) qui a le mérite d’unifier le langage oncologique en matière de toxicités cutanées des traitements anticancéreux.

Seuls les effets les plus fréquents, que le pharmacien d’officine est apte à prévenir et prendre en charge par des règles hygiéno-diététiques, par la délivrance de médicaments ou de produits cosmétiques seront abordés. Seront laissés de côté les effets indésirables qui ne peuvent être pris en charge à l’officine et qui requièrent une

prise en charge par un médecin spécialiste ainsi que les effets indésirables très rares.

3.1. Effets indésirables cutanés de la chirurgie

Lors d'une chirurgie, on retrouvera principalement des anomalies de cicatrisation, des retards de cicatrisation, et des risques d'infection des plaies.

Il est important de retenir qu'en cas de chirurgie concomitante à un traitement par thérapies ciblant le VEGF ou ciblant la voie moléculaire mTor, les patients sont à risque d'avoir un retard, un défaut de cicatrisation des plaies cutanées et des plaies chirurgicales, voire une désunion pariétale.

Cela s'explique par le fait que le VEGF est l'un des acteurs principaux dans le processus de cicatrisation. Il va permettre de recruter les cellules souches épithéliales, qui par un phénomène de « homing » vont migrer vers la plaie pour y former le tissu de granulation. Ce phénomène est une étape indispensable dans le processus de cicatrisation.

Les inhibiteurs de mTor sont également concernés. En effet, la voie moléculaire du mTor joue un rôle dans la régulation de l'angiogénèse et dans la production des constituants de la matrice extracellulaire.

Les effets secondaires seront fonction des demi-vies des molécules. Les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGF (sunitinib, sorafénib) et les inhibiteurs du mTor, ont des demi-vies assez courtes, de l'ordre de quelques heures. Le bévacizumab, anticorps monoclonal ciblant le VEGF, lui, a une demi-vie de l'ordre de plusieurs jours. Il faudra donc prévoir des arrêts de traitement en pré et post opératoire afin de limiter ce type de complications. Il conviendra donc d'arrêter le bévacizumab 5 à 6 semaines avant la chirurgie et de le reprendre 4 semaines après. Pour les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de mTor, il faudra respectivement stopper le traitement, 24h à 48h et 7 à 10 jours avant, avec une reprise 3 à 4 semaines après.

(33)

Hormis ces conseils sur les modalités de prise, cet effet indésirable ne sera pas traité dans la partie suivante.

3.2. Effets indésirables cutanés spécifiques à la radiothérapie

La radiothérapie représente un des socles fondamentaux dans la prise en charge du cancer, qu'elle soit utilisée en palliative ou en curative, au même titre que la chirurgie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Premier tissu traversé par les rayonnements lors d'une irradiation externe, la peau peut présenter diverses manifestations secondaires à la radiothérapie. Selon la chronologie d'apparition des effets secondaires radiques, on distingue des réactions précoces, qui surviennent durant le traitement ou dans les 6 mois qui suivent, et des réactions tardives survenant ultérieurement.

Ces réactions ont longtemps été considérées comme accessoires du fait de la menace vitale immédiate que représente l'affection tumorale à traiter. Cependant, ces réactions peuvent à long terme impacter le pronostic fonctionnel, esthétique et vital des patients et ainsi être source d'arrêt ou de décalage des séances de radiothérapie. (34)

3.2.1 Les réactions cutanées précoces : les radiodermites aiguës

3.2.1.1 Description

La radiodermite aiguë ou subaiguë, c'est à dire apparaissant dans les 6 mois suivant la radiothérapie, est l'effet secondaire le plus fréquent de la radiothérapie. Elles sont définies comme l'ensemble des réactions provoquées par une irradiation sur la peau. Ces manifestations découlent de la mort cellulaire des cellules à renouvellement rapide et se limitent au volume irradié. Elle est parfois limitante et impose l'arrêt du traitement.

Les symptômes débutent en général vers la troisième semaine de traitement et se présentent sous la forme d'un érythème inflammatoire progressif, un oedème des tissus cutanés et sous-cutanés, une desquamation, voire une ulcération cutanée pouvant conduire à une nécrose (Figure 33), (Tableau 2). Il peut s'y associer une chute des poils et des cheveux en fonction de la zone traitée. Il faut généralement entre une et quatre semaines après la fin de la radiothérapie pour que ces effets disparaissent mais la cicatrisation complète peut prendre plusieurs mois. (35)

	Délai d'apparition	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Presque toujours observée lors de la 3 ^{ème} séance d'irradiation lorsque le traitement est pratiqué selon le schéma habituel de 1,8 à 2Gy/ fraction – 5 fractions/semaines.	Erythème léger ou desquamation sèche A ce stade peuvent également être rencontrées une sécheresse cutanée, une dépilation secondaires à l'atteinte des glandes sébacées et des follicules pileux.
Grade 2		Erythème modéré, desquamation humide et non confluyente limitée aux plis cutanés et aux zones de peau fine, oedème modéré.
Grade 3	Généralement lors de la cinquième séance d'irradiation à des doses d'environ 40 Gy	Desquamation exsudative sous forme de plaque confluyente d'un diamètre d'au moins 1,5 cm, ulcération avec mise à nu du derme. Ces lésions suintantes peuvent être très douloureuses et secondairement surinfectées.
Grade 4	Très rare, apparaît en quelques jours et témoigne d'un surdosage.	Ulcérations nécrotiques avec mise à nu du derme profond ou de l'hypoderme, phénomènes hémorragiques spontanés.
Grade 5		Décès.

Tableau 2. Graduation de la sévérité des symptômes de la radiodermite aiguë (35)



Figure 33. Radiodermite de grade 1 à 4, selon la numérotation sur les photographies (35)

La radiodermite aigue est dépendante de la dose totale, de la dose hebdomadaire, du fractionnement, de la nature et de l'énergie du rayonnement, ainsi que du volume et du site irradié. En effet, certaines zones de par leur situation seront plus sensibles tels que le sillon mammaire ou le périnée.

L'âge, les comorbidités, le tabagisme, le statut nutritionnel, la séropositivité au VIH, l'intégrité initiale du revêtement cutané et également l'administration concomitante d'autres médicaments tels que les anthracyclines sont des facteurs favorisant ce type de réactions cutanées aiguës. D'autres facteurs, encore mal connus, tels que des déficits au niveau des systèmes de réparation de l'ADN, des patients présentant une sclérodermie, un lupus érythémateux disséminé ou encore une polyarthrite rhumatoïde pourraient avoir un lien dans cette sensibilité accrue aux rayonnements.

3.2.1.2 Etiologies

En cas d'association, certains traitements peuvent augmenter la sensibilité à la radiothérapie. Notamment, le 5-FU, la doxorubicine, les taxanes, le cisplatine, le méthotrexate, la bléomycine, le cyclophosphamide, l'hydroxyurée, le cétuximab ou encore, le vémurafenib...

3.2.2 Les réactions cutanées tardives : les radiodermites chroniques

3.2.2.1 Description

Les réactions cutanées tardives sont certes occasionnelles, mais d'évolution inéluctable et différée, de quelques mois jusqu'à des années, après une exposition à des rayonnements de radiothérapie. Elles touchent les tissus à renouvellement lent.

Elles sont caractérisées par un très grand polymorphisme clinique, elles peuvent se traduire par une fibrose sous-cutanée, ou se révéler par une nécrose plus ou moins spontanée dont la particularité sera la lenteur de cicatrisation nécessitant parfois des greffes ou des plasties. On retrouve également assez régulièrement des troubles de la pigmentation, des atrophies et des télangiectasies, on parle d'état poïkilodermique, ainsi que des pathologies cicatricielles douloureuses avec surinfection et des fibroses rétractiles. De telles lésions peuvent se transformer en cancer épidermoïde (Figure 34). Les annexes cutanés peuvent également être touchés et entraîner une

alopécie permanente, une hypohydrose voire une anhydrose ainsi qu'une sécheresse cutanée.



Figure 34. Nécrose cutanée du dos du pied (a), Vaste nécrose cutanée, surinfectée, avec fibroses rétractiles du dos du pied au cours d'une réaction cutanée tardive post-radiothérapie (b), Carcinome épidermoïde de l'index sur une zone de radiodermite chronique tardive (c), Poïkilodermie post-radiothérapie du dos : association de troubles pigmentaires (d) . (34)

L'atteinte des cellules fonctionnelles du derme et des tissus sous cutanés détermine les effets tardifs qui ne seront pas restitués « ad integrum ».

Les effets tardifs cutanés sont également sous la dépendance des facteurs liés à l'irradiation telle que la dose utilisée durant la séance, la dose totale, le volume traité et certains facteurs liés au patient (3.2.1 Les réactions cutanées précoces: les radiodermites aiguës).(34)

3.3. Effets indésirables dermatologiques des traitements anticancéreux

3.3.1 Syndrome main-pied

3.3.1.1 Description du syndrome main-pied

Le syndrome main-pied, erythème acral ou encore « erythrodysesthésie palmo plantaire » est une complication courante que l'on retrouve aussi bien avec les chimiothérapies cytotoxiques qu'avec les thérapies ciblées. C'est une toxicité qui est caractérisée par un érythème, un engourdissement, une sensation de picotement, une dysesthésie ou paresthésie sur la paume des mains ou la plante des pieds. Dans les cas plus avancés, les patients éprouvent de la douleur, avec un gonflement de la peau, une desquamation, des ulcérations et l'apparition de bulles. Dans certains cas, le cou, le cuir chevelu et la poitrine peuvent être touchés. (Tableau 5)(36)

En réalité il existe deux types de réaction en fonction des médicaments utilisés. Il existe le « hand-foot syndrome » (HFS) que l'on retrouve avec les chimiothérapies cytotoxiques, et également le « hand-foot reaction » (HFSR) que l'on retrouve avec les thérapies ciblées. (37)

Si les lésions de haut grade restent rares, l'HFS et l'HFSR représentent une des causes principales de concession posologique ou d'arrêt de traitement.

	Critère NCI – CTCAE	Conséquences cliniques	Conséquences fonctionnelles
Grade 1	Modifications cutanées ou dermatites minimales (érythème, desquamation) sans douleurs.	Engourdissement, dysesthésies / paresthésies, picotements, gonflement indolore ou érythème	Inconfort qui ne perturbe pas les activités normales
Grade 2	Modifications cutanées (cloque, ampoules, desquamation, saignement, oedème ou dermatites) avec douleurs.	Érythème douloureux, avec gonflement	Inconfort qui affecte les activités de la vie quotidienne
Grade 3	Modifications cutanées sévères avec douleurs	Possible présence d'ulcération	Limitation des gestes quotidiens (s'habiller, la toilette..)

Tableau 3. Graduation de la sévérité des symptômes du syndrome mains-pieds et ses conséquences fonctionnelles (36)

La clinique du HSF et du HSFR diffère. En effet, sur le plan clinique, l'apparition du HSF se situe généralement entre le 2^{ème} et le 21^{ème} jour suivant le début du traitement, mais il peut se produire jusqu'à 10 mois après.

Les premiers symptômes rapportés sont une dysesthésie palmo-plantaire qui débute avec une sensation de picotement, suivis de l'apparition d'un érythème rouge vif diffus, parfois accompagné d'un oedème bien délimité et symétrique. Ces manifestations sont associées à des degrés divers à des zones de desquamation, d'hyperkératose ou de décollement bulleux (Figure 35). Ces symptômes peuvent s'accompagner d'une sensation de brûlure et de douleurs neuropathiques prédominantes sur les faces latérales des doigts et parfois de prurit.

Chez les patients afro-américains une hyperpigmentation peut apparaître, tout particulièrement chez les patients traités par capécitabine.

Le HSF affecte plus fréquemment la paume des mains plutôt que la plante des pied. Il peut également toucher le dos des pieds et des mains. En cas d'exposition prolongée à la molécule responsable, l'érythème s'aggrave, devient violacé, s'étend, et les douleurs s'accroissent. En revanche, à l'arrêt du traitement, les symptômes s'atténuent graduellement sur une période de deux semaines environ, avec une période de desquamation terminale.

Le HSF semble être dose dépendant, apparaissant en fonction du pic de concentration sérique, mais aussi de la dose cumulative totale. La dose est donc un facteur de risque, le sexe féminin le serait aussi. La réexposition à l'agent inducteur utilisé, selon les mêmes modalités, aboutit en général à une récurrence des lésions. (37)(38)



Figure 35. Hand-foot syndrome de grade 1 chez une patiente traitée pour un cancer du sein par 5-FU (a), Hand-foot syndrome de grade 2 chez un patient traité pour une leucémie par methotrexate à forte dose (b) (37)

L'HSFR apparaît le plus souvent dans les 6 premières semaines du traitement. Les premiers symptômes consistent en l'apparition d'une dysesthésie/paresthésie caractérisée par des lésions sensibles avec ou sans cloques/ampoules, accompagnée d'une sensation de picotement palmo-plantaire qui évoluera en quelques jours en douleur avec une sensation de brûlure. Ces symptômes sont également accompagnés par un érythème, un inconfort important ainsi qu'un gonflement. Les lésions peuvent ensuite évoluer en plaque hyperkératosique jaunâtre ou en bulles (Figure 36). Contrairement au HSF, ce sont la plante des pieds les plus touchées, les zones de pression (talon, têtes métatarsiennes), les zones de frottement (espaces interdigitaux) mais aussi les zones de préhension de la main (articulations inter-phalangiennes). Les lésions peuvent s'étendre au cuir chevelu et à la bouche avec une chéilite angulaire. A l'instar de l'HSF, l'arrêt du traitement entraîne une résolution des symptômes.

Plusieurs facteurs sont cités comme favorisant l'HSFR. Notamment, la dose, le type de tumeur, la présence de métastases au foie, le nombre d'organe touchés, le sexe féminin, et un mauvais état général comme les patients atteints d'autre tumeurs malignes.(39)(40)



Figure 36. Spectre clinique du HSFR chez les patients traités par sorafénib ou sunitinib. A : Grade 1 : érythème des paumes des mains, B: Grade 2 : érythème des mains avec une desquamation superficielle, C : Grade 3 : plaques érythémateuses bien marquées accompagnées de discrètes bulles tendues, D : Grade 1 : Hyperkératose jaunâtre sur les zones de pressions des plantes des pieds, E : Grade 2 : Bulles avec érythème en fond, F : Grade 3 : Grandes bulles étendues plaques érythémateuses marquées. (39)

Malgré les similitudes retrouvées entre l'HSF et l'HSFR, notamment la localisation et la bilatéralité des lésions, la douleur, la dépendance entre la dose et les symptômes ainsi que la résolution à l'arrêt du traitement, des différences sur la clinique peuvent être mises en évidence. Ainsi on retrouve des lésions sous forme de cloques avec des zones hyperkératosiques localisées pour l'HSFR, en opposition avec l'érythème symétrique diffus de l'HSF. (Tableau 4)

	Hand - foot syndrome HSF	Hand - foot Reaction HSFR
Délai d'apparition	Après les premiers cycles	Apparition dans les 6 premières semaines suivant les premiers cycles
Facteur de risque	Dose, sexe féminin	Dose, Type de tumeur, sexe féminin, présence de métastase au foie, nombre d'organe touchés
Région touchées	La paume et le dos de mains, la plante des pieds, les zones d'occlusion, de pression et de friction. Plus particulièrement la paume des mains que la plante des pieds	Affecte les zones de flexion et de pression, y compris le bout des doigts, espaces interdigitaux, talons, partie latérale des pieds et sur les articulations Affecte la plante des pieds plus que la paume des mains
Signes cliniques	Érythème symétrique, diffus et œdème des paumes et des plantes, douleurs neuropathiques. Peut progresser en cloques avec desquamation, érosion et ulcération	Lésions localisées et douloureuses sur les zones soumises à friction ou traumatisme. Peut progresser sous forme de cloques ou d'hyperkératose sur une base érythémateuse

Tableau 4. Différences majeurs entre le HSF et HSFR (37)

3.3.1.2 Etiologies

Il existe de nombreux traitements inducteurs, voici une liste non exhaustive des médicaments entraînant un syndrome main-pied.

HSF	HSFR
Fréquent : capécitabine, doxorubicine, docétaxel, 5-FU, oxaliplatine, cytarabine, tégafur Possible : vinorelbine, vincristine, vinblastine, irinotécan, méthotrexate, cyclophosphamide, bléomycine, cisplatine.	sunitinib, sorafénib, axitinib, pazopanib, regorafénib, bévacicumab, vémurafenib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib (rare)

Tableau 5. Principaux médicaments entraînant un HSF ou un HSFR

3.3.2 Eruptions acnéiformes

3.3.2.1 Description, signes cliniques

Les éruptions acnéiformes, sont également appelées « éruption folliculaire », « folliculite » ou encore « éruption papulo-pustuleuse ». Elles apparaissent généralement dès les premiers jours pour les patients traités par perfusion d'anti EGFR, et dès la deuxième semaine lorsque que les anti- EGFR sont pris par voie orale.

Sur le plan clinique, ces éruptions souvent prurigineuses se présentent sous forme de lésions inflammatoires centrées sur le follicule pileux (papule, pustule, parfois nodules) reposant volontiers sur un fond érythémateux. Les lésions deviennent souvent crouteuses. La rupture des pustules peut entraîner une hyperkératose. On ne note pas la présence de comédons contrairement à une acné vraie.

Elles se localisent préférentiellement sur les zones séborrhéiques centro-faciales (Figure 37) et la face antérieure du thorax. D'autres zones peuvent être concernées, on retrouve la nuque, la région rétro-auriculaire, le dos, les épaules et le cuir chevelu. En revanche, l'abdomen et les membres sont rarement touchés et les paumes et les plantes sont toujours épargnées. Ces éruptions apparaissent environ 1 à 2 semaines après le début du traitement chez 75% des patients, et régressent à l'arrêt du traitement.

Une amélioration spontanée peut être observée de manière non exceptionnelle même en cas de poursuite du traitement. (26)(40). Comme toutes les lésions cutanées inflammatoires, elles peuvent donner lieu à des séquelles hyperpigmentées, en particulier chez les patients ayant une peau plus foncée. L'exposition solaire serait un facteur d'aggravation des poussées. (41)

La sévérité de ce type d'éruption est dépendante de la surface corporelle atteinte, et du degré de limitation des activités (Tableau 6). Les éruptions sévères apparaissent chez moins de 10% des patients.

	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Eruption papulo-pustuleuses recouvrant < 10 % de la surface corporelle, accompagnée ou non de prurit
Grade 2	Eruption papulo-pustuleuses recouvrant entre 10 % et 30% de la surface corporelle, accompagnée ou non de prurit. Retentissement psychosocial et une limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Eruption papulo-pustuleuses recouvrant > 30% de la surface corporelle, accompagnée ou non de prurit. Retentissement psychosocial, limitation des activités de la vie quotidienne avec présence de surinfection nécessitant une antibiothérapie locale.
Grade 4	Eruption papulo-pustuleuses, quelle que soit la surface corporelle atteinte, avec la présence de surinfection extensive nécessitant une antibiothérapie par voie intra-veineuse avec une mise en jeu du pronostic vital
Grade 5	Décès

Tableau 6. Graduation de la sévérité des symptômes des éruptions acnéiformes (43).



Figure 37. Eruption acnéiforme apparue 10 jours après l'initiation du traitement par trastuzumab (a) (42), éruption papulo-pustuleuses caractéristique sous anti-EGFR (b) (44)

3.3.2.2 Etiologies

Les éruptions papulo-pustuleuses ont bien été étudiées avec les médicaments ciblant HER1/ EGFR tels que cétuximab, erlotinib, panitumumab, ainsi qu'avec le lapatinib qui cible à la fois HER1 et HER2. L'éruption a été recensée chez 75 à 90% des patients traités par anti-EGFR, et, chez 43% des patients traités par lapatinib. Les médicaments ciblant HER2, trastuzumab, et les médicaments ciblant mTor sont également à l'origine de ce type d'effets cutanés, avec un temps d'apparition plus long en moyenne de deux mois et demi. Aucun grade sévère n'a été relevé avec les inhibiteurs de mTor. (42)(43)

Les traitements le plus souvent mis en cause sont donc : lapatinib, afatinib, géfitinib, vandétanib, cétuximab, éverolimus, sorafénib, sunitinib, dasatinib...

De principe, il sera souvent recherché les autres effets indésirables que l'on retrouve avec ce type de molécules, notamment la xérose cutané, les fissures, la trichomégalie ainsi que des paronychies.

3.3.3 La xérose cutanée / Fissures

3.3.3.1 Clinique

La xérose cutanée, apparaît après deux à trois mois de traitement. Elle touche la peau et les muqueuses. C'est l'évaporation de l'eau de la couche cornée qui en est responsable.

Elle se manifeste par une sécheresse cutanée, accompagnée ou non d'un prurit. Lorsque la sécheresse est très importante, la peau peut desquamer. Elle prédomine au niveau des membres et du tronc. Une sécheresse vaginale et au niveau du périnée peut être présente et peut engendrer un inconfort lors des mictions. La xérose peut devenir chronique et s'infecter secondairement au *Staphylococcus aureus* et plus rarement au virus de l'herpès.

Avec les anti-EGFR, de véritables eczéma craquelés ou astéatosiques peuvent se développer sur les membres inférieurs. De même la xérose au cours de son évolution peut entraîner l'apparition de fissures très douloureuses (Figure 38), de profondeur variable et aux bords nets, survenant au niveau de la pulpe des doigts,

des articulations inter-phalangiennes et des talons. Ce type de réaction peut subsister durant tout le traitement.

La sévérité dépend du retentissement sur les activités de la vie quotidienne (Tableau 7).(41)(44)(45)

	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Asymptomatique
Grade 2	Xérose cutanée sans retentissement sur l'activité quotidienne
Grade 3	Xérose cutanée avec retentissement sur l'activité quotidienne

Tableau 7. Graduation de la sévérité de la xérose cutanée (46)



Figure 38. Xérose et fissure chez un patient traité par cetuximab pour un cancer du colon (45)

Les patients âgés, ayant préalablement reçu une chimiothérapie cytotoxique ou ayant déjà présenté un eczéma atopique ont plus de risque de présenter une xérose sous anti – EGFR.

3.3.3.2 Etiologies

La xérose touche 35% des patients traités par des anti – EGFR, et semble plus courante avec les patients traités par géfitinib. Mais on la retrouve avec de nombreuses autres classes de médicaments anticancéreux tels que :

- les médicaments inhibiteurs de mTor (évérolimus, temsirolimus),
- les inhibiteurs de Bcr-abl (dasatinib et imatinib),
- les inhibiteurs de MEK (tramétinib),
- les rétinoïdes avec le bexarotène,
- l'hormonothérapie (le tamoxifène, l'anastrozole, l'exemestane et le létrozole).

Certains agents de chimiothérapie cytotoxique sont également responsables de ce type d'effet, avec notamment la capécitabine et le busulfan. (46)

3.3.4 Phototosensibilité

3.3.4.1 Clinique

La photosensibilisation correspond à l'activation d'une substance photosensibilisante par une longueur d'onde efficace. La peau, du fait de son exposition naturelle au rayonnement solaire, est le siège le plus fréquent de ce type de réactions. Il existe deux types de réactions de phototosensibilité : les réactions phototoxiques et les réactions photoallergiques. Il existe également un phénomène spécifique à la cancérologie que l'on appelle « l'UV-recall ».

- Réactions phototoxiques :

Un certain nombre de molécules sont responsables de réactions phototoxiques définies par des réactions photochimiques non immunologiques. Ce type de réaction est fréquent, peut toucher tous les patients, dépend de la dose, de l'exposition solaire et apparaît dans les minutes ou les heures qui suivent l'exposition solaire.

Elle se manifeste par un érythème intense, se présentant comme un gros coup de soleil, accompagné d'une sensation de brûlure et de picotement. La phototoxicité est localisée aux régions photoexposées que sont le visage, le cou, le décolleté, la nuque mais aussi le dos des mains. Ces réactions peuvent aller d'un simple érythème à un décollement bulleux suivi d'une desquamation. Des lésions

d'hyperpigmentations post-inflammatoires résiduelles peuvent apparaître, de manière fréquente, et subsister pendant plusieurs mois.

En dehors de cette forme caractéristique, elle peut se traduire par une simple gêne ou un échauffement cutané lors d'une exposition.

On retrouve ce type des réactions de phototoxicité particulièrement avec les chimiothérapies : 5-FU, capécitabine, doxorubicine, procarbazine, vinblastine... Mais aussi avec les thérapies ciblées, plus particulièrement le vandétanib, le vémurafenib et les inhibiteurs de mTor. Ces médicaments entraînent une réaction de phototoxicité aux UVA et non aux UVB. Cela implique qu'elle peut apparaître sans exposition solaire directe, par exemple à l'intérieur d'une maison, lors de la conduite à travers le pare-brise ou très fréquemment à l'ombre. (47)

- Réactions photoallergiques :

La photoallergie est une réaction photo-immunologique, d'hypersensibilité de type IV, faisant intervenir le système immunitaire du patient. Elle requiert une primo sensibilisation, elle est indépendante de la dose du médicament et apparaît généralement au moins 24h après l'exposition. Contrairement à la phototoxicité, ce sont des réactions qui sont rares.

Elle se manifeste par un eczéma prurigineux avec rarement l'apparition de bulles ou de vésicules. En cas de réactions photoallergiques répétées ou durables, une lichénification peut apparaître, avec une inflammation diminuée mais une desquamation et un épaississement de la peau plus prononcés. Au début les lésions sont localisées aux zones exposées au soleil, puis peuvent s'étendre aux zones protégées des rayonnements solaires.

Les réactions disparaissent après l'arrêt du médicament et n'entraînent pas l'apparition d'hyperpigmentation post-inflammatoire. Certaines formes de photoallergie peuvent persister des mois à des années, et entraînent une dermatite actinique chronique. (48) Malgré le fait que les réactions avec le flutamide aient été décrites comme très rares, il entrainerait une réaction de photosensibilité aux UVA de type immunologique.(49)

- UV Recall et Radiation Recall

Les phénomènes d' « UV Recall : UR » et de « Radiation Recall : RR » sont des réactions rares. L'UR correspond à une réactivation d'un érythème solaire antérieur après l'injection de certaines chimiothérapies, alors que l'RR correspond à l'apparition de lésions inflammatoires sur une zone précédemment irradiée, lors de l'utilisation d'un anticancéreux.

Le phénomène d'UR a été particulièrement décrit avec le méthotrexate en ce qui concerne la réactivation d'un érythème solaire. Pour cela, il faut que l'exposition solaire déclenchante ait lieu dans les trois jours qui précèdent la prise du médicament. Cette réaction peut persister très longtemps. Elle se manifeste par un érythème et un oedème avec une sensation de brûlure. Dans certains cas des vésicules et des lésions eczématiformes peuvent être retrouvées (Figure 39). (50)

Le phénomène de RR est très différent, notamment parce que la radiation par des rayonnements ionisants peut avoir lieu des mois voire des années avant l'administration de l'agent inducteur. En général, cette irradiation préalable a été elle-même à l'origine d'une réaction inflammatoire locale. Ce phénomène se traduit par un érythème inflammatoire plus ou moins intense et prurigineux strictement localisé sur un champ préalablement irradié. Les molécules inductrices de ce phénomène sont très diverses. (38)(51)



Figure 39. Phénomène de Radiation Recall sur une zone préalablement traitée par radiothérapie (a)(b) (51)

Les UV peuvent également impacter les ongles, on parle de photo-onycholyse (voir 3.3.9 Modifications unguéales).

3.2.4.2 Etiologies

Phototoxicité	Photoallergie	Uv- recall, Radiation recall	
Dacarbazine Doxorubicine Hydroxyurée 5FU Tégafur Vinblastine Capécitabine Vinblastine(14) Vémurafenib Vandétanib Everolimus temsirolimus	Flutamide Tégafur	UV recall	Méthotrexate Etoposide, taxanes (50)
		Radiation Recall	Méthotrexate, bléomycine cyclophosphamide, taxanes, capécitabine, 5- FU, doxorubicine, gemcitabine (37) Sunitinib Sorafénib Pazopanib Erlotinib Trastuzumab Cétuximab Everolimus temsirolimus (51)

Tableau 8. Tableau récapitulatif des anticancéreux entrainant des phénomènes de photosensibilisation

3.3.5 Lésions hyperkératosiques

3.3.5.1 Clinique

- Proliférations épithéliales bénignes

La prolifération épithéliale est très fréquente, aussi bien avec le vémurafenib que le dabrafénib, mais est également retrouvée avec le sorafénib. Elles peuvent correspondre à des kératoses actiniques, pilaires, souvent accompagnées d'un prurit, ou bien à des kératoses séborrhéiques. En pratique, il s'agit le plus souvent de papillomes cutanés d'aspect verruqueux (Figure 40). Ces proliférations se retrouvent préférentiellement sur la face et le tronc et se développent principalement entre la 8^{ème} et 12^{ème} semaine de traitement, rarement après les 6 premiers mois de traitement.



Figure 40. Kératoses verruqueuses chez des patients traités par des inhibiteurs de BRAF (a)(b)(c) (47)

- Carcinome épidermoïde et kératoacanthome

Ce type de lésion est l'effet indésirable le mieux individualisé et le plus spectaculaire des inhibiteurs de BRAF.

Les kératoacanthomes sont des lésions prolifératives en relief, et présentant un bouchon de kératine central. Ce sont des lésions de malignité incertaine. (Figure 41). De vrais carcinomes épidermoïdes cutanés ayant un aspect de kératoacanthomes sont aussi décrits (Figure 42). Ils se développent entre 6 et 18 semaines après le début du traitement.

Douze à 26% et 8 à 14% des patients traités par vémurafenib sont concernés respectivement par l'apparition de carcinomes épidermoïde et de kératoacanthomes. Ils se développent sur les zones photo-exposées mais, également, parfois, sur les zones non photo-exposées. Le dabrafénib, le régorafénib et le sorafénib seraient également responsables de ce type d'effets indésirables avec une fréquence élevée.

Il a été considéré qu'il s'agit d'un véritable continuum. En effet, les kératoses verruqueuses sont une présentation précoce des lésions néoplasiques que sont les kératoacanthomes et les carcinomes épidermoïdes.

L'inhibition du signal BRAF, avec activation paradoxale de la voie MAP kinase, est potentiellement à l'origine de cette dysrégulation de la prolifération kératinocytaire.(41)(47) (52)

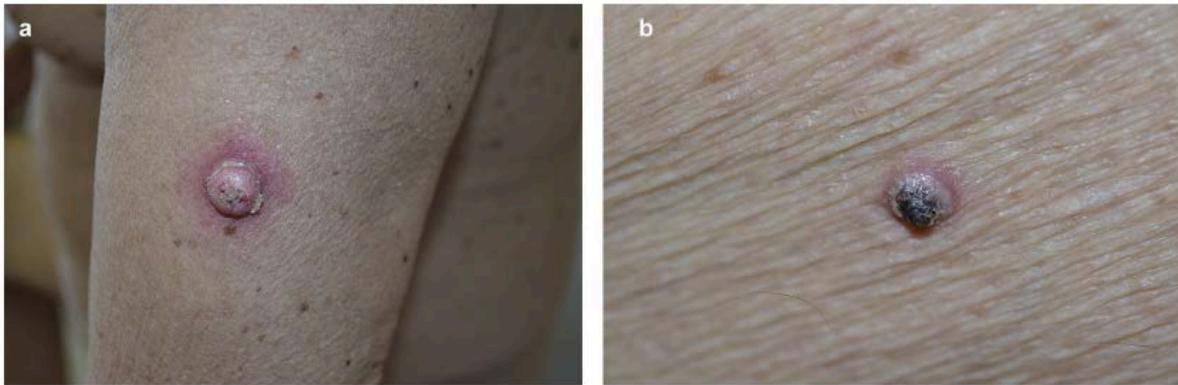


Figure 41. Kératoacanthomes du bras et du tronc chez des patients traités par des inhibiteurs de BRAF (a)(b)(47)

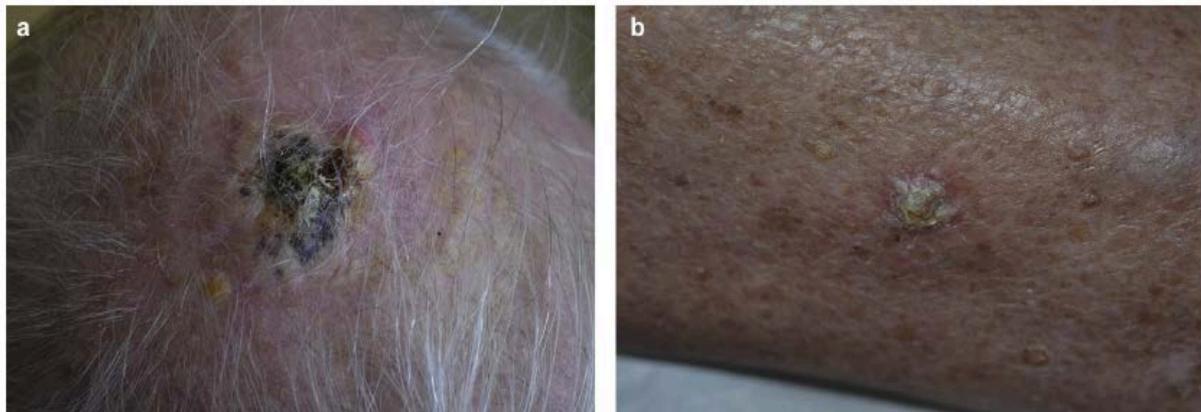


Figure 42. Carcinomes épidermoïdes du cuir chevelu et de la jambe (a)(b) (47)

- Kératose pilaire

Il s'agit d'une éruption fréquente, pouvant concerner jusqu'à 50% des patients traités. Il s'agit d'une réaction hyperkératosique diffuse, centrée sur le follicule pileux, et reposant sur un fond érythémateux. L'ensemble donne un aspect rugueux à la peau et est généralement accompagné d'un prurit. Cette lésion apparaît pendant le premier mois de traitement par vémurafenib. Elle apparaît sur les faces d'extensions

des bras, les faces antérieures des cuisses mais peut concerner l'ensemble du tronc en épargnant le visage.

- Inflammation des kératoses actiniques et ou séborrhéiques

Cette inflammation, souvent brutale, concerne des lésions préexistantes telles que des kératoses actiniques, séborrhéiques, voire des carcinomes épidermoïdes préexistants, et révèle parfois des éléments jusque là passés inaperçus. Elle apparaît souvent dans la semaine qui suit le début du traitement et disparaît progressivement. Ce type de réaction est retrouvé avec le 5-FU et ses précurseurs tel que le tégafur, de façon moins fréquente avec la doxorubicine, la cytarabine et le flutamide. (38)

3.3.5.2 Etiologies

Hyperkératose, kératose actinique, kératose séborrhéique	Kératoacanthomes et carcinomes épidermoïdes	Kératose pilaires
Vémurafenib Dabrafénib Sorafénib	Vémurafenib Dabrafénib Regorafénib Sorafénib	Vémurafenib Sorafénib

Tableau 9. Principaux médicaments entraînant une hyperkératose, des kératoacanthomes, des carcinomes épidermoïdes et kératoses pilaires

3.3.6 Troubles de la pigmentation

3.3.6.1 Clinique

L'apparition de troubles de la pigmentation est un effet indésirable très fréquent. Au cours des chimiothérapies on retrouvera plutôt une hyperpigmentation, alors qu'au cours de traitement par les thérapies ciblées on retrouvera généralement une dépigmentation. Les modifications de la pigmentation se retrouvent tant au niveau cutané que des phanères, ou des muqueuses.

- L'hyperpigmentation

Bien que cette complication représente une des principales toxicités dermatologiques liées à la chimiothérapie, elle reste souvent méconnue et sous-estimée de par son caractère souvent asymptomatique, son aspect parfois discret et de par sa relative bénignité. Ce type de réaction peut concerner la peau mais également les muqueuses, les cheveux ou encore les ongles

- La peau

L'hyperpigmentation apparaît, le plus souvent, de façon progressive, après plusieurs cycles de chimiothérapie, mais parfois dès le premier cycle ou bien même, de manière plus rare, après plus d'un an de traitement. Ce n'est donc pas en faveur d'une toxicité dose dépendante. Ces troubles ont été rapportés autant chez l'enfant que chez l'adulte et tous les phototypes de peau peuvent être concernés, même si ils semblent plus fréquents chez les patients dont le phototype de peau est foncé.

Elle peut subvenir sur l'ensemble du corps ou bien être localisée, et, peut apparaître d'emblée pigmentée ou faire suite à des lésions inflammatoires. L'intensité des lésions est variable mais reste le plus souvent modérée.

Toutes les zones peuvent être touchées, mais ces hyperpigmentations surviennent sur des sites préférentiels tels que les zones d'appuis, de pressions ou de microtraumatismes répétés, les grands plis, la zone palmo-plantaire, les zones sous occlusion (figure 43). Les hypothèses convergeraient vers une toxicité directe de la molécule sur les mélanocytes, avec stimulation secondaire de la mélanogénèse.



Figure 43. Hyperpigmentations localisées aux plis de flexion (a), hyperpigmentation sous pansement (b) (53)

Les tableaux cliniques de l'hyperpigmentation ne sont pas spécifiques des médicaments reçus, en effet, une même chimiothérapie pourra entraîner plusieurs types cliniques d'hyperpigmentation, et, inversement, un même aspect clinique peut résulter de traitements distincts. Cependant, certaines molécules entraînent des hyperpigmentations spécifiques. Notamment, on retrouvera une hyperpigmentation flagellée, chez 8 à 66% des patients traités par bléomycine ; ou encore une hyperpigmentation réticulée avec le paclitaxel (figure 44).(53)

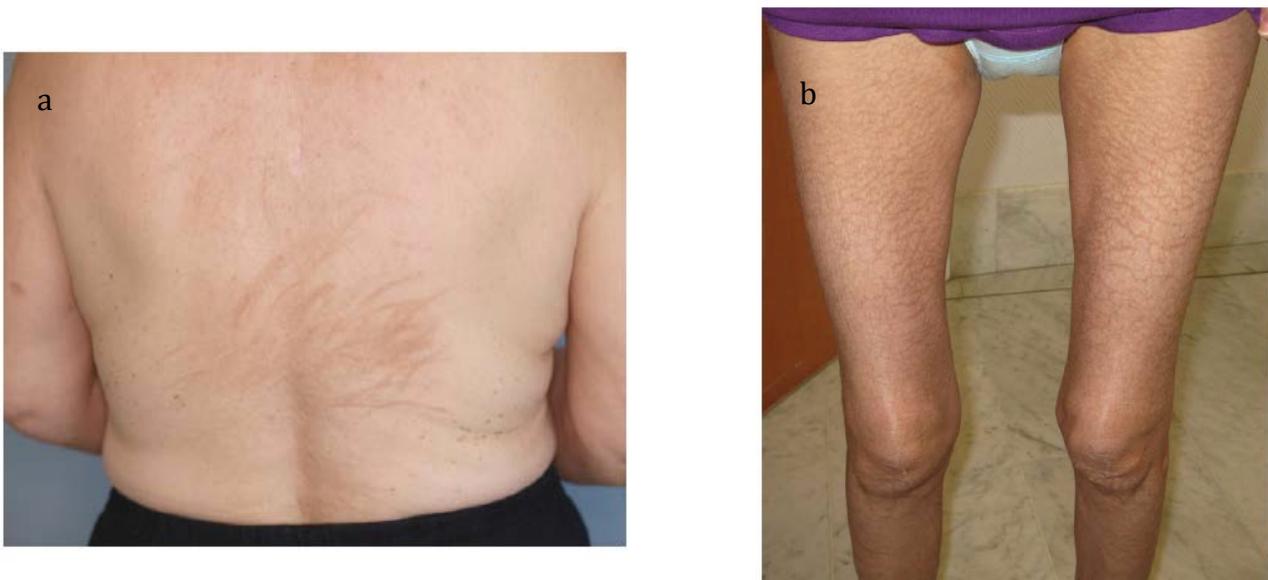


Figure 44. Hyperpigmentation flagellée sous bléomycine (a), Hyperpigmentation réticulée sous paclitaxel (b) (53)

Pour finir, certaines thérapies ciblées, bien qu'entraînant plus souvent une dépigmentation, peuvent engendrer une hyperpigmentation post-inflammatoire. Ces lésions surviennent suite aux lésions induites par les éruptions acnéiformes de certains médicaments et apparaissent préférentiellement sur le visage et les zones photo-exposées. Ce sont des lésions régressant dans les quelques mois suivant l'arrêt du traitement. On retrouve ce type de lésions avec le cétuximab, l'erlotinib mais aussi avec les inhibiteurs de MEK et de mTor. (54)

- Les ongles

La pigmentation unguéale est retrouvée avec de nombreuses thérapies anticancéreuses. L'atteinte la plus fréquente sous chimiothérapie est appelée la mélanonychie. Elle apparaît le plus souvent après plusieurs semaines ou mois de

traitement, mais peut apparaître dès les premières séances de chimiothérapies.

Cette lésion correspond certainement à une stimulation des mélanocytes de la matrice unguéale par le médicament lui-même, avec dépôt secondaire de mélanine dans le lit de l'ongle.

Les mélanonychies peuvent être longitudinales, transversales ou encore mixtes. La pigmentation est parfois diffuse et peut concerner une partie ou l'ensemble de la tablette unguéale (figure 45). Elles concernent plus volontiers les doigts que les orteils. Ces mélanonychies peuvent être associée à des leuconychies (aspect blanc de l'ongle).

Ces lésions régressent quelques mois après l'arrêt du traitement.



Figure 45. Mélanonychies diffuses sous busulfan (a) ou longitudinales sous hydroxyurée (b) (53)

- La muqueuse buccale

Le développement de lésions pigmentées sur la muqueuse buccale est plutôt rare, mais la chimiothérapie en est un facteur favorisant. La discrétion de ces lésions et l'absence de symptômes en font des effets indésirables souvent inaperçus et mal décrits. (53)

- La dépigmentation

La dépigmentation est un effet fréquent, principalement retrouvée avec les thérapies ciblées. Cette partie sera traitée par molécule et non par zone du fait de la richesse des lésions et des zones touchées.

L'imatinib, le sunitinib et la pazopanib ont une activité inhibitrice de c-kit qui est exprimé sur la surface des mélanocytes et participe à la production du pigment. Son inhibition serait à l'origine d'un trouble au niveau de la pigmentation.

L'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase, entraîne des hypopigmentations localisées secondairement plus étendues, généralement après 4 semaines de traitement. Cette pigmentation régresse à l'arrêt du traitement. Plus fréquente chez les individus dont le phototype de peau est foncé, elle ne touche pas seulement la peau, mais aussi les poils et les cheveux.

Plus rarement, l'imatinib pourra entraîner une hyperpigmentation, mais cela concerne seulement 4% des patients traités.

Ce médicament impact également la muqueuse buccale, où, il entraîne une coloration bleutée localisée du palais plusieurs mois après la mise en place du traitement.

En ce qui concerne le sunitinib, la dépigmentation des cheveux est un effet reconnu, fréquent et attendu après plusieurs semaines de traitement. Cette dépigmentation peut représenter un signe direct de bonne observance. Sur le plan clinique, la dépigmentation est très caractéristique, en effet, on retrouve une alternance de bandes pigmentées et dépigmentées sur la même tige pileaire. Cette dépigmentation est induite par les 4 semaines de traitement, alors que la zone de cheveux dont la pigmentation est normale correspond à la phase de repos du traitement de deux semaines. Cela peut concerner les cheveux, mais aussi tout autre poil du corps. Une régression de la pigmentation est observée en quelques semaines après l'arrêt du traitement.

La peau est plus rarement touchée, mais il faut noter la présence d'une coloration jaune du tégument, surtout visible au niveau du visage et au niveau de la muqueuse buccale liée à la coloration jaune vif de la molécule (Figure 46).



Figure 46. Dépigmentation segmentaire des cheveux (a), dépigmentation des poils (b), dépigmentation alternée caractéristique des cils (c), imprégnation jaunâtre de la muqueuse buccale (d) sous sunitinib (54)

Le pazopanib, entraîne une dépigmentation des phanères, chez 32 à 38% des patients. Mais aussi une dépigmentation de la peau, pouvant concerner jusqu'à 50% des patients (Figure 47). Cette dépigmentation apparaît après plusieurs mois de traitement et régresse à l'arrêt.



Figure 47. Dépigmentation des cheveux avec le pazopanib (54)

Une pigmentation bleu-grise prédominante dans les régions périfolliculaires est observée chez 20% des patients traités par vandétanib. Cette coloration se retrouve sur d'anciennes cicatrices, sur des lésions papulopustuleuses ou sur des zones concernées préalablement par de la photosensibilisation. Elle touche plus particulièrement le visage et le tronc. Cette pigmentation a tendance à persister jusqu'à l'arrêt du traitement.

Des réactions vitiligoïdes, une décoloration des cheveux, des poils et des cils sont observées après plusieurs mois de traitement par les inhibiteurs de CTLA4 et de PD1. Les inhibiteurs de BRAF, eux, entraînent l'apparition de naevus éruptifs, se présentant sous forme de macules assez foncés et homogènes. Le développement de mélanomes semble aussi possible.(54)

3.3.6.2 Etiologies

HYPERPIGMENTATION			HYPOPIGMENTATION		
Chimio	DIFFUSE	5-FU, capécitabine, méthotrexate, hydroxyurée, cyclophosphamide, busulfan, procarbazine, bléomycine, doxorubicine	Thérapies Ciblées	PEAU	Imatinib, sunitinib, pazopanib, vandétanib, inhibiteurs PD1 et CTLA4
	UNGUÉALE	5-FU, capécitabine, hydroxyurée, tégafur, cyclophosphamide, doxorubicine, taxanes, étoposide, cisplatine		CHEVEUX, CILS, POILS	Imatinib, sunitinib, pazopanib, inhibiteurs PD1 et CTLA4
	MUQUEUSE BUCCALE	5-FU, capécitabine, hydroxyurée, tégafur, cyclophosphamide, busulfan, bléomycine, doxorubicine, cisplatine		MUQUEUSE BUCCALE	Imatinib, sunitinib
Thérapies Ciblées	POST - INFLAMMATOIRE	Cétuximab, erlotinib, inhibiteurs mTor, inhibiteurs MEK, inhibiteurs BRAF			

Tableau 10. Principaux médicaments à l'origine de troubles de la pigmentation

3.3.7 Mucites

3.3.7.1 Clinique

La mucite est définie comme une altération de l'épithélium du tractus digestif mais aussi de la muqueuse et du tissu conjonctif sous jacent, se traduisant par l'apparition d'une ulcération. L'atteinte de la muqueuse peut aller d'un simple érythème à la nécrose. Elle représente une source d'inconfort majeur, et, entraîne fréquemment des difficultés alimentaires, altérant directement la qualité de vie des patients. Les répercussions sont aussi psychologiques, sociales et culturelles, du fait de la dimension affective et hédonique de l'alimentation. L'altération de la muqueuse augmente le risque d'infection locale, mais aussi, peut être le point de départ d'une infection systémique.

La toxicité endo-buccale constitue un fréquent recours aux opioïdes, aux hospitalisations et à l'alimentation par sonde. Elle est le principal facteur limitant dans la poursuite ou l'intensification du traitement, et aura donc un impact sur la survie du patient. Certains patients seront plus à risque de développer une telle toxicité. On retrouve notamment les patients avec des problèmes buccaux ou antécédents personnels de mucites. Les patients consommant de l'alcool ou du tabac, ainsi que ceux ayant une mauvaise hygiène buccale ou encore chez les patients immunodéprimés. (55)(56)

On différenciera les mucites radio et chimio-induites des mucites induites par les thérapies ciblées.

- Mucites radio et chimio-induites

L'épithélium du tractus digestif est un tissu à renouvellement cellulaire élevé, de ce fait, il est exposé aux toxicités induites par les chimiothérapies et radiothérapie, par un mécanisme toxique direct.

C'est un effet indésirable qui apparaît de façon assez précoce, vers le 5 au 7^{ème} jour chez les patients traités par chimiothérapie avec une persistance des symptômes jusqu'à 15 jours après l'arrêt. L'apparition sera plus tardive en cas de radiothérapie,

dans les 15 jours après le début du traitement, et peut persister plus de 8 semaines après l'arrêt.

Ce type de mucites se développe selon trois étapes successives d'intensité croissante : l'étape inflammatoire, l'étape d'atteinte épithéliale et l'étape d'ulcération et de prolifération bactérienne.

Les mucites qu'elles soient chimio ou radio-induites se présentent généralement sous la forme d'une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis d'ulcérations irrégulières et de grandes tailles. Elles touchent généralement les zones non kératinisées (Figure 48), face ventrale et latérale de la langue, le palais mou, la muqueuse jugale et le plancher buccal. Mais, peuvent parfois toucher les zones kératinisée en cas de radiothérapie et chimiothérapie concomitante.

Des complications peuvent survenir : saignement, hémorragies, surinfection bactérienne ou mycosique.

Généralement une forte douleur se fait ressentir associée à une xérostomie et une dysgueusie, parfois accompagnée d'une dysphagie et d'une dysphonie.

L'intensité des mucites est dépendante du type de traitement, de la dose, de la durée et du schéma d'administration. Elle augmente généralement à chaque cycle de radiothérapie et de chimiothérapie. Certains protocoles utilisant une chimiothérapie à haute dose, une polychimiothérapie, ou en cas d'association de chimiothérapie et de radiothérapie seraient associés à une incidence et une gravité accrue des mucites.
(56)(57)



Figure 48. Mucite induite par le cisplatine associé à la radiothérapie (57)

- Mucites induites par les thérapies ciblées

De nombreux récepteurs et voies de signalisation inhibés par les thérapies ciblées sont physiologiquement exprimés au niveau de la muqueuse buccale. De manière paradoxale, la toxicité endobuccale de ces molécules est mal individualisée car souvent asymptomatique, à l'exception des ulcérations aphtoïdes pour les inhibiteurs de mTor. Il apparaît pourtant que cette toxicité peut prendre des aspects cliniques très variables et parfois même spécifiques à certaines familles thérapeutiques. Cependant, cette toxicité reste mal caractérisée, parfois asymptomatique, mais aussi moins fréquente.

En monothérapie, les anti EGFR exposent aux mucites 10 à 36 % des patients, avec une atteinte principale des zones non kératinisées (Figure 49). Ces lésions sont moins sévères qu'avec les chimiothérapies, elles apparaissent dès le début du traitement, sont indépendantes de la dose, et, ne nécessitent généralement pas d'arrêt du traitement.

En association à la radiothérapie, les atteintes sont plus sévères (grade 3, grade 4) et s'étendent également aux zones kératinisées. Une adaptation posologique ou un décalage des séances d'irradiation sera alors nécessaire.



Figure 49. Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induite par le cetuximab (58)

On retrouve certaines fois, chez les patients traités par les inhibiteurs de BRAF, une hyperkératose de la muqueuse, le plus souvent asymptomatique et n'entraînant pas

l'arrêt du traitement, mais nécessitant une surveillance rapprochée vis à vis du risque de transformation maligne.

D'autres aspects cliniques peuvent être présent tels que des réactions lichénoïdes avec l'imatinib, des ulcérations aphtoïdes avec les inhibiteurs de mTor, ou bien encore des fissures linguales que l'on retrouvera principalement avec le sunitinib et le sorafénib.

L'ostéonécrose de la mâchoire ainsi que les glossites migratrices bénignes pourront également être présente avec le sunitinib et le bévacizumab (Figure 50). (57)(58)

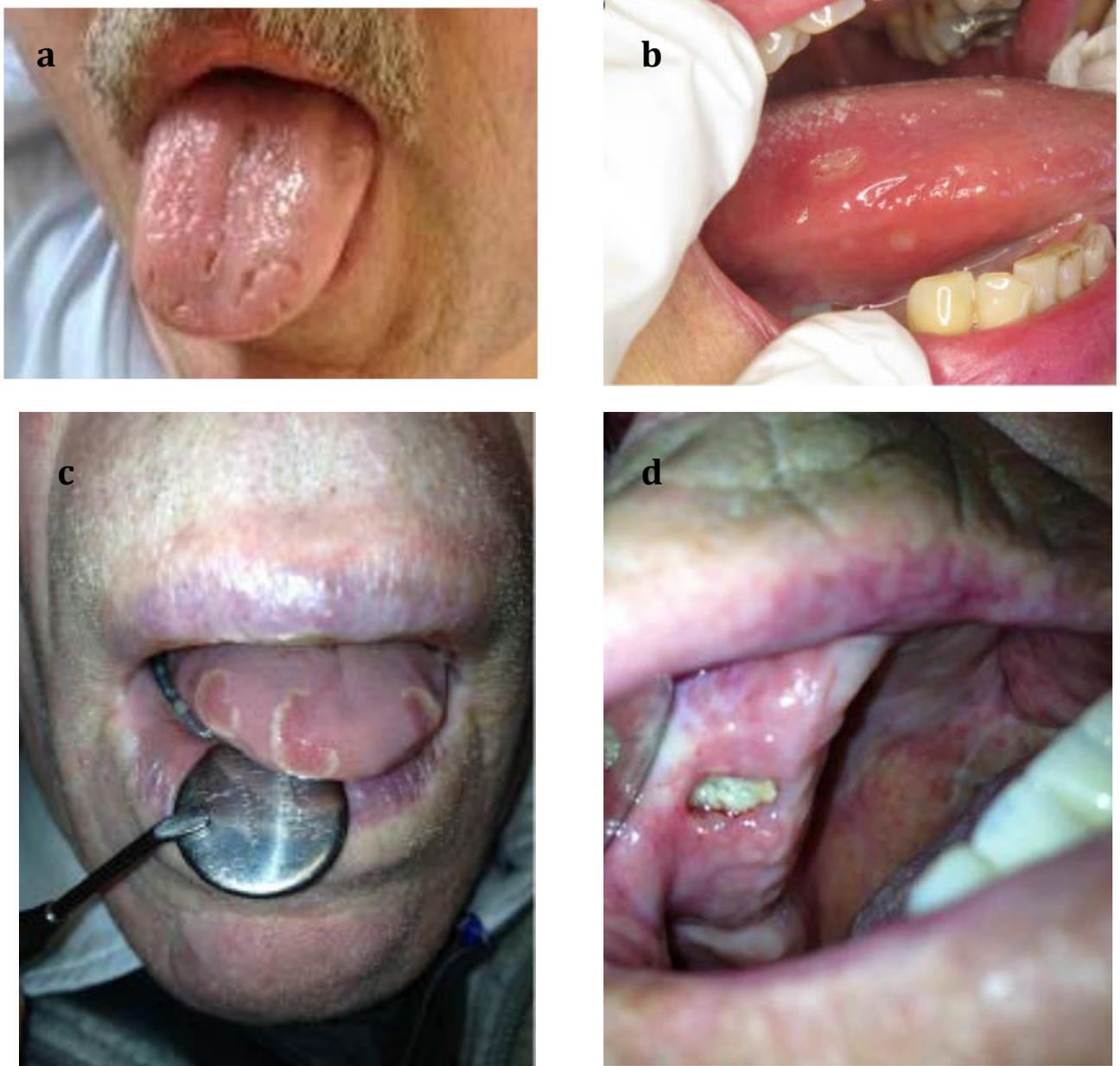


Figure 50. (a) Fissures linguales diffuses et hyperalgiques sous sorafénib, (b) Ulcérations aphtoïdes sous inhibiteurs de mTor, (c) Glossite migratrices bénigne induite par le sorafeninib, (d) Ostéonécrose du maxillaire supérieur sous bevacizumab (58)

Dans les mucites bucco-pharyngées il faut utiliser deux échelles, celle de la National Cancer Institute ainsi que celle de l’OMS. La sévérité des symptômes est fonction de la capacité ou non à s’alimenter (Tableau 11) (55).

	Critère NCI – CTCAE	Classification de l’OMS : Signes fonctionnels
Grade 1	Erythème de la muqueuse	Erythème, sensation désagréable, douleur
Grade 2	Plaques pseudo – membraneuses < 1,5cm et non confluentes	Erythème, ulcère, alimentation solide possible
Grade 3	Plaques pseudo – membraneuses confluentes > 1,5cm	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
Grade 4	Ulcération avec nécrose	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

Tableau 11. Graduation de la sévérité des symptômes des mucites bucco-pharyngées (56)

3.3.7.2 Etiologies

Les mucites sont retrouvées fréquemment en cas de radiothérapie ou de chimiothérapie, un peu moins fréquemment en cas de thérapies ciblées.

MUCITES	
Chimiothérapie	Cyclophosphamide, 5-fu, capécitabine, cytarabine, étoposide, topotécan, irinotécan, méthotrexate, hydroxyurée, vinblastine, bléomycine, fludarabine.
Thérapies ciblées	Sunitinib, sorafénib, pazopanib, erlotinib, géfitinib, afatinib, imatinib, lapatinib, éverolimus, temsirolimus, vémurafenib, dabrafénib, cétuximab, panitumumab
Radiothérapie	Utilisation dans les cancers des voies aérodigestives supérieures.

Tableau 12. Principaux traitements à l’origine de mucites bucco-pharyngées

3.3.8 Alopécie

3.3.8.1 Description

L'alopécie est l'un des effets les plus redoutés par le patient. Son impact psychologique est majeur, certains patients n'osent plus sortir de chez eux ou même se regarder dans un miroir, du fait que l'alopécie signe fréquemment, aux yeux des autres, la présence d'une pathologie cancéreuse.

Il s'agit le plus souvent d'un mécanisme de type effluvium anagène avec interruption brutale de la phase de croissance du cheveu, et production d'une tige pileuse amincie et fragile pouvant se casser pour des traumatismes minimes.

C'est une conséquence directe et non spécifique de l'action cytotoxique des produits utilisés en chimiothérapie, elle est donc difficile à prévenir.

L'effluvium anagène peut s'associer à un effluvium télogène, c'est à dire à un passage prématuré du follicule pileux dans une phase de repos, avec perte prématurée. Cet effluvium télogène n'est pas dû à l'effet cytotoxique des médicaments, mais est plutôt en relation avec certains états pathologiques, tels que la malnutrition, les interventions chirurgicales lourdes, l'hyperthermie ou encore le stress.

Cette toxicité apparaît typiquement dans les deux semaines qui suivent l'introduction du traitement et aboutit à une alopécie diffuse dans les deux mois. Elle concerne le cuir chevelu, mais aussi les cils, les sourcils, la barbe, la pilosité corporelle notamment axillaire et pubienne, en fonction du nombre de follicule en phase anagène lors du traitement. Cependant, ces autres zones sont moins sensibles que le cuir chevelu. Dans le cas de chimiothérapies peu alopeciantes le cheveu sera sec et cassant, sans réelles plaques d'alopécie.

Pour un médicament donné, l'alopécie dépendra de la dose, du nombre de cures et de la durée d'administration. Elle sera plus sévère en cas de polychimiothérapies.

L'évolution est très souvent favorable avec repousse après la fin du traitement. Toutefois, une alopécie définitive a été retrouvée avec le cyclophosphamide et le busulfan, notamment quand ils sont utilisés avant transplantation médullaire (Figure 51).

Lors de la repousse, la couleur des cheveux peut être plus claire voire une alternance de zones claires et de zones foncées. (38)



Figure 51. Alopécie persistante 2 ans après une chimiothérapie intensive par le busulfan avant une transplantation médullaire (38)

La radiothérapie de l'encéphale et de la sphère ORL peut également entraîner une alopécie sous formes de plaques plus ou moins étendues selon le champ d'irradiation.

Avec les thérapies ciblées, le phénomène d'alopecie est plus rare, modéré et apparaît progressivement. Les cheveux peuvent en revanche être plus secs, plus cassants, ou plus frisés. On retrouve ce type de phénomène avec le sorafénib, le sunitinib et les inhibiteurs de BRAF.

Toutefois certaines molécules, telles que le pazopanib, le sunitinib et le sorafénib peuvent entraîner une alopecie. Parfois, chez les patients traités par erlotinib, elle est localisée aux globes temporaux et au vertex, mimant une alopecie androgénique (figure 52). D'autre part, l'erlotinib peut causer une hypertrichose des poils ainsi qu'une trichomégalie. Cette trichomégalie est particulièrement invalidante avec des cils invaginés, ou recourbés vers la conjonctive, et est responsable de frottement avec la kératite. (44)(52)

En ce qui concerne les immunomodulateurs, notamment l'interféron α , un effluvium télogène (Figure 52) est décrit dans les 2 à 6 mois après le début du traitement, et

régresse le plus souvent malgré la poursuite du traitement. Un grisonnement des cheveux ainsi qu'un défrisement des cheveux est également à noter. (40)



Figure 52. (a) Alopecie de type androgénique avec modification de la texture sous erlotinib (44), (b) effluvium télogène par l'association interféron et ribavirine (40)

Pour finir, des cas d'alopecie et d'éclaircissement des cheveux ont été retrouvés chez les patients traités par hormonothérapie, notamment les analogues LH-RH, le tamoxifène ou les anti androgènes non stéroïdiens comme le bicalutamide. C'est un effet qui reste cependant peu fréquent et peu marqué. (59)

Que l'alopecie soit due aux chimiothérapies, aux thérapies ciblées, aux immunomodulateurs ou bien même à l'hormonothérapie, la classification de la sévérité sera dépendante de la quantité de cheveux perdus. (Tableau 23)

	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Perte de moins de 50 % des cheveux : ne se voit que de près et pouvant être camouflé par un changement de coiffure (pas besoin de perruque)
Grade 2	Perte de plus de 50 % des cheveux : visible par l'entourage, nécessitant le port d'une perruque ; associé à un impact psychosocial

Tableau 13. Graduation de la sévérité de l'alopecie (60)

3.3.8.2 Etiologies

ALOPECIE/ MODIFICATIONS TEXTURES/ HYPERTROCHOSE/ TRICHOMÉGALIE		
Chimiothérapie	Alopécie minime	Bléomycine, carmustine, 5-FU, hydroxyurée, melphalan, dacarbazine, cisplatine
	Alopécie modérée	Busulfan, méthotrexate, vinblastine, vincristine, vinorelbine
	Alopécie sévère	Cyclophosphamide, daunorubicine, doxorubicine, adriamycine, ifosfamide, étoposide, paclitaxel, docétaxel, irinotécan, topotécan
Thérapies ciblées	Alopécie	Sunitinib, sorafénib, erlotinib, pazopanib, selumitinib, tramétinib
	Modification de la texture	Sunitinib, sorafénib, dabrafénib, vémurafenib, erlotinib
	Hypertrichose, trichomégalie	Erlotinib, selumitinib, tramétinib
Hormonothérapie	Alopécie, hypertrichose faciale, éclaircissement des cheveux	Bicalutamide, tamoxifène, fulvestrant, anastrozole, létrozole, exemestane
Immunothérapie	Alopécie, grisonnement, défrisement	Interféron α , ipililumab
Radiothérapie	Radiothérapie de l'encéphale ou de la sphère ORL	

Tableau 14. Principaux traitements responsables d'une alopécie ou d'une modification du cheveu et des poils

3.3.9 Modifications unguéales

3.3.9.1 Description

Les ongles peuvent être modifiés de diverses manières par les traitements anticancéreux. C'est un effet secondaire qui peut être considéré comme mineur, mais il altère de manière certaine, la qualité de vie du patient et peut parfois même entraîner un arrêt du traitement. Les modifications unguéales touchent les ongles des pieds et des mains de manière isolée ou globale, avec une incidence en moyenne plus élevée pour les mains que pour les pieds. (61)

Les manifestations unguéales peuvent se présenter sous différentes formes lors de traitements par chimiothérapies. L'effet secondaire le plus fréquent est l'altération de la croissance de l'ongle accompagnée par une fragilité vis à vis des traumatismes. Ainsi, on peut noter la présence des lignes de Beau (Figure 53) qui se présentent, par des dépressions unguéales transversales par atteintes aiguës de la matrice lors de chaque cycle de chimiothérapie. A l'extrême, on peut voir apparaître une onycholyse (Figure 53), correspondant à une destruction partielle voire totale de l'ongle et s'accompagnant de douleurs altérant directement la qualité de vie du patient. C'est un effet très fréquent avec les taxanes.

D'autres aspects plus spécifiques sont à noter, notamment des paronychies (inflammation des tissus péri-unguéaux), une hyperpigmentation de type mélanonychie, (Figure 53), variable, parfois en bandes longitudinales ou bien transversales, qui correspondent à une stimulation des mélanocytes de la matrice unguéale par le médicament lui-même. On les retrouve avec de nombreuses chimiothérapies telles que le 5-FU, le cyclophosphamide, la doxorubicine, ou encore le melphalan. Ces mélanonychies peuvent coexister parfois avec une onycholyse ou une leuconychie, correspondant, elle, à une hypopigmentation.(53)

Pour finir, la photo-onycholyse est un effet que l'on peut retrouver en cas d'interaction avec des rayonnements. La tablette unguéale joue alors le rôle de loupe et concentre les UV sur le lit de l'ongle pouvant entraîner une hémorragie confluyente pouvant être à l'origine du décollement de l'ongle. (37)(38)

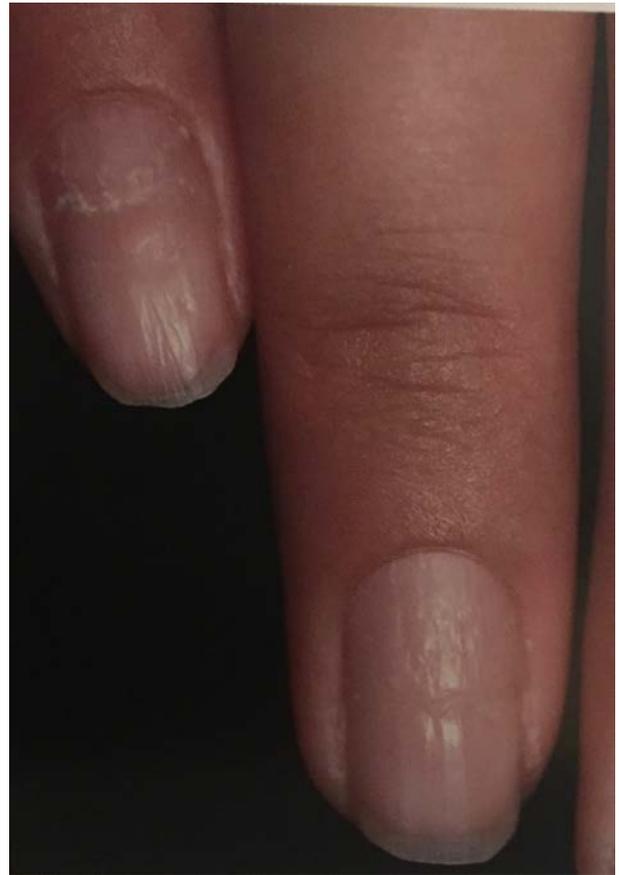


Figure 53. (a) Onycholyse de grade 1 induite par docetaxel (37), (b) Ligne de beau au cours de traitements cytostatiques (38), (c) Mélanonychies transversales et longitudinales associée à une leuconychie transversale sous doxorubicine (53)

Le même type de toxicité unguéale sera retrouvé avec les thérapies ciblées, mais de manière bien moins individualisée et moins fréquente. Cependant, des paronychies sous cétuximab, erlotinib, inhibiteurs de MEK, ou inhibiteurs de mTor pouvant s'associer à une onycholyse peuvent être cités, ces lésions précèdent parfois le développement de véritables bourgeons charnus du bord latéral de l'ongle que l'on appellera granulomes (Figure 54). Des hémorragies filiformes sous sorafénib et sunitinib sont également à noter (Figure 54). (52)



Figure 54. (a) Granulomes pyogéniques sous éverolimus, (b) hémorragies filiformes unguéales sous sorafénib (52)

On distingue trois grades d'atteintes unguéales, la classification dépend de l'atteinte des activités de la vie quotidienne ainsi que du type d'intervention nécessaire à la prise en charge. (Tableau 15)

	Critère NCI – CTCAE
Grade 1	Décoloration de l'ongle. Perte de l'ongle asymptomatique. Infection de l'ongle localisée, avec une intervention localisée indiquée. Paronychie avec oedème et érythème péri-unguéal
Grade 2	Perte de l'ongle symptomatique et limitant les activités de la vie quotidienne. Infection de l'ongle avec une intervention par voie orale. Paronychie : oedème et érythème péri-unguéal avec douleur, accompagnée d'une décharge ou séparation de la plaque de l'ongle altérant les activités de la vie quotidienne nécessitant une intervention locale et orale.
Grade 3	Infection unguéale sévère nécessitant une intervention intraveineuse, chirurgicale et radiologique. Paronychie limitant de manière importante les activités de la vie quotidienne nécessitant une intervention intraveineuse.

Tableau 15. Graduation de la sévérité de la toxicité unguéale (37)

3.3.9.2 Etiologies

PARONYCHIE/ ONYCHOLYSE/ TROUBLES DE LA PIGMENTATION/ GRANULOMES		
Chimiothérapies	Onycholyse	Docétaxel, paclitaxel, bléomycine, cyclophosphamide, doxorubicine, 5-FU, capécitabine, épodoside, méthotrexate
	Hyperpigmentation, hémorragies sous unguéales	Bléomycine, cisplatine, 5-FU, idarubicine, hydroxyurée, dacarbazine
	Paronychies	Méthotrexate, 5-FU, taxanes, capécitabine
	Mélanonychies	Cyclophosphamide, doxorubicine, hydroxyurée tégafur, daunorubicine, étoposide, taxanes, cisplatine, ifosfamide, busulfan, melphalan, topotécan, 5FU, capécitabine, bléomycine
	Leuconychies	Vincristine, 5-FU, cyclophosphamide, doxorubicine
Thérapies ciblées	Hyperpigmentation, hémorragies sous unguéales	Sunitinib, sorafénib, gefintinib, inh mek, sirolimus
	Paronychies (+/- onycholyse), granulomes	Trametinib, sirolimus, éverolimus, sunitinib, sorafénib, géfitinib, afatinib, erlotinib, cétuximab

Tableau 16. Principaux effets secondaires unguéaux en fonction des molécules anticancéreuses

3.2.10 Troubles vasomoteurs

Il s'agit d'une complication assez fréquente des chimiothérapies, ils sont de deux types : les vasospasmes, responsable du syndrome de raynaud, et les bouffées de chaleurs. Dans cette partie, seulement les bouffées de chaleur seront abordées, en effet elles peuvent entraîner un impact esthétique qui pourra être pris en charge par de la cosmétique.

- Les bouffées de chaleur se manifestent par des réactions vasomotrices paroxystiques, avec sensation brutale de chaleur. Elles débutent généralement au niveau du thorax puis concernent le cou et le visage, avec une vasodilatation plus ou moins intense. Une hypersudation, des palpitations, ou une sensation d'anxiété peuvent accompagner le phénomène. La durée, la rythmicité de ces bouffées varient d'un patient à l'autre, tout comme les situations déclenchantes. La bléomycine, le cisplatine, carboplatine, les taxanes , le 5-FU, la doxorubicine et le cyclophosphamide peuvent en être responsable.(38)

En ce qui concerne l'hormonothérapie utilisée dans le cancer du sein, du fait de la déprivation en oestrogènes les bouffées de chaleurs sont un effet fréquemment retrouvé que se soit avec les anti-aromatases ou le tamoxifène. Mais de manière plus fréquente avec le tamoxifène. Un indice de masse corporelle élevé et un tabagisme ont été associés à une majoration des troubles vasomoteurs, notamment les bouffées de chaleur et sueurs nocturnes. (62)

Dans le cancer de la prostate, les analogues LHRH et les antagonistes GnRH, entraînent également une instabilité vasomotrice, ce qui provoque des bouffées de chaleur, notamment au niveau de la face et de la partie supérieure du tronc, associées à des rougeurs et des sueurs. 50 à 80% des patients traités en sont atteints. Ces bouffées vasomotrices surviennent généralement plusieurs fois par jour, parfois, dans les cas les plus extrêmes 20 à 30 fois par jour et peuvent être déclenchés par les gestes du quotidien. Ces bouffées de chaleur ont un impact important sur la qualité de vie du patient. (63)

3.2.11 Sécheresse vaginale

La sécheresse vaginale est une plainte fréquente chez les patientes traitées par hormonothérapie, elle se décrit par une déshydratation de la muqueuse vaginale. Elle sera plus fréquente en cas de traitement par les anti-aromatases qu'avec le tamoxifène, du fait de son effet partiellement agoniste à l'oestrogène. (64)

La xérose peut également toucher les muqueuses notamment la muqueuse vaginale. (3.3.3 La xérose cutanée / Fissures)

3.2.12 Autres effets secondaires cutanés

Les effets cités ci-dessous, sont des effets soit retrouvés plus rarement, soit sur lesquels le pharmacien d'officine ne pourra agir. Il sera quand même important de reconnaître certains signes, afin de réagir rapidement en cas de mise en jeu du pronostic vital.

L'hydradénite neutrophile eccrine fait partie des atteintes des glandes sudorales liée à l'excrétion de la molécule dans la sueur avec une atteinte toxique directe des cellules environnantes, et/ou libération de cytokines à effet chimiotactique local entraînant l'apparition de l'infiltrat neutrophilique. Les lésions sont très variables, à type papules, macules rouges violacés, mais aussi, de nodules et pustules pouvant confluer et donner un aspect de cellulite locale. Elle se localise principalement sur la partie supérieure du corps. Cet effet n'est observé que très rarement, peut apparaître avec divers agents médicamenteux, et ne nécessite la plupart du temps pas de traitement, ou parfois l'utilisation de corticothérapie et d'anti-inflammatoire par voie locale.

On retrouve aussi la possibilité de voir apparaître un syndrome sclérodermiforme, qui présente diverses entités cliniques. Il se caractérise par une sclérose cutanée se localisant principalement sur les membres inférieurs, évoluant vers une fibrose due à la présence d'un infiltrat inflammatoire, avec notamment un épaissement des fascias. Ce type de syndrome peuvent être induit par les chimiothérapies, notamment, la bléomycine, le tégafur, le gemcitabine ainsi que les taxanes.

Lors de la perfusion de chimiothérapie, il peut arriver qu'il y ait une effraction veineuse de cette dernière, entraînant divers effets pouvant aller de la simple irritation locale jusqu'à la nécrose. On parle d'extravasations. Cela dépendra du type de molécules utilisées, qu'elles soient irritantes (les sels de platines ou les moutardes à l'azote) ou vésicantes (anthracyclines, alkylants, alcaloïde de la pervenche, 5FU), de la quantité et de la concentration des chimiothérapies.

Plusieurs cas de lupus subaigu induit ont également été rapportés. Le lupus se caractérise principalement par des lésions cutanées érythémato-squameuses de forme annulaire ou polycyclique se localisant sur les zones photo-exposées. On le retrouvera notamment avec le 5-FU, le tégafur et les taxanes, mais aussi avec l'hormonothérapie : anastrozole et tamoxifène.

Enfin, des réactions d'hypersensibilités sont décrites avec quasiment tous les médicaments. Les symptômes cliniques peuvent survenir très rapidement après le début de la perfusion. Il existe plusieurs types de traductions cliniques et histologiques. Ces réactions peuvent se manifester sous la forme d'une urticaire, d'un angioedème, d'une vascularite cutanée, d'un érythème polymorphe pouvant conduire à un choc anaphylactique ou encore une nécrose épithéliale toxique. Il faudra rechercher de façon systématique des signes de gravité, faisant évoquer une réaction anaphylactique : tachycardie, hypotension, dyspnée, frissons, bronchospasme, douleurs thoraciques, fièvre, signes digestifs, notamment douleurs, diarrhée, vomissement. Ce type de réaction est retrouvés avec tous les anticorps monoclonaux et aussi avec certaines chimiothérapies dont les principales sont : les sels de platines, les taxanes, l'étoposide, la doxorubicine...

Des toxidermies sévères, graves, sont parfois observés, tels que le syndrome de Lyell, de Steven- Johnson, le syndrome DRESS, ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée. Il sera primordiale de reconnaître les signes d'urgence : extension et intensité de l'érythème, décollement bulleux, fièvre, atteinte importante des muqueuses, oedème facial, adénopathies et anomalies biologiques particulières. Ils sont retrouvés avec les chimiothérapies, alkylants et antimétabolites, mais aussi avec les thérapies ciblées, notamment avec les inhibiteurs de tyrosine kinase. Cependant, le diagnostic est souvent compliqué du fait de la présence de plusieurs

classes thérapeutiques associées, potentiellement inductrices de ce type de réactions (antibiothérapies, antiépileptiques, AINS). Dans tous les cas, l'arrêt du/des médicaments suspects est indispensable, la prise en charge rapide, spécialisée et symptomatique est indispensable. La réintroduction de la molécule, quant à elle, est formellement contre-indiquée. (38)(40)

En conclusion, les patients doivent être avertis de la survenue de ces effets secondaires cutanés (ESC) qui ne constituent pas une intolérance ou une allergie au traitement. Les ESC représentent une toxicité majeure des traitements anticancéreux. Ils sont parfois prévisibles, il conviendra alors de prévenir et d'instaurer un traitement préventif si cela est possible. D'autre fois, les ESC sont parfois corrélés à l'efficacité du traitement. Par exemple, une corrélation semble clairement établie entre l'apparition d'un rash de grade 3 et l'efficacité du cétuximab dans diverses indications (cancer colorectaux, bronchiques ou pancréatiques). (14)

Néanmoins, leur sévérité et leur caractère handicapant avec impact sur la qualité de vie nécessitent souvent une adaptation posologique toujours associée à une prise en charge adéquate, préventive et curative. Au total, contrairement à l'attitude adoptée avec un médicament « classique » qui consiste à interrompre le traitement, devant une réaction cutanée avec un anticancéreux, la poursuite du traitement, associée à un traitement symptomatique est à discuter selon la sévérité des symptômes et le retentissement (physique et psychologique).

Dans la prochaine partie, seront abordées les méthodes préventives et curatives qui peuvent être mise en place en cas de survenue d'un ESC, accompagnées de conseils en dermo-cosmétologie.

PARTIE III.

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE : CONSEILS EN DERMO-COSMETIQUE

Le protocole de dispensation est un aspect essentiel du métier de pharmacien. Il débute par la lecture de l'ordonnance qui peut avoir lieu en dehors de la présence du patient. En effet, ces thérapeutiques, souvent assez chères, devront être commandées. Il est donc bien important d'utiliser ce laps de temps pour se préparer à cette dispensation. Lors de cette dernière, il sera indispensable d'identifier le patient, son âge et la prise de médicaments associés, afin d'évaluer la présence d'éventuelles interactions pouvant modifier la concentration du médicament anticancéreux ou celle des autres médicaments. Une fois l'évaluation de la validité de l'ordonnance accomplie, il faudra prendre le temps de commenter l'ordonnance avec le patient, pour cela il peut être conseillé de lui proposer de venir au sein de l'espace de confidentialité. Il faudra alors commencer par présenter les médicaments, le traitement anticancéreux en premier, en expliquant les modalités de prise, la durée de la cure et les effets indésirables qui doivent alerter le patient (fièvre, infection..). Il faudra aussi expliquer la conduite à tenir en cas d'effets indésirables et lui remettre une fiche explicative que l'on retrouve sur Oncomip (site internet (65) sur lequel des fiches médicaments sont mises à la disposition des professionnels de santé et des patients). Il est important d'estimer selon le patient la quantité d'information qu'il peut entendre et assimiler, les entretiens ultérieurs vont permettre de compléter les informations délivrées.

Dans tous les cas, il est essentiel de rester honnête avec son patient. Aujourd'hui, il ne subit plus la pathologie mais en est acteur. Il réclame donc le droit d'être informé. Les médias, les forums sur internet rendent disponible une information illimitée plus ou moins fiable. Mal interprétée, mal comprise, elle peut éveiller des craintes, le doute, la peur, l'anxiété. Il faut donc rétablir la vérité et informer le patient du mieux que l'on puisse.

Ainsi, le pharmacien possède une place stratégique lui permettant de détecter ou de prévenir les Effets Secondaires Cutanés (ESC). Devant un ESC, le pharmacien officinal devra toujours se demander si cet effet requiert un avis spécialisé ou représente une urgence vitale, notamment lors de toxidermies médicamenteuses. Lorsque le pharmacien est en mesure d'aider, il pourra améliorer le confort du patient par des règles hygiéno-diététiques, par l'utilisation de cosmétiques ou de médicaments. En cas d'utilisation de médicaments, il faudra toujours en informer le médecin.

Le pharmacien aura donc un rôle d'écoute mais aussi de conseil pour lutter contre les principaux effets indésirables cutanés, ce qui pourra en outre rassurer le patient, mais aussi favoriser son observance et son bien-être.

L'état de bien-être fait maintenant partie intégrante de la définition de la santé selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : la santé est « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. » (66) Dans la mesure où les produits cosmétiques peuvent jouer un rôle dans l'amélioration de l'apparence, ils seraient donc à même d'influer sur nos rapports avec nous-mêmes et avec les autres, ceci afin de participer à l'amélioration de la qualité de vie.

Dans cette partie sera abordée la prévention des ESC, mais également la prise en charge par des règles hygiéno-diététiques, par la cosmétique et parfois par certains médicaments ou dispositifs médicaux.

1. La dermo-cosmétique et les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et muqueux.

Comme nous l'avons vu précédemment, les patients traités pour un cancer présentent de nombreux ESC pouvant entraîner des morbidités altérant significativement la qualité de vie. Ces effets étant pour la plupart liés à la dose, il est fréquent d'observer des réductions de doses voire des abandons de traitements. Par conséquent une gestion des ESC tout au long du traitement s'avère indispensable.

Les produits cosmétiques et de camouflage des lésions cutanées font partie du bien-être des patients et sont de plus en plus nombreux. Les produits d'hygiène, eux, ont pour rôle de soulager la peau des symptômes cutanés provoqués par les anticancéreux et de diminuer les aggravations potentielles. En plus de leur rôle de maintien de la fonction barrière, les produits de soin de la peau sont destinés au nettoyage de celle-ci. Comme l'hygiène personnelle fait partie de la plupart des cultures d'aujourd'hui, les patients ont besoin de conseils sur des soins appropriés.

Bien que de nombreux produits soient appropriés, un certain nombre de produits d'hygiène ne le sont pas car ils peuvent aggraver les symptômes. Certains produits dermatologiques sont formulés et testés sur des peaux fragiles, pathologiques et sensibles. Ils peuvent être considérés comme plus appropriés pour une gestion concomitante des ESC.

Aujourd'hui, des gammes dermatologiques se sont spécialisées dans l'hygiène pour les patients sous traitement anticancéreux. Certaines sont exclusivement dédiées aux patients sous traitement, notamment la gamme Mème. D'autres gammes destinées aux peaux fragiles, sensibles et pathologiques ont élaboré des guides pour prendre en charge les ESC, notamment La Roche Posay ou Avène. Cependant, de nombreuses autres gammes spécialisées dans les peaux sensibles, fragiles ou pathologiques peuvent être conseillées à l'officine, telles que Bioderma ou A-derma. Certains produits des laboratoires cités ci-dessus seront présentés dans ce travail.

Les études quant à l'utilisation des produits d'hygiène et de maquillage dermatologique en traitement d'appoint restent relativement rares. Mais elles concluent que l'utilisation de produits lavants et d'émollients vise à prévenir la détérioration cutanée en améliorant la fonction barrière, l'hydratation de la couche cornée et en réduisant les sensations de tiraillement, de prurit et d'infection liées au grattage. La photoprotection est également essentielle afin d'éviter l'hyperpigmentation et le risque de photosensibilisation. Dans tous les cas, il faudra utiliser des produits non irritants, sans parfum, sans alcool, et pour les produits lavants sans savon. (67)(68)

A travers quelques rappels sur les actifs en cosmétique ainsi que sur la présentation de produits, nous décrirons ce qui est le plus adapté aux ESC.

1.1 Les cosmétiques

1.1.1 Définition des cosmétiques

Selon l'article L5131-1 du code de la santé publique, on entend par produit cosmétique « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »(69)

Un produit cosmétique est donc destiné à l'entretien, l'hygiène et l'esthétique du corps humain.

La dermatologie est un domaine dans lequel les produits cosmétiques sont très présents. En effet ils permettent de préserver ou de protéger la peau. On parlera alors de produits dermo-cosmétiques.

1.1.2 Limite entre cosmétique/médicaments/dispositifs médicaux

De plus en plus de laboratoires spécialisés en dermo-cosmétique proposent des gammes spécifiques de certains types de peaux : peaux intolérantes, peaux sèches, peaux à tendance atopique... De ce fait, la limite entre le médicament et le produit cosmétique devient parfois assez floue.

Le médicament lui, d'après l'article L-5111-1, est défini par : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »(70)

Le statut du médicament implique obligatoirement l'obtention d'une AMM, qui assure qualité, efficacité et innocuité. Contrairement à un médicament, le produit cosmétique n'est pas soumis à ce type de réglementation.

Les dispositifs médicaux (DM) eux, d'après l'article L-5211-1, sont définis par : « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »(71)

Contrairement aux cosmétiques, les DM doivent obtenir le marquage CE attestant les performances et la conformité aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients utilisateurs.

Les produits cosmétiques ne revendiquent pas de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ils peuvent cependant mentionner les bénéfices (sous forme d'allégations) des principes actifs qu'ils contiennent.

Le produit cosmétique peut être défini comme une substance ou un mélange de substances mis en contact avec les parties superficielles du corps, et non avec les parties internes. La finalité du produit cosmétique n'est **pas médicale**, contrairement aux DM et aux médicaments.

1.1.3 Les actifs en cosmétique

1.1.3.1 Les produits d'hygiène corporelle : les différentes formes galénique

Les produits d'hygiène corporelle sont destinés à nettoyer la peau, à préserver son rôle de barrière, éliminer les mauvaises odeurs et prévenir les infections cutanées, tout en préservant son intégrité. Quotidiennement, de nombreuses impuretés internes et externes s'accumulent sur la peau : poussière, particules polluantes, cosmétique, micro-organismes saprophytes et pathogènes, sécrétion sébacée, sécrétion sudorale et cornéocytes. Une partie des salissures sont lipophiles, l'eau seule ne peut les éliminer. Les tensioactifs contenus dans les produits de toilette vont permettre de solubiliser deux phases non miscibles : éléments hydrophobes et eau de lavage. Les tensioactifs ont diverses propriétés (mouillante, émulsifiante, solubilisante, détergente, moussante) leur permettant de nettoyer.

Les produits d'hygiène ne doivent pas permettre une élimination excessive du film hydrolipidique des protéines et des lipides du ciment intercornéocytaire au risque d'altérer la barrière cutanée. Ils doivent également respecter la flore saprophyte. (72) Il existe de nombreux produits d'hygiène se présentant sous diverses formes : savon, huile, syndet, gel et crème de douche.

1.1.3.1.1 Savons

Les savons sont des sels d'acide gras obtenus par une réaction de saponification qui fait agir une base forte sur un acide gras. Les savons sont de bons détergents, mouillants et moussants. Cependant, au contact de l'eau, le savon a l'inconvénient de s'hydrolyser en libérant la base entraînant un pH alcalin entre 9 et 10, bien loin du pH de la peau qui est de 5,5. En cas d'utilisation prolongée, l'alcalinisation associée

à l'effet détergent entraîne des signes de sécheresse et d'irritation : xérose, sensation de tiraillement, brûlure, érythème.

Pour pallier à l'effet détergent, les savons sont enrichis en agents surgraisants (amande douce, beurre de karité) et en glycérine, agent humectant, ceci afin d'éviter le dessèchement cutané. On parle de savon surgras.(72) Ils ne sont cependant pas adaptés aux patients traités sous anticancéreux car ils contiennent du savon, trop irritant pour ce type de peau.

1.1.3.1.2 Syndets

Les syndets ou « savon sans savon » sont fabriqués à l'aide de tensioactif de synthèse de type ionique et amphotère afin d'améliorer leurs qualités moussantes ainsi que leur tolérance. Ils ont un pH acide donc plus proche du pH de la peau. Ils sont de bons détergents mais n'altèrent pas le film hydrolipidique de surface. Cependant, ils moussent peu ou pas, ont un cout élevé et peuvent parfois être irritants selon la nature et la quantité des tensioactifs utilisés. Leur utilisation est toutefois préférable à celle des savons notamment en cas de peau sensible, il faudra en outre vérifier l'absence de substances irritantes.

On les retrouve sous forme liquide et solide. (72)(73)

1.1.3.1.3 Crèmes de douche

Les crèmes de douche sont des émulsions enrichies en agents émoullissants/hydratants/protecteurs : glycérine, huiles végétales. Tout comme les syndets, elles sont peu moussantes mais confèrent les qualités adoucissantes d'une crème. Elles nettoient en douceur car elles existent sans savon et possèdent une texture onctueuse appréciée par les consommateurs. Elles seront donc adaptées aux peaux sèches et sensibles.(72)(73)

1.1.3.1.4 Gels de douche

Les gels sont les produits d'hygiène corporelle les plus utilisés. Ils sont composés essentiellement d'eau. Les plus courants sont les gels aqueux associant un milieu aqueux à des tensioactifs doux et à des agents gélifiants hydrophiles. Ils sont très appréciés, s'étalent très bien, se transforment en mousse sous l'effet de l'eau et du massage et sont associés à une sensation de fraîcheur. On préférera les gels sans savon et sans parfum en cas de peaux sèches.(73)

1.1.3.1.5 Huile lavante ou huile de bain

Les huiles lavantes associent des agents surgraissants voire relipidants. Elles renforcent le film protecteur cutané et favorisent l'hydratation des couches superficielles de la peau avec de nombreux tensioactifs. Les huiles répondent parfaitement aux besoins de réconfort des peaux sèches en déposant une fine pellicule protectrice après rinçage. Elles sont également utilisables dans le bain. (72)(73)

1.1.3.1.6 Quels produits d'hygiène privilégier ?

On devra, dans le cas de patient sous traitement anticancéreux, utiliser des cosmétiques renfermant des actifs émoullissants et hydratants, mais aussi des actifs apaisants qui permettront de diminuer l'inflammation cutanée et le seuil de réaction de la peau. Il devra également contenir le minimum de substances et être exempt de substances irritantes ou allergisantes. Il faudra privilégier tous les produits d'hygiène sans parfum et sans savon qu'ils soient sous la forme de syndet, d'huile, de crème ou de gel. En effet, il est important de conseiller aux patients des produits sans parfum qui peut être allergisant et photosensibilisant, de même que le savon qui est irritant et responsable parfois d'eczéma (74)(75).

Dans le tableau ci-dessous sont présentés des produits d'hygiène de cinq gammes différentes. De nombreux autres produits d'hygiène existent dans ces gammes, mais ont pour la plupart du parfum. Les produits présentés sont tous exempt de produits conservateurs tels que les parabens, le phénoxyéthanol ou le formaldéhyde ainsi que des produits pouvant entraîner des dermatites tels que la lanoline. Le formaldéhyde est également connu pour entraîner des dermatites.(74) Ils sont également sans savon donc adaptés aux peaux sensibles.

Cependant, dans l'huile lavante de la gamme Même nous pouvons noter la présence de parfum hypoallergénique, il faudra donc faire attention aux éventuels réactions, on peut également relever la présence d'un conservateur : l'alcool benzylique, qui peut être allergisant. Il fait partie de la liste des 26 produits porteurs de parfums allergènes qui devront être inscrits obligatoirement sur la liste des ingrédients au-delà d'une certaine concentration.(76)

Laboratoire	AVENE	LA ROCHE POSAY	MÈME	BIODERMA	A-DERMA
Produits					
Gamme	XERACALM	LIPIKAR AP+	MÈME CORPS	ATODERM INTENSIVE	EXOMEGA
Forme	Huile lavante : visage et corps	Syndet : corps, visage, cuir chevelu	Huile lavante : corps	Gel moussant : corps	Gel moussant : visage et corps
Indication	Peaux très sèches, sujettes aux démangeaisons	Peaux sèches à très sèches, à tendance atopique	Pour les peaux les plus sensibles et fragilisées par les traitements anticancéreux	Peaux sensibles, très sèches, irritées ou atopiques	Peaux à tendance atopique
Composition	AVENE THERMALE SPRING WATER (AVENE AQUA), GLYCERIN, PEG-7 GLYCERYL COCOATE, DISODIUM LAURETH SULFOSUCCINATE, SODIUM COCOAMPHOACETATE, PEG-25 HYDROGENATED CASTOR OIL, CETEARETH-60 MYRISTYL GLYCOL PEG-200 HYDROGENATED GLYCERYL PALMATE, LAURET H-3, COCO-GLUCOSIDE, AQUAPHILUS DOLOMIAE EXTRACT, ARGININE, CAPRYLYL GLYCOL, CITRIC ACID, EVENING PRIMROSE OIL/PALM OIL AMINOPROPANEDIOL ESTERS, GLYCINE. OENOTHERA BIENNIS (EVENING PRIMROSE) OIL (OENOTHERA BIENNIS OIL), SORBIC ACID, TOCOPHEROL.	AQUA / WATER, GLYCERIN, SODIUM LAURETH SULFATE, PEG-200 HYDROGENATED GLYCERYL PALMATE, COCO BETAINE, POLYSORBATE 20, PEG-7 GLYCERYL COCOATE, NIACINAMIDE, ACRYLATES COPOLYMER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER / SHEA BUTTER, CITRIC ACID, COCAMIDE MEA, DISODIUM EDTA, MANNOSE, POLYQUATERNIUM-11, SODIUM BENZOATE, SODIUM CHLORIDE, SODIUM HYDROXIDE, STYRENE/ACRYLATES COPOLYMER	AQUA (WATER), GLYCERIN, LAURYL GLUCOSIDE, SODIUM COCOAMPHOACETATE, SODIUM CHLORIDE, COCO-GLUCOSIDE, GLYCERYL OLEATE, SODIUM COCOYL GLUTAMATE, SODIUM LAURYL GLUCOSE CARBOXYLATE, NIACINAMIDE, CUCUMIS SATIVUS (CUCUMBER) FRUIT EXTRACT*, ROYAL JELLY EXTRACT*, CITRIC ACID, SODIUM COTTONSEEDAMPHOACETATE, CAPRYLYL/CAPRYL GLUCOSIDE, PARFUM (FRAGRANCE), SODIUM BENZOATE, BENZYL ALCOHOL, ISOPROPYL ALCOHOL, POTASSIUM SORBATE, DEHYDROACETIC ACID, TOCOPHEROL, HYDROGENATED PALM GLYCERIDES CITRATE, LECITHIN, ASCORBYL PALMITATE	AQUA/WATER/EAU, SODIUM LAURETH SULFATE, LAURYL GLUCOSIDE, PEG-200 HYDROGENATED GLYCERYL PALMATE, DISODIUM EDTA, PEG-7 GLYCERYL COCOATE, CAPRYLYL GLYCOL, ZINC SULFATE, SODIUM CHLORIDE, COPPER SULFATE, SODIUM HYDROXIDE, CITRIC ACID, POLYSORBATE 20, NIACINAMIDE, FRUCTOOLIGOSACCHARIDES, MANNITOL, XYLITOL, RHAMNOSE. [BI 731]	WATER (AQUA), DISODIUM, COCOAMPHODIACETATE, PEG-7 GLYCERYL COCOATE, DECYL GLUCOSIDE, POLYSORBATE 20, SODIUM CHLORIDE, CETEARETH-60 MYRISTYL GLYCOL, HYDROGENATED STARCH HYDROLYSATE, PEG-200 HYDROGENATED GLYCERYL PALMATE, 10-HYDROXYDECENOIC ACID, AVENA SATIVA (OAT) LEAF/STEM EXTRACT (AVENA SATIVA LEAF/STEM EXTRACT), BENZOIC ACID, CITRIC ACID, GLYCERIN, LACTIC ACID, MALTODEXTRIN, OENOTHERA BIENNIS (EVENING PRIMROSE) OIL (OENOTHERA BIENNIS OIL), TOCOPHEROL
Autres	Sans savon, sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol. Laisse la peau douce, ne pique pas les yeux, peut être utilisée en phase de poussée (77)	Sans savon, sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol. Apaise immédiatement, réduit les sécheresses sévères dès la douche.(78)	Sans savon, sans paraben, sans phénoxytétanol, sans BHA, sans BHT. Une peau apaisée et plus souple.(79)	Sans savon, sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol. Lutte contre la prolifération des micro-organismes responsable de la sécheresse.(80)	Sans savon, sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol. Protège de la sécheresse cutanée au quotidien.(81)

Tableau 177. Exemples de produits d'hygiène (77)(78)(79)(80)(81)

1.1.3.2 Les soins hydratants

On retrouve plusieurs catégories :

- les agents hydratants ou agents hygroscopiques qui captent et retiennent l'eau
- les contre-types des lipides épidermiques, éléments régulateurs de mouvement.
- les filmogènes hydrophiles et les antidéshydratants hydrophobes qui agissent en surface

1.1.3.2.1 Les agents hydratants ou agents

hygroscopique

On entend par agents hygroscopiques une substance qui a la capacité de capter les molécules d'eau. Toutes ces substances ne peuvent retenir l'eau de la même façon, cela dépendra de l'humidité relative. Elles retiendront l'eau de manière plus importante si l'air est très humide car la substance hygroscopique absorbe l'eau extérieure et la retient. Cependant, en milieu très sec, le composé hygroscopique ne retient plus l'eau et peut alors provoquer un effet déshydratant paradoxal. Cette variabilité de pouvoir de rétention d'eau est donc à prendre en compte pour déterminer le réel pouvoir hydratant. On retrouve au sein de ce groupe les humectants ainsi que les composés analogues du NMF, Natural Moisturizing Factor, qui est un facteur naturel d'hydratation contenu dans les cornéocytes.

➤ Les humectants

Ils attirent l'eau au sein de stratum corneum ; ils pénètrent et retiennent l'eau à l'intérieur des cellules. Ils sont avant tout représentés par des polyols à fort pouvoir hygroscopique, notamment **le glycérol, le sorbitol ou encore le propylène glycol**. Le glycérol a un fort pouvoir hygroscopique en conditions normales d'humidité relative et ses effets sont persistants sur au moins 24 heures, cependant, il est dépendant des conditions atmosphériques et perdra jusqu'à 20% d'eau si l'humidité relative est comprise entre 58% et 32%. Il est généralement incorporé à des concentrations variant entre 3 à 10 %, car au-delà il a tendance à conférer au produit

un caractère collant. Le sorbitol est moins hygroscopique mais possède un pouvoir hydratant plus important et ne perdra que 6% d'eau au même taux d'humidité.

➤ NMF et alphahydroxyacides

On retrouve l'**urée** à une concentration inférieure à 10 % au-delà l'urée devient kératolytique. **Les acides aminés** tels que la sérine, l'arginine, la citrulline, le glycolle, la proline ou l'hydroxyproline mais aussi l'acide pyrrolidone carboxylique (APC) ou son sel de sodium (APC-Na) possèdent un fort pouvoir hydratant à des concentrations comprises entre 3 et 10%. Pour finir, dans la famille des alphahydroxyacides on retrouve les **lactates et les citrates** qui possèdent un fort pouvoir hygroscopique, ils sont à associer avec les formes acides (acide lactique, citrique) ou avec l'urée pour leurs propriétés plastifiantes.

1.1.3.2.2 Les contre-types des lipides épidermiques

Ils désignent des lipides identiques ou proches de ceux qui constituent les espaces intercornéocytaires. Ils sont susceptibles de s'y incorporer et d'y jouer un rôle actif. On retrouve les céramides qui stabilisent par leur structure en feuillet les autres éléments du ciment intercornéocyttaire, ainsi que les acides gras essentiels : **acide alpha linoléique** : oméga 3, on le retrouve principalement dans les huiles de poisson et l'**acide gamma linoléique** : oméga 6, que l'on retrouve dans les **huiles de bourrage, d'onagre, de sésame**. Ils sont considérés comme des actifs de régulation de l'hydratation.

1.1.3.2.3 Les filmogènes hydrophiles et les antidéshydratants hydrophobes

➤ Les filmogènes hydrophiles

Ce sont des constituants de la substance fondamentale : **acide hyaluronique, glycosaminoglycanes, mucopolysaccharides**. Ces polymères forment en solution dans l'eau des gels plus ou moins visqueux doués d'un fort pouvoir de rétention d'eau. On retrouve également le **collagène et le chitosane**. Ces substances restent en surface, lissent la couche cornée et en améliorent le confort.

➤ Filmogènes hydrophobes

Ils sont incorporés dans la phase grasse des émulsions et forment après évaporation de l'eau un film résiduel plus ou moins occlusif. On retrouve la **vaseline**, la **paraffine**, les **huiles végétales** (huile d'amande douce, d'avocat, d'olive), **huiles de silicone**, les **beurres et les cires** (beurre de karité, beurre de mangue, cire d'abeille).

De plus en plus, on les substitue avec des filmogènes moins hydrophobes tels que les triglycérides doux, les esters gras (**alcool cétylique**, **stéarylique**) qui ont pour fonction de reconstituer le film protecteur lipidique et ainsi de limiter la perte en eau en créant une barrière plus ou moins perméable. (82)(83)

1.1.3.2.4 Quelles formes galéniques ?

La forme galénique à privilégier en cas de peaux sèches est l'émulsion (xérose, syndrome main pied). L'émulsion est composée d'une phase hydrophile et d'une phase lipophile non miscibles. La stabilisation des deux phases est obtenue à l'aide de tensioactifs ou d'émulsionnants. Il existe deux types d'émulsions, les émulsions simples, de type huile dans eau (H/E) ou eau dans l'huile (E/H) et les émulsions multiples de type E/H/E ou H/E/H. Les peaux sèches pourront utiliser tous les types d'émulsions, les émulsions H/E ont l'avantage de s'étaler très facilement, les émulsions E/H vont donner une perception de topique gras et conviendront pour les peaux déshydratées, voire sèches ou très sèches.

Les émulsions peuvent se présenter sous différentes textures qui varieront en fonction de la proportion de phase grasse qu'elles renferment. Parmi ces textures on retrouve les laits, les crèmes, les baumes. (67)(82)(83)

Tous les produits présentés ci-dessous sont exempts de produits allergisants, photosensibilisants et de conservateurs. Mais dans la gamme Même, les produits contiennent du parfum et de l'alcool benzylique pouvant être allergisant, il faudra donc se méfier des risques allergiques.

Laboratoire Produits	AVENE	LA ROCHE POSAY	BIODERMA	MÈME	A-DERMA
					
Gamme	XERACALM	LIPIKAR AP+	ATODERM INTENSIVE	MÈME CORPS	EXOMEGA CONTROL
Forme	Baume : visage et corps	Baume : visage et corps	Baume PP : visage et corps	Crème corps	Crème : visage et corps
Indication	Sécheresse sévère et peaux sujettes aux démangeaisons du nourrisson à l'adulte	Sécheresse sévère pour peaux sensibles, très sèches, sujettes aux démangeaisons, peaux atopiques	Peaux sensibles, très sèches, irritées à atopiques convient dès la naissance	Pour les peaux les plus sensibles et fragilisées par les traitements anticancéreux	Peaux sèches à tendance atopique dès la naissance
Mode d'utilisation	1 à 2 application par jour	1 application par jour	1 à 2 application par jour	1 application par jour	1 application par jour
Composition	AVENE THERMAL SPRING WATER, MINERAL OIL, GLYCERIN, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, PEG-12, OENOTHERA BIENNIS (EVENING PRIMROSE) OIL, GLYCERYL STEARATE, MYRETH-3 MYRISTATE, PEG-100 STEARATE, POLYACRYLATE-13, AQUAPHILUS DOLOMIAE EXTRACT, ARGININE, CITRIC ACID, EVENING PRIMROSE OIL/PALM OIL AMINOPROPANEDIOL ESTERS, GLYCINE, POLYISOBUTENE, POLYSORBATE 20, SODIUM ACETATE, SORBITAN ISOSTEARATE, TOCOPHEROL. WATER.	AQUA / WATER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER / SHEA BUTTER, GLYCERIN, DIMETHICONE, NIACINAMIDE, PARAFFINUM LIQUIDUM / MINERAL OIL, CETEARYL ALCOHOL, BRASSICA CAMPESTRIS OLEIFERA OIL / RAPESEED SEED OIL, AMMONIUM POLYACRYLDIMETHYLAURAMIDE, PEG-100 STEARATE, GLYCERYL STEARATE, PEG-20 METHYL GLUCOSE SESQUISTEARATE, CERA MICROCRISTALLINA / MICROCRYSTALLINE WAX, PARAFFIN, SORBITAN TRISTEARATE, DIMETHICONOL, MANNOSE, DISODIUM EDTA, CAPRYLOYL GLYCINE, VITREOSCILLA FERMENT, XANTHAN GUM, PENTAERYTHRITYL TETRA-DI-T-BUTYL HYDROXYHYDROCINNAMATE, SODIUM BENZOATE	AQUA, GLYCERIN, PARAFFINUM LIQUIDUM / MINERAL OIL / HUILE MINERALE, HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL, BEHENYL ALCOHOL, SUCROSE STEARATE, CANOLA OIL / HUILE DE COLZA, HYDROXYETHYL ACRYLATE/SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER, PENTYLENE GLYCOL, BETASITOSTEROL ZINC GLUCONATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, PALMITAMIDE MEA, 1,2-HEXANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL, DISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE, SODIUM LAUROYL LACTYLATE, POLYSORBATE 60, SORBITAN ISOSTEARATE, TOCOPHEROL, PHYTOSPHINGOSINE, CERAMIDE NP, COMPLEXE BREVETÉ D.A.F., ETHYLHEXYLGLYCERIN, CERAMIDE AP, CHOLESTEROL, CARBOMER, XANTHAN GUM, CITRIC ACID, CERAMIDE EOP.	AQUA (WATER), CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERYL STEARATE, PROPANEDIOL, PRUNUS ARMENIACA (APRICOT) KERNEL OIL, CETEARYL ALCOHOL, GLYCERIN, GLYCERYL STEARATE CITRATE, MYRISTYL MYRISTATE, CERA ALBA (BEESWAX), MIEL (HONEY)*, GLYCERYL CAPRYLATE, XANTHAN GUM, TOCOPHEROL, TOCOPHERYL ACETATE, DEHYDROACETIC ACID, ALOE BARBADENSIS LEAF JUICE POWDER*, HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL, BENZYL ALCOHOL, PARFUM (FRAGRANCE), SODIUM HYDROXIDE, CITRIC ACID, ACETYLCEDRENE	WATER, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERIN, CETEARYL ALCOHOL, NIACINAMIDE, 10-HYDROXYDECENOIC ACID, AVENA SATIVA (OAT) LEAF/STEM EXTRACT, CETEARYL GLUCOSIDE, CETYL ALCOHOL, GLYCERYL STEARATE, OENOTHERA BIENNIS (EVENING PRIMROSE) OIL, PEG-100 STEARATE, POLYACRYLATE-13, POLYISOBUTENE, POLYSORBATE 20, SORBITAN, ISOSTEARATE, TOCOPHEROL, TOCOPHERYL ACETATE
Autres	Sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol, Cosmétique stérile : dispositifif D.E.F.I (84)	Sans parfum, sans paraben, sans phénoxyéthanol. Absorption rapide pour faciliter et accélérer l'application (85)	Sans parfum, sans paraben. Texture non collante permettant de s'habiller immédiatement.(86)	Sans paraben, sans phénoxytétanol, Pénètre facilement, ne laisse pas un film gras sur le corps.(87)	Sans conservateur, sans parfum. Cosmétique stérile. Texture rapidement absorbée.(88)

Tableau 18. Exemples de produits cosmétiques hydratants corps +/- visage (84)(85)(86)(87)(88)

Laboratoire	AVENE	LA ROCHE POSAY	MEME	BIODERMA
Produits				
Gamme	TOLERANCE EXTREME	TOLERIANE ULTRA	MÊME VISAGE	SECURE ATODERM CHT
Forme	Crème visage	Soins apaisant visage	Crème : visage	Baume dermo-émollient intense : visage et corps
Indication	Peaux sensibles à hypersensibles	Peaux sèches avec tiraillement du nourrisson à l'adulte	Pour les peaux les plus sensibles et fragilisées par les traitements anticancéreux	Peaux très sèches parfois induites par certains chimiothérapie
Mode d'utilisation	2 applications par jour	2 applications par jour	1 application par jour	1 à 2 applications par jour
Composition	AVENE THERMAL SPRING WATER (AVENE AQUA), CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERIN, BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) BUTTER (BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER), CARTHAMUS TINCTORIUS (SAFFLOWER) SEED OIL (CARTHAMUS TINCTORIUS SEED OIL), BEHENYL ALCOHOL, SODIUM ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, WATER (AQUA)	AQUA, ISOCETYL STEARATE, SQUALANE, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER / SHEA BUTTER, DIMETHICONE, GLYCERIN, ALUMINUM STARCH OCTENYLSUCCINATE, PENTYLENE GLYCOL, PEG-100 STEARATE, GLYCERYL STEARATE, CETYL ALCOHOL, DIMETHICONOL, SODIUM HYDROXIDE, ACETYL DIPEPTIDE-1 CETYL ESTER, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER	AQUA (WATER), CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, COCO-CAPRYLATE/CAPRATE, GLYCERIN, GLYCERYL STEARATE CITRATE, BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) BUTTER, CETEARYL ALCOHOL, MYRISTYL MYRISTATE, CAMELLIA JAPONICA SEED OIL, CERA ALBA (BEESWAX), ALLANTOIN, GLYCERYL CAPRYLATE, TOCOPHERYL ACETATE, XANTHAN GUM, DEHYDROACETIC ACID, HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL, TOCOPHEROL, BENZYL ALCOHOL, PARFUM (FRAGRANCE), SODIUM HYDROXIDE, CITRIC ACID, ACETYLCEDRENE	AQUA/WATER/EAU, GLYCERIN, PARAFFINUM LIQUIDUM/MINERAL OIL/HUILE MINERALE, ETHYLHEXYL STEARATE, DIMETHICONE, NIACINAMIDE, SUCROSE STEARATE, GLYCERYL DIBEHENATE, TRIBEHENIN, PENTYLENE GLYCOL, GLYCERYL BEHENATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, 1,2-HEXANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL, DISODIUM EDTA, AMMONIUM ACRYLOYLDIMETHYLTAURATE/VP COPOLYMER, COMPLEXE BREVETÉ D.A.F., SODIUM HYDROXIDE, PEUMUS BOLDUS LEAF EXTRACT, OLEYL ALCOHOL, POLYDEXTROSE, XANTHAN GUM, ZANTHOXYLUM BUNGEANUM FRUIT EXTRACT.
Autres	Sans parfum, sans conservateur. Apaise et hydrate. Cosmétique stérile : dispositif D.E.F.I breveté avec seulement 7 ingrédient(89))	Sans paraben, sans phenonyethanol, sans lanoline, sans alcool, sans parfum, sans conservateur. Soulage immédiatement et durablement.(90)	Sans paraben, sans phénoxytétanol, sans aluminium, sans BHA, sans BHT. Pénètre facilement, ne laisse pas un film gras sur le visage(91)	Sans paraben, sans parfum. Texture confort, pénètre instantanément(92)

Tableau 19. Exemples de produits cosmétiques hydratants pour le visage (89)(90)(91)(92)

1.1.3.3 Les kératolytiques

Les kératolytiques sont des substances qui permettent de décoller et d'éliminer la kératine de la peau.

En cancérologie, nous retrouvons principalement deux molécules : **l'urée et l'acide salicylique**. L'urée sera utilisée à une concentration comprise entre 10 et 30%, l'acide salicylique entre 2 et 6%.⁽⁹³⁾ Ils seront utilisés en cas d'HFSR (Hand Foot Syndrom Reaction), mais aussi en cas de fissure associée à une hyperkératose ou de xérose sévère associée à une desquamation importante.

Deux produits sont présentés ci-dessous. Dans la gamme Avène, il existe deux dosages en urée, un des produits est composé à 10% d'urée, l'autre à 30% d'urée qui est destiné aux zones localisées. Dans la gamme la Roche Posay la crème Iso-urée est composée d'urée à 5% qui aura une action plus hydratante que kératolytique. Il faudra privilégier un cosmétique contenant au minimum 10% d'urée, et faire attention à la présence de parfum ⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁸¹⁾.

Ces cosmétiques contiennent également un conservateur qui fait polémique depuis plusieurs années : le phénoxyéthanol. En 2016, le Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs recommande de ne pas l'utiliser chez les enfants de moins de 3 ans dans les cosmétiques destinés au siège et de le limiter à une concentration de 0,4% pour tous les autres cosmétiques destinés à ces enfants. En ce qui concerne les cosmétiques pour adulte, la concentration doit être limitée à 1%. En effet, il est suspecté d'être toxique sur la reproduction et le développement à fortes doses chez l'animal, mais aucune étude n'a rapporté de tels effets systémiques. ⁽⁹⁴⁾

L'utilisation de kératolytique et son conseil à l'officine devront être encadrés et surveiller par un médecin ou par un podologue.

Laboratoire	AVENE	LA ROCHE POSAY
Produits		
Gamme	AKERAT	ISO-UREA
Forme	Crème	Lait
Indication	Peaux sensibles et à tendance kératosique	Peaux très sèches de l'adulte présentant des zones rêches ou rugueuses du corps (bras, coudes, jambes) présentant une desquamation excessive
Mode d'utilisation	1/jour	1 à 2/jour
Composition	AVENE THERMAL SPRING WATER (AVENE AQUA), UREA, PROPYLENE GLYCOL, MINERAL OIL (PARAFFINUM LIQUIDUM), CYCLOMETHICONE, POLYACRYLATE-13, TRIETHANOLAMINE. PRUNUS AMYGDALUS DULCIS (SWEET ALMOND) OIL (PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL), SALICYLIC ACID, POLYISOBUTENE, LACTIC ACID, PHENOXYETHANOL, PEG/PPG-18/18 DIMETHICONE, POLYSORBATE 20, SORBITAN ISOSTEARATE, TOCOPHERYL ACETATE, WATER (AQUA).	AQUAWATER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER / SHEA BUTTER, GLYCERIN, DIMETHICONE, UREA, PARAFFINUM LIQUIDUM / MINERAL OIL, SODIUM LACTATE, CETEARYL ALCOHOL, PEG-100 STEARATE, GLYCERIL STEARATE, PROPYLENE GLYCOL, GLYCINE, STEARIC ACID, DIMETHICONOL, SODIUM HYDROXIDE, PALMITIC ACID, DISODIUM EDTA, HYDROXYETHYLPIPERAZINE ETHANE SULFONIC ACID, XANTHAN GUM, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, TOCOPHEROL, PHENOXYETHANOL, CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE, PARFUM/FRAGRANCE
Autres	Apaisant, sans parfum, hydrate et nourrit pour une peau plus souple(95)	Parfum, fond immédiatement sur la peau sans laisser de film gras(96)

Tableau 20. Exemples de produits cosmétiques kératolytiques (95)(96)

1.1.3.4. Les crèmes réparatrices

Les sels de cuivre et le sulfate de zinc sont fréquemment utilisés en dermatologie pour leurs propriétés antibactériennes et réparatrices. Ils permettent de garantir un milieu favorable à la cicatrisation en favorisant la régénération de la peau lésée et en prévenant la surinfection. Certains cosmétiques en contiennent. On y retrouve également parfois du sucralfate qui permet de prévenir et traiter les altérations de l'épithélium cutané par l'intermédiaire de son activité anti-inflammatoire et par activation de la prolifération cellulaire.(97)

Les crèmes réparatrices pourront être utilisées dans certains ESC, notamment en cas de fissure liée à la xérose, en cas de syndrome main pied, de radiodermite ou en post chirurgie afin de favoriser une bonne cicatrisation tout en évitant la prolifération bactérienne mais aussi en cas de paronychies avec érosion.

Laboratoire	AVENE	LA ROCHE POSAY	BIODERMA	A-DERMA
				
Gamme	CICALFATE	CICAPLAST BAUME B5	CICABIO	DERMALIBOUR
Forme	Crème réparatrice : visage, corps, muqueuses externes	Baume réparateur apaisant visage, corps	Crème réparatrice	Baume dermo-émollient intense : visage, corps, muqueuse externes
Indication	Peaux irritées	Peaux irritées	Peaux abimées, irritées	Peaux irritées et fragilisées
Mode d'utilisation	2 applications par jour	2 applications par jour en couche fine ou cataplasme	2 applications par jour	1 à 2 applications par jour
Composition	AVENE THERMAL SPRING WATER (AVENE AQUA), CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, MINERAL OIL (PARAFFINUM LIQUIDUM), HYDROGENATED VEGETABLE OIL, GLYCERIN, ZINC OXIDE, PROPYLENE GLYCOL, POLYGLYCERYL-2 SESQUISOSTEARATE, PEG-22/DODECYL GLYCOL COPOLYMER, ALUMINUM SUCROSE OCTASULFATE, ALUMINUM STEARATE, BEESWAX (CERA ALBA), COPPER SULFATE, MAGNESIUM STEARATE, MAGNESIUM SULFATE, MICROCRYSTALLINE WAX (CERA MICROCRISTALLINA), WATER (AQUA), ZINC SULFATE	AQUA/WATER, HYDROGENATED POLYISOBUTENE, DIMETHICONE, GLYCERIN, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER / SHEA BUTTER, PANTHENOL, PROPANEDIOL, BUTYLENE GLYCOL, ALUMINUM STARCH OCTENYLSUCCINATE, CETYL PEG/PPG-10/1, DIMETHICONE TRIHYDROXYSTEARIN, ZINC GLUCONATE, MADECASSOSIDE, MANGANESE GLUCONATE, SILICA, ALUMINUM HYDROXIDE, MAGNESIUM SULFATE, DISODIUM EDTA, COPPER GLUCONATE, CAPRYLOYL GLYCINE, CITRIC ACID, ACETYLATED GLYCOL STEARATE, POLYGLYCERYL ISOSTEARATE, TOCOPHEROL, PENTAERYTHRITYL TETRA-DI-T-BUTYL HYDROXYHYDROCINNAMATE CI 77891 / TITANIUM DIOXIDE	AQUA/WATER/EAU, GLYCERIN, ETHYLHEXYL PALMITATE, FRUCTOOLIGOSACCHARIDES, ZINC OXIDE, SORBITAN STEARATE, PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE, BUTYLENE GLYCOL, POLYACRYLAMIDE, C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7, COPPER SULFATE, MANNITOL, SODIUM HYALURONATE, XYLITOL, ZINC SULFATE, VITIS VINIFERA (GRAPE) VINE EXTRACT, RHAMNOSE, LAURETH-3, ASIATICOSIDE, MADECASSIC ACID, ASIATIC ACID, HYDROXYETHYLCELLULOSE, ACETYL DIPEPTIDE-1 CETYL ESTER, POTASSIUM SORBATE, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, LAMINARIA OCHROLEUCA EXTRACT.	WATER (AQUA), MINERAL OIL (PARAFFINUM LIQUIDUM), CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERIN, HYDROGENATED VEGETABLE OIL, ZINC OXIDE, PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE, PROPYLENE GLYCOL, PEG-22/DODECYL GLYCOL COPOLYMER, AVENA SATIVA (OAT) LEAF/STEM EXTRACT (AVENA SATIVA LEAF/STEM EXTRACT), COPPER SULFATE, MAGNESIUM SULFATE, ZINC SULFATE
Autres	Sans parfum, sans conservateur. Apaise, purifie, protège et répare.(98)	Sans paraben, sans phenoxyethanol, sans lanoline, sans alcool, sans parfum, sans conservateur. Non grasse, sans trace blanche.(99)	Sans parfum, sans colorant, non comédogène(100)	Sans paraben, sans parfum. Texture glissante et non occlusive.(101)

Tableau 21. Exemples de produits cosmétiques réparateurs (98)(99)(100)(101)

Ci-dessous sont présentées deux études menées par les laboratoires dermo-cosmétiques sur la prévention des radiodermites à l'aide de crème réparatrice.

Le laboratoire dermo-cosmétique Avène a réalisé une étude multicentrique en 2008 sur 47 femmes afin d'évaluer la tolérance de leur crème Cicalfate® en application biquotidienne. Il s'agit d'une crème réparatrice associant du sulfate de cuivre, sulfate de zinc, oxyde de zinc, du sucralfate et de l'eau thermale d'Avène, sans parfum et sans conservateur. Le but de l'étude était de montrer la tolérance de cette crème dans la prévention et la prise en charge des radiodermites aiguës du sein.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence :

- Une bonne tolérance du produit mais 10% des patientes ont présenté une réaction allergique.
- Un effet apaisant estimé par 90% des patientes testées.
- Un retardement de l'apparition de grade 1 et 2. En effet, l'apparition était observée lors de la troisième semaine d'irradiation chez 5% des patientes et seulement chez 53% des patientes à J42. Aucune radionécrose n'a été observée et aucune séance de radiothérapie n'a été décalée.
- Une régression des symptômes plus rapide.
- Une réduction de l'impact de la radiothérapie sur la qualité de vie des patientes.

L'étude conclut que Cicalfate® est une crème bien adaptée à la prévention et prise en charge des radiodermites. Malheureusement les résultats de cette étude sont limités par le fait qu'il n'y avait pas de groupe contrôle et qu'elle ait été menée par le laboratoire lui-même. (97)

La Roche Posay a également mené une étude observationnelle multicentrique sur l'intérêt des produits dermo-cosmétiques utilisés comme soins de soutien préventif chez les patients débutant une radiothérapie. L'étude a inclus 253 femmes âgées en moyenne de 60 ans. Les produits qui étaient fournis aux patientes sont :

- Eau thermale La Roche Posay
- Lipikar® Huile lavante
- Lipikar® baume AP
- Cicaplast® Baume B5
- Anthelios® SPF50+ lait

Les évaluations ont été faites avant le début du traitement et à 6 semaines (+/- 2

semaines). L'étude a révélé :

- Une excellente tolérance aux produits sur les zones irradiées.
- Un retard d'apparition des effets secondaires cutanés.
- De plus, les fortes utilisatrices ont montré des bénéfices plus importants que les faibles utilisatrices.

L'étude conclut que les produits présentés pourraient être adaptés à la prévention des radiodermites. Cependant, cette étude présente des limites, comme pour l'étude précédente il n'existait pas de groupe contrôle, de plus, il faudrait évaluer les produits un à un afin d'évaluer leur réelle efficacité.(102)

1.1.3.5. Les produits de protection solaires PPS

Le rayonnement solaire est constitué d'une suite de radiations électromagnétiques caractérisées par leurs longueurs d'ondes. Les rayonnements solaires parvenant au sol sont composés de trois types :

- Les Ultra-violet (UV) A et B (UVA et UVB)
- La lumière visible
- Les infra-rouges

Les autres rayonnements sont arrêtés par la couche d'ozone.

Les ultraviolets constituent un rayonnement électromagnétique non ionisant constitué de photons de longueur d'onde comprise entre 100 et 400 nm. Ils sont invisibles mais l'absorption cutanée des photons UV a des effets biologiques importants. Ils existent trois types d'ultraviolets :

- les UVA représentent 95% des UV qui pénètrent, en grande partie, profondément dans la peau jusque dans le derme et interagissent avec de nombreuses protéines de ce dernier. Ils sont responsables de la pigmentation immédiate de la peau et du vieillissement cutané mais aussi du développement de cancer en association aux UVB. L'autre partie des UVA est arrêtée par la mélanine.
- Les UVB représentent 5% des UV. Ils sont, pour la plupart, absorbés par la couche cornée et ont une action directe sur l'ADN entraînant de nombreuses mutations qui favorisent le développement de cancer. Les 20% d'entre eux

non absorbés par la couche cornée atteignent les corps muqueux de malpighi et 10% le derme.

- Les UVC sont absorbés par la couche d'ozone.

Un certain nombre de facteurs environnementaux conditionnent l'intensité du rayonnement solaire, notamment la verticalité du soleil, l'altitude, la latitude et l'épaisseur de la couche d'ozone. Au sol le rayonnement solaire reçu par le sujet dépend de trois rayonnements : le rayonnement direct, le rayonnement réfléchi au sol et le rayonnement diffusé par le nuage.

Les personnes sont inégales vis à vis de la défense de l'organisme face aux rayonnements solaires, cela dépendra du type de phototype auquel on appartient. Il existe 6 phototypes, plus le phototype est faible moins l'adaptation aux rayonnements solaires est important et plus le sujet sera à risque de coup de soleil.

- phototypes 0 à II correspondent à des peaux laiteuses, très claires et aux cheveux clairs (blanc ou roux), ils sont mélano-déficients prenant rapidement des coups de soleil.
- phototypes III à IV correspondent à des peaux mates et des cheveux châtain, ils sont mélano-compétents, ils bronzent assez bien et subissent peu d'érythème solaire.
- phototypes V à VI correspondent à des peaux mates ou noires et des cheveux bruns et ils sont dits mélano-protégés.

La sévérité de l'érythème solaire est divisée en 4 grades, allant d'un simple érythème rose sans desquamation à la présence de phlyctènes associés à des douleurs et des signes de l'altération de l'état général.(103)(104)

1.1.2.5.1 Les actifs photoprotecteurs

En Europe et en France, les produits de protection solaire ont un statut de cosmétique. Les filtres solaires autorisés en Europe sont regroupés dans l'annexe VI du règlement (CE) 1223/2009.

Un produit de protection solaire se doit d'absorber et ou de réfléchir une partie des rayonnements solaires de manière à protéger notre peau de leurs conséquences

néfastes. Il existe deux types de filtres solaires : les filtres organiques et les filtres inorganiques également appelés filtres minéraux.

Pour qu'un produit de protection solaire soit idéal, il doit présenter les propriétés suivantes :

- pouvoir absorber toutes les radiations nocives UVA et UVB
- présenter une totale innocuité
- avoir une excellente stabilité à l'eau et la lumière
- résister à l'eau
- être substantive, c'est à dire être capable de se fixer sur les couches superficielles de la peau sans pénétrer profondément
- être rémanente, c'est à dire conserver sa capacité de filtration le plus longtemps possible une fois le produit étalé sur la peau
- être efficace, c'est à dire avoir un SPF élevé à faible dose. (103)

2.1.3.5.2 Les filtres organiques

Ils existent deux types de filtres : les filtres à spectre étroit absorbant dans l'UVB et les filtres à spectre large qui possèdent une activité sur les UVA.

Les molécules couramment employées pour les spectres étroits sont : l'acide para-aminobenzoïque et les cinnamates.

Les molécules composant les filtres à spectre large sont les dérivés du dibenzoylméthane et les dérivés de la benzophénone. L'inconvénient de ces filtres est qu'ils pénètrent la peau entraînant un risque de photosensibilisation et ils ne sont pas photostables.

1.1.3.5.3 Filtres inorganiques ou minéraux

Les écrans minéraux sont constitués de poudres minérales inertes qui réfléchissent dans le domaine du visible et de l'IR et absorbent dans le domaine de l'UV. Ces poudres sont constituées de molécule d'oxyde de zinc ou de dioxyde de titane qui agissent par réflexion et dispersion des UV, des IR et du visible, elles ne pénètrent pas la peau, forment un maillage et sont très peu allergisantes ce qui recommande leur utilisation chez les femmes enceintes, les enfants, les sujets ayant la peau sensible ou présentant une photoallergie. Cependant, elles sont relativement mal acceptées sur le plan cosmétique car elles induisent un aspect blanchâtre du fait de l'agglomération des particules qui réfléchissent la lumière visible. Une diminution de

la granulométrie a permis d'obtenir des produits micronisés transparents dans le visible. Le fait que les poudres soient ultrafines a permis de les rendre photostables et d'élargir leur spectre d'action dans les UVA, UVB et IR. Mais, de par leurs tailles ultrafines, il pourrait y avoir un passage cutané des particules.

Il existe également le tinosorb M, qui agit à la fois comme micropigment et comme absorbeur d'UV organique. Il possède un spectre d'action large à la fois sur les UVB et les UVA courts et longs. C'est un composé qui réfléchit et répartit la lumière par l'intermédiaire de sa structure microfine et absorbe les rayonnements à l'aide d'une molécule organique photostable. Ce filtre ne pénètre pas l'épiderme et forme un maillage sur la peau. (104) Il pourrait cependant entraîner des photodermatoses.(105)

1.1.3.5.4 Efficacité des produits solaires

Les produits de protection solaires sont des cosmétiques à part entière. D'après l'article L. 5131-6 du Code de la Santé Publique, il devra figurer dans le dossier cosmétique les preuves de l'efficacité du produit de protection solaire, notamment son facteur de protection solaire (SPF) et son indice de protection UVA (FP-UVA).

D'autres notions ont été introduites, le ratio SPF/ FP-UVA devra être inférieur ou égal à 3. Cela permet de s'assurer que la protection dans le domaine de l'UVB n'est pas excessive par rapport à celle offerte dans le domaine UVA.

Le produit solaire devra donc :

- avoir un SPF minimum de 6
- une protection UVA minimale équivalente à 1/3 du SPF indiqué
- couvrir les UVA les plus longs. (106)

L'Europe a souhaité rendre plus lisible les conditionnements des produits solaires en créant 4 catégories de produits solaires. (Tableau 22)

Catégories	SPF revendiqué	SPF affiché
Protection faible	De 6 à 14	6-10
Protection moyenne	De 15 à 29	15-20-25
Protection haute	De 30 à 59	30 - 50
Protection très haute	> 60	50+

Tableau 22. Classification des produits solaires en fonction du facteur de protection solaire (SPF) (80)

Sur l'emballage, il devra figurer la catégorie de protection en toute lettre, le SPF, les mentions en permettant une utilisation optimale, des conseils de photoprotection, ainsi que le sigle pour matérialiser la protection dans le domaine UVA. (103)

1.1.3.5.5 Quels produits solaires choisir ?

Pour bien choisir, il faudra prendre en compte le phototype de peau, l'intensité de l'exposition et les éventuels antécédents de réaction allergique ou photo-allergique. Pour un patient sous traitement anticancéreux on privilégiera les protections solaires avec un indice SPF 50+, de type minéral pour éviter les risques de photosensibilisation.(93)(107)

Il existe différentes formes pour les produits solaires, on retrouve les sticks qui seront utilisés pour le nez, les lèvres et le contour des yeux. Les crèmes pour le visage, ainsi que les laits, les sprays et les gels pour le corps.

La photoprotection sera indispensable quel que soit le type d'ESC. En effet l'exposition solaire représente un facteur de risque au développement des cancers. De plus, le patient se retrouve souvent immunodéprimé par les traitements anticancéreux, ils seront donc encore plus à risque de développer des cancers cutanés. D'autre part, comme vu précédemment, certains traitements peuvent engendrer des réactions de photosensibilisation en cas d'exposition solaire, la protection vis à vis des rayonnements UV est donc indispensable. Pour finir, il est fréquent de retrouver des séquelles pigmentaires (hypopigmentation et

hyperpigmentation) induites par les traitements ou en situation post-inflammatoire qui pourront être limitées par des mesures de photoprotection.

La crème solaire de La Roche posay contient des filtres chimiques qui, nous l'avons vu précédemment, ne sont pas les plus adaptés aux patients traités par anticancéreux. De plus, la crème de la gamme A-derma contient également des filtres chimiques ainsi que du parfum qui, rappelons le, peut avoir des effets allergisants et photosensibilisants.

Laboratoire	AVENE	LA ROCHE POSAY	BIODERMA	A-DERMA
Produits				
Gamme	SOLAIRE SPF 50+	ANTHELIOS XL SPF 50+	PHOTODERM SPF 50+	A-DERMA PROTECT
Forme	Crème minérale	Crème	Spray	Fluide
Indication	Peaux intolérantes et allergiques aux filtres chimiques et aux parfums, peaux intolérantes des adultes et des enfants.	Peaux sensibles et intolérantes au soleil.	Peaux allergiques aux filtres chimiques et aux parfums. Peaux intolérantes à tous types d'ensoleillement.	Peaux fragiles normales à sèches.
Filtres UV	titanium dioxyde [nano], tocophéryl glycoside : anti-oxydant,	bis-Ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, ethylhexyl triazone, ethylhexyl salicylate, Drometrizole trisiloxane, butyl methoxydibenzoylmethane, tocophérol	Oxyde de zinc, titanium dioxyde, tocophérol	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], bis-Ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, Butyl Methoxydibenzoylmethane, tocophérol,
Autres	Sans filtres chimiques, sans parfum, très résistant à l'eau, très large protection vis à vis des UVA-UVB, photostable(108)	Sans parfum, sans paraben, très résistant à l'eau, résiste à la sueur. Texture non grasse, non collante, sans trace blanche. Présence d' alcool (109)	Sans filtre chimique, action anti-oxydante, sans parfum, sans paraben, résistant à l'eau, photostable(110)	Photostable et résistant à l'eau. Présence de parfum (111)

Tableau 23. Exemples de produits solaires (108)(109)(110)(111)

1.1.3.6 Soins du cuir chevelu

En cas d'alopécie ou pour la prévenir, il sera conseillé d'utiliser des shampoings doux, il faudra cependant ne pas utiliser de shampoings pour bébé car ils ont tendance à graisser les cheveux.

L'hydratation du cuir chevelu est importante pour éviter les irritations dues aux traitements mais aussi au port de la perruque. Elle peut se faire avec des crèmes hydratantes pour le corps ou le visage. En cas de tiraillement des soins spécifiques peuvent être conseillés afin de soulager le cuir chevelu.(93)



Le shampoing de la gamme Bioderma, (Figure 43), a été élaboré afin de limiter les irritations cutanées parfois entraînées par les traitements anticancéreux. Il permet de nettoyer tout en préservant le film hydrolipidique de surface par l'intermédiaire d'agent hydratant : propylène glycol, acides aminés... De plus, la présence de D-panthénol va permettre de calmer les démangeaisons en réparant la barrière cutanée et en assurant l'hydratation du stratum corneum. (112)

Le shampoing est à appliquer sur le cuir chevelu mouillé en laissant agir 1 minute. Cependant, il faudra éviter de l'appliquer sur le cuir chevelu lésé.(113)

La brume pour le cuir chevelu de la gamme Mème, (Figure 44), enrichie en agents hydratants, est à appliquer deux fois par jour dès les premières chutes de cheveux. Elle est composée d'huile de noyau d'abricot, riche en vitamine A, E, phytostérols et glycéride, qui a une action très nourrissante et qui va permettre de renforcer la barrière cutanée. L'extrait de calendula apaise les peaux sèches et va permettre une diminution des tiraillements par son action adoucissante et anti-inflammatoire. L'huile végétale de *Camellia japonica* va permettre d'adoucir et d'assouplir la peau.(114)



Huile de Noyau d'Abricot



Extrait de Calendula Bio



Huile de Camelia Japonica



1.1.3.7 Le maquillage thérapeutique

Certains effets indésirables lors des traitements par des anticancéreux possèdent un caractère affichant, une alopécie, une éruption acnéiforme, peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie. Le maquillage thérapeutique a pour objectif de rendre moins visible en toute sécurité les lésions affichantes présentes sur notre visage, ou toute autre partie du corps. Le mot « maquillage » est souvent mal perçu par les patients et les médecins, on emploiera plutôt les termes « camouflage » ou « correcteur ». C'est alors une approche complémentaire aux traitements classiques. Il permet d'améliorer la confiance en soi, l'estime de soi, la reprise de loisirs, de la scolarisation ou du travail et permet, in fine, de favoriser le projet thérapeutique. (115)(116). Il sera très important de rassurer le patient sur l'utilisation de correcteur, qui n'entraîne aucun risque d'aggraver les lésions, il faut simplement que, comme tout produit cosmétique, il soit adapté à notre type de peau. (26)(117)

Le visage, le corps :

Il existe différents produits : les correcteurs de teint, les crèmes de teint ou fond de teint, les poudres ou encore les crayons pour les sourcils. Comme pour les autres produits cosmétiques, il faudra utiliser des produits de haute tolérance, sans conservateur, sans parfum, hypoallergénique, non comédogène, longue tenue, résistant à l'eau et à la sueur.

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

Donc la première étape est de **neutraliser/camoufler** (Figure 45), puis d'**unifier/corriger** (Figure 46, Figure 47) à l'aide d'une crème de teint. Ces crèmes de teint existent sous différentes textures, selon que le patient présente une peau sèche ou grasse. D'autres produits vont permettre la finition du teint, et ainsi **sublimier** ce dernier (Figure 48, Figure 49) avec les poudres et les correcteurs de sourcils par exemple.(115)(117)

Les produits correcteurs sont 5 à 8 fois plus riches en pigments ce qui va leur conférer un effet couvrant plus important, ainsi qu'une meilleure protection vis à vis des rayons solaires. Mais cette haute concentration de pigment doit être associée à une texture souple pour en faciliter l'application et le rendre invisible.(116)

L'application d'un produit correcteur est un geste simple, les professionnels de santé doivent l'évoquer et en faire la démonstration, prouve que le patient ne risque pas d'aggraver ses lésions. Il faudra également lui faire apprécier la consistance, lui expliquer la technique d'application et lui montrer qu'un maquillage localisé est facile et rapide à réaliser. Ces produits devront toujours être utilisés sur une base adaptée. Depuis plusieurs années, des établissements thermaux tels que la Roche-Posay ou Avène ont développés des ateliers de maquillage médical. Le maquillage médical doit faire partie, au même titre que les autres thérapeutiques, des moyens pour améliorer la qualité de vie des patients. (117)

Exemples de produits correcteurs :

Les produits présentés ci-dessous, sont un exemple de produits cosmétiques correcteurs, provenant de deux gammes particulièrement présentes en pharmacie, Avène et La Roche Posay. Tous sont sans conservateurs, sans parfum, résistent à l'eau et à la sueur et présentent une protection UV.

1. Neutraliser/Camoufler(118)



Figure 45. Sticks correcteur Couvrance, Avène (118)

120 2. Unifier/corriger(119)()



Figure 46. Fond de teint fluide Tolérance, La Roche Posay (119)



Figure 47. Fond de teint compact Tolérance, La Roche Posay (120)

2. Sublimier(121)(122)



Figure 48. Poudres mosaïques Couvrance, Avène (121)



Figure 49. Crayon correcteur sourcils Couvrance, Avène (122)

Les ongles :

De nombreux traitements anticancéreux sont responsables de toxicité unguéale. En prévention de ces effets, l'application d'un vernis à ongle est préconisée. Un vernis est composé d'une base, qui est une solution filmogène dans un mélange de solvants et de diluants additionnés de plastifiants, dans laquelle on incorpore des matières premières colorantes ou nacrant.

On utilisera des vernis au silicium ou non, l'important est qu'ils soient opaques ; il faudra faire une double application afin de protéger des rayonnements UV. Ces vernis devront être exempts de toluène, de phtalates, de formol, de colophane, de produits détergents. Il faut également faire attention à la présence de certains filtres UV, telle que la benzophénone qui peut être allergisant, ainsi qu'à la présence de tartrazine et dans l'idéal de résines époxy, de l'anhydride phtalique, de l'anhydride trimellitique, de copolymères de glycol, ainsi que d'oxyde d'étain pouvant provoquer des réactions allergiques.

Seront attendus d'un vernis à ongle : un séchage rapide, une bonne adhérence, une application facile, de la tenue et de la brillance, une résistance suffisante à l'eau, aux détergents, aux chocs et aux rayures.

Afin de guider au mieux le patient dans son choix, il paraît indispensable de pouvoir connaître le niveau de photoprotection dans le domaine UVB et UVA et d'éviter tous les ingrédients susceptibles d'entraîner des effets indésirables.(123)



Figure 50. (1) Vernis au silicium La Roche Posay (124), (2) Vernis rouge au silicium Mème (125)

Le vernis de la gamme La Roche Posay existe en 15 teintes différentes, il est fortifiant par la présence de silicium et possède un filtre UV.(Figure 50)(124)

Le vernis de la gamme Même existe en 3 teintes différentes, il est également riche en silice et est photoprotecteur par son opacité. (Figure 50)(125)

Tous deux possèdent de l'anhydride triméthyllique utilisé comme plastifiant et filmogène, ce produit peut entraîner des réactions allergiques.(123)

L'application de ces vernis doit se faire en deux couches, elle peut être précédée par l'application d'une base ou suivie par l'application d'un top-coat.

Il existe également des réparateurs unguéaux qui se présentent sous la forme d'une solution filmogène hydrophile et transparente. Cette solution permet de renforcer l'ongle grâce au silicium et au lithium. Les laboratoires Evaux ont commercialisé une solution Evonail (Figure 51) dans la prise en charge et la prévention des onycholyses dues aux traitements anticancéreux. Cette solution s'applique deux fois par jour sur l'ongle et son pourtour pendant la durée du traitement anticancéreux et un mois après son arrêt. (126)



Figure 51. Evonail réparateur, Evaux (126)

La gamme Même, en plus des vernis présentés ci-dessus, a confectionné un soin pour les ongles fragilisés par les traitements et pour les cuticules douloureuses. (Figure 64).

Ce soin permet de lutter contre le dédoublement, réparer les ongles et apaiser les cuticules.



Figure 64. Le soin pour les ongles et sa composition naturelle (127)

L'huile de ricin permet de durcir et protéger les ongles, le silicium fortifie et permet de lutter contre le dédoublement et l'extrait d'argousier, riche en acides gras essentiels et en vitamines, permet d'hydrater et d'adoucir les cuticules.(127)

Lors de toxicité unguéale, l'utilisation de dissolvant devra être limitée afin d'éviter d'assécher et d'irriter l'ongle et la peau environnante. En effet, il peut contribuer au dessèchement et à la fragilité. Il faudra utiliser les dissolvants maximum une fois par semaine et ils devront être exempts d'acétone auquel on préférera l'acétate.(128)

Outre la gamme Même, les autres gammes étudiées ici ne présentent pas de dissolvant dans leur gamme. Ce qu'il faudra retenir c'est qu'il est indispensable que le dissolvant ne contienne pas d'acétone afin de ne pas dessécher l'ongle. Le dissolvant de la gamme Même (Figure 65), permet de nourrir les ongles et les cuticules par la présence d'huile d'amande douce qui va former une barrière perméable. Il est également composé de solvants naturels afin de respecter l'ongle.(129)



Figure 65. L'huile dissolvante et sa composition (129)

2.1.3.8 Autres cosmétiques

La gamme cosmétique Même a récemment mis à la disposition des patients des gants et des chaussons de soins (Figure 66). Ils sont utilisables à la fois pour prévenir et traiter un syndrome main pied de grade 1, la xérose, la desquamation, les érythèmes et les sensations de brûlure.

Leur composition d'origine naturelle a été testée cliniquement par des oncologues. Ces gants permettent de lutter contre le dessèchement, de diminuer les sensations de brûlure et de diminuer les rougeurs. Ils contiennent du gel d'Aloe vera connu pour son action apaisante, de l'huile d'amande douce, huile de type oléique, qui permet de réparer la peau endommagée par l'intermédiaire de son action hydratante et adoucissante, du beurre de mangue, filmogène hydrophobe, qui permet de former une barrière cutanée et apporte onctuosité et hydratation et l'aquaxyl qui permet d'adoucir. (130)



Beurre de Manque



Aloe Vera



Huile d'Amande Douce



Aquaxyl™

Figure 66. Gants et chaussons de soins (130)

Comment les utiliser ? Ces chaussons et gants de soins taille unique à usage unique, sont à enfiler sur pied et mains préalablement nettoyés et séchés. Bien répartir le sérum à l'intérieur des chaussons puis les séparer avant de les enfiler. Rabattre la languette autour des poignets et des chevilles et la coller à l'aide des étiquettes fournies. Laisser en place 30 minutes, puis après retrait, faire pénétrer l'excédent par massage. Inutile de rincer. À utiliser 1 à 2 fois par semaine.

Etude sur la gamme Môme : La tolérance des produits de la gamme Môme ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients ont été étudiés lors d'une étude observationnelle, prospective multicentrique incluant 70 volontaires au centre de lutte contre le cancer Léon Bérard et du service d'oncologie de l'hôpital privé Jean Mermoz. Les femmes étaient divisées en 3 groupes (Tableau 24) :

	Critères d'inclusion	Produits testés
Groupe 1	Volontaires présentant une xérose au niveau du visage et/ou du corps (grade 1 à 3 sur l'échelle NCI- CTCAE V4.0)	<ul style="list-style-type: none"> – Crème visage : application au niveau du visage et du cou 2/jour – Crème corps : application 1/jour
Groupe 2	Volontaires présentant une atteinte palmo-plantaire (érythème palmo- plantaire avec xérose et/ou desquamation ou sensations de brûlure cutanée).	<ul style="list-style-type: none"> – Brume pour le cuir chevelu : application 2/jour – Soins pour les ongles : application au niveau des ongles et des cuticules, des mains et des pieds, 2/jour – Huile lavante pour le corps : application 1/jour
Groupe 3	Volontaires présentant une atteinte palmo-plantaire (érythème palmo- plantaire avec xérose et/ou desquamation ou sensations de brûlure cutanée).	<ul style="list-style-type: none"> – Gants de soin : application au niveau des mains 2/ semaine – Chaussons de soin : application au niveau des pieds

Tableau 24. Groupe d'étude des produits cosmétiques de la gamme Môme, fonction des critères d'inclusion et des produits testés. (131)

L'étude a conclu en une bonne tolérance et une amélioration de la qualité de vie des patientes. Elle a également montré l'intérêt de ces produits dans la prévention, la limitation de l'aggravation et même la diminution des ESC. De cette étude a également découlé une précaution d'utilisation des gants et chaussons de soins,

étant des produits dermo-cosmétiques et non des médicaments, il est conseillé de ne pas les utiliser pour un grade supérieur ou égal à 2 sur l'échelle d'évaluation NCI-CTCAE V4.0. (131)

Toutefois ces résultats sont à manier avec précautions, en effet l'étude a été menée par le laboratoire lui-même et il n'existe pas de bras contrôle.

En conclusion, l'utilisation de produits lavants adaptés et d'émollients permet de limiter la détérioration cutanée. En association à des crèmes réparatrices et kératolytiques dans certaines situations, elle permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Tout cela devra être systématiquement associé à des mesures de photoprotection strictes associant protection vestimentaire et protection cosmétique par l'intermédiaire de produit solaire afin d'éviter les hyperpigmentations post-inflammatoire, le risque de photosensibilisation mais aussi pour éviter le développement de cancer cutanés. Pour finir, l'impact psychologique des ESC par leur caractère affichant nécessite, si le patient le désire, un maquillage thérapeutique adapté afin de rendre moins visible les effets cutanés. Il sera à conseiller à la fois aux hommes et aux femmes afin d'améliorer la confiance et l'estime de soi.

Malgré le peu d'études menées sur la dermo-cosmétique elle s'avère indispensable afin de prévenir et de limiter l'impact cutané des ESC, ce qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients qui se sentiront mieux dans leur peau, ce qui favorisera donc l'observance et donc le pronostic vital.

2. Prévention et prise en charge des effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères par des règles hygiéno-diététiques et médicamenteuses.

Dans cette partie seront abordées la prévention et la prise en charge officinale par des règles hygiéno-diététiques et médicamenteuses des ESC. Toutefois, il n'existe pas de protocole standardisé dans la prévention et la prise en charge des ESC. Quelques conseils pourront également être donnés vis à vis des prescriptions médicamenteuses par les médecins. Il sera possible de se référer aux tableaux cosmétiques présentés ci-dessus, (1.1.3 Les actifs en cosmétique), afin d'étayer le conseil aux patients sur telle ou telle gamme. En effet, les cosmétiques ne seront pas à nouveau cités dans cette partie, seulement les règles d'hygiène seront rappelées. Des fiches conseils destinées aux patients et aux pharmaciens ont été élaborées à partir des recherches effectuées, elles résument ce qui suit. (Annexes).

2.1 Radiodermites aiguës et chroniques

Il existe une très grande hétérogénéité dans l'accompagnement et la prise en charge des patients traités par radiothérapie. Ceci est le reflet du manque d'études randomisées disponibles de qualité méthodologique suffisante. Chaque patient doit néanmoins recevoir une information sur les mesures d'hygiène recommandées avant et après les séances de radiothérapie.(93)

2.1.1 Prévention

- Mesures préventives : règles d'hygiène

Le patient devra être informé de manière adéquate sur l'impact que les rayons peuvent avoir sur leur peau, ainsi il pourra mieux appréhender cet effet. Il faudra aussi corriger certaines idées reçues qui circulent encore à tort, dont le patient pourra avoir pris connaissance auprès de son entourage ou d'internet. Notamment, la nécessité du rasage sur la peau irradiée, l'interdiction de toilette à l'eau de la zone irradiée ou encore de l'interdiction d'utiliser un savon neutre et des crèmes hydratantes. Il faudra sensibiliser le patient sur l'hygiène corporelle, en effet, elle tient une place prépondérante dans la prise en charge des effets secondaires au niveau cutané. Le patient devra être vigilant afin de ne pas appliquer des produits inadaptés sur sa peau qui pourrait aggraver ou faire apparaître d'éventuels effets indésirables.

C'est donc aux radiothérapeutes et aux pharmaciens d'informer le patient sur les bonnes pratiques d'hygiène corporelle avant, pendant et après la radiothérapie. Une peau saine et bien préparée sera moins sujette au développement d'ESC. Dans tous les cas, le patient devra demander l'avis au radiothérapeute et consulter son dermatologue ou cancérologue dès l'arrivée des premières lésions. D'autres recommandations devront être exposées aux patients afin que ces séances de radiothérapie se déroulent le mieux possible.

Les recommandations :

- Le patient devra bannir les vêtements synthétiques serrés et leur préférer des vêtements confortables, amples et en coton. Pour les femmes, les soutiens gorges sans armatures sont à conseiller afin d'éviter l'irritation causée par la transpiration et la macération.
- L'arrêt du tabac s'avère nécessaire, en effet le tabagisme peut retarder la cicatrisation.
- Eviter l'application de parfum et d'alcool.
- Eviter le rasage de la zone irradiée. En cas de nécessité de rasage privilégier le rasoir électrique plutôt que le rasoir à main mécanique.
- Ne pas frotter, gratter ou appliquer de sparadrap sur les zones irradiées.

Un traitement topique par émollient est recommandé sur la zone irradiée mais à distance de la séance. Par précaution un intervalle de 4 heures avant et après est conseillé. L'émollient doit répondre aux critères cités précédemment, (

1.1.3.2 Les soins hydratants). L'application doit être réalisée de manière délicate par tapotement, deux fois par jour. (93)

- Contrairement à ce qui est encore préconisé dans certains centres, le patient doit avoir des soins d'hygiène adaptés et quotidiens de la zone irradiée, en évitant les bains chauds et en privilégiant des douches à l'eau tiède et courtes avec des savons adaptés sans savon et sans parfum, (1.1.3.1 Les produits d'hygiène corporelle). Ce nettoyage à l'eau tiède et au savon doux permet d'empêcher l'accumulation de produit sur la peau, qui pourrait majorer les réactions cutanées par « effet bolus ». (132) (133)

Une étude randomisée menée par Roy et al. en 2000, chez des patientes atteintes de cancer du sein montrait une moindre proportion de toxicité cutanée de grade 2 dans le groupe effectuant un lavage à l'eau tiède et savon : 34% *versus* 57% dans le groupe sans lavage. Ces résultats restent peu significatifs vis-à-vis du peu de patients inclus mais n'indiquent cependant aucun effet délétère et sont plutôt encourageants.(134)

- Protection vis-à-vis des UVB et UVA : protection vestimentaire associée à un photoprotecteur externe avec une couverture élargie UVA et UVB, d'indice élevé 50+, de préférence sans parfum, en applications répétées toutes les deux heures.
- L'utilisation d'un déodorant qui soit non métallique ou contenant de l'aluminium ne semble pas majorer le risque de toxicité cutanée. Les parfums en revanche sont à éviter. (93)(67)(132)

Ces mesures préventives doivent être poursuivies au moins quatre semaines après la fin de la radiothérapie.

Place des principes actifs topiques anti-inflammatoires, cicatrisants et anti-oxydants en situation préventive.

Différentes études ont tenté d'évaluer l'efficacité des substances radioprotectrices. Cependant aucune étude n'a réellement montré une efficacité et certaines ont abouti à des résultats négatifs, hormis l'étude de Pommier et al. concernant le *Calendula officinalis*. Les principaux résultats de ces études sont présentés ci-dessous.

- Trolamine - Biafine® et lipiderm

La trolamine - Biafine® est utilisée de manière empirique. Cependant, son efficacité n'a pas été démontrée. L'application de Biafine sur les tissus cutanés entraînerait des effets anti-inflammatoires. En effet, elle agit sur les interleukines qui jouent un rôle dans l'initiation et la propagation de la réaction cutanée induite. **Le lipiderm®**, lui, possède une activité anti-inflammatoire par la présence de l'alpha bisabolol, une activité hydratante par la présence de beurre de karité et de glycérine et une activité apaisante par la présence d'allantoïne.(133)

Lors d'un essai prospectif randomisé, mené par Fenig et al. en 2000 a été étudié l'avantage ou non de prescrire de la Biafine® ou du Lipiderm® *versus* abstention de toute application locale en prophylaxie des radiodermites aiguës dans une population de 74 patientes traitées pour un cancer du sein. Les auteurs ont conclu qu'aucun des traitements ne conféraient une protection vis à vis des radiodermites.

De la même façon, Fisher et al, lors d'un essai randomisé de phase III incluant 172 patients ne démontrent aucun avantage à utiliser la Biafine® comme agent radioprotecteur.(123)

- Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique, est un composant de la matrice extracellulaire, il est impliqué dans le processus de cicatrisation par stimulation fibroblastique et de la fibrinoformation.

En 1997, Ligouri et al. ont observé l'effet de l'acide hyaluronique chez 152 patients traités par radiothérapie dont les localisations tumorales étaient variées. Cette étude randomisée a permis de mettre en évidence que la lalugen®, crème à base d'acide hyaluronique, diminuait l'incidence des radiodermites *versus* placebo et de plus était bien tolérée. (133) Ces résultats ont besoins d'être confirmés par des études complémentaires.

- L'aloë vera

L'Aloë vera est un cactus tropical dont on utilise le gel. L'analyse de la littérature ne permet pas d'affirmer l'intérêt de ce dernier dans la prévention des radiodermites malgré le fait que l'Aloë vera posséderait, selon certaines études, des propriétés cicatrisantes, hydratantes et anti-inflammatoires. Il aurait même été montré une augmentation de l'incidence et de l'intensité de la toxicité cutanée, lors d'une étude randomisée menée par Heggie et al, incluant 225 patientes traitées pour un cancer du sein par tumorectomie ou mastectomie. Cet essai comparait l'efficacité du gel d'Aloë vera *versus* un gel aqueux hydratant à raison de trois applications quotidiennes (135). Cependant, la plupart des essais menés restent non significatifs du fait d'un nombre faible de patients inclus et une hétérogénéité de ces derniers. Ce produit ne sera donc pas recommandé en pratique.

- Pommade au Calendula versus trolamine – Biafine®

En 2004, Pommier et al. ont comparé l'efficacité prophylactique de la pommade au calendula, provenant du Souci officinal, et celle de la Trolamine en phase III lors d'un essai randomisé mené sur 254 patientes atteintes d'un cancer du sein. Le critère principal d'évaluation était le grade 1 de radiodermite. Le traitement débuté au début de la radiothérapie et était poursuivi jusqu'à la fin de la radiothérapie à raison d'au moins deux applications par jour. Les résultats montrent que la pommade au calendula est plus efficace que la Trolamine dans la protection des radiodermes. Cette unique étude n'est pas suffisante pour recommander la pommade au calendula en standard, toutefois, **cette évaluation reste encourageante quant à la place de cette pommade en situation prophylactique.**(136)

- Actifs anti-oxydants

Les crèmes contenant des actifs anti-oxydants, notamment de la vitamine C, vitamine E ou le sucralfate n'ont jamais montré de supériorité d'efficacité à l'utilisation de crèmes hydratantes ou à l'abstention de traitement. (34)(97)

- Dermocorticoïdes

En ce qui concerne les dermocorticoïdes, ils ont été utilisés à titre préventif dans certaines études mais sans résultat probant. A noter quand même, l'étude de Shukla et al. qui a suggéré que l'utilisation préventive d'un spray à base de diproponate de béclo méthasone pourrait significativement diminuer l'incidence des réactions de type radiodermite exsudative du creux axillaire, tout en limitant le risque d'effet bolus par cette galénique.(137)

2.1.2 Prise en charge

Peu de données cliniques sont à ce jour disponibles en situation curative, car un grand nombre d'essais ne fait pas de distinction claire entre l'efficacité d'une

application préventive dès le début de la radiothérapie et celle d'une application locale à l'installation de la radiodermite.

Lors des radiodermes de **grade 1** la prescription de Trolamine - Biafine® constitue un traitement local de référence disposant d'une AMM en situation curative. Cependant la littérature ne met pas en évidence d'essai clinique de phase III qui ait montré une réelle efficacité. Toutefois l'utilisation d'émollients contenant des NMF vont permettent d'empêcher l'eau de la couche cornée de s'évaporer par un effet occlusif, ils doivent être sans parfum, sans agent irritant, sans conservateur et doivent être appliqués deux fois par jour. (67)

En cas d'inflammation douloureuse et mal tolérée au cours d'une radiodermite de **grade 1 ou 2**, des corticoïdes locaux sur une courte durée sont souvent prescrits bien qu'il n'existe pas d'étude solide confortant ce type de pratique. De plus, ils sont contre-indiqués en cas de lésions ulcérées ou surinfectées.

L'éosine, malgré l'absence d'étude démontrant un bénéfice, est largement utilisée en cas de radiodermes exsudatives de **grade 2 ou 3** pour son effet asséchant souvent au niveau des plis cutanés, notamment le creux axillaire ou le sillon sous-mammaire. Cependant, en cas de lésion constituée, l'éosine peut retarder la cicatrisation par son effet asséchant, en effet pour assurer une bonne cicatrisation un milieu humide est nécessaire. Il sera donc nécessaire de l'arrêter en cas d'effraction cutanée. De plus, par sa couleur il peut gêner l'examen clinique cutané. D'autres lotions asséchantes seront à privilégier (ex : Cicalfate® lotion, Cytélium® lotion...)

Les pansements sont largement utilisés dans la prise en charge des radiodermes. En effet, ils permettent de contrôler les sécrétions de la blessure, la douleur, la contamination extérieure et permettent de maintenir un milieu humide favorisant la réépithélisation. En cas de grade 2, avec des plaies suintantes ou présence d'ulcérations, l'utilisation des pansements hydrogel (ex : Hydrosorb®) sont prometteurs au stade d'épithélialisation, mais les soins à base d'hydrogels sous forme de gel ou de compresses sont à éviter. Un bénéfice a également été suggéré quant à l'utilisation de pansement à l'argent par rapport aux pansements à la

sulfadiazine. En cas de grade 3 constitué après arrêt de la radiothérapie, il est possible de proposer des applications de Jelonet® et de tulle gras.

Si une infection est suspectée l'utilisation de la Flammazine® est possible. Attention cependant à l'utilisation fréquente d'Oxyplastine® pouvant dans certains cas cacher une infection et rendre le suivi difficile. En cas de surinfection bactérienne, un traitement antibiotique local/ et ou général pourra être prescrit par le médecin traitant.

En cas de manifestations tardives, grade 4, les télangiectasies peuvent être traitées par laser colorant pulsé ou électroagulation. En présence de fibrose, de nombreux produits ont été testés, sans résultats convaincants. Les études les plus intéressantes ont concerné la superoxyde dismutase (SOD), utilisée par voie locale ou par voie intra-musculaire (IM). D'autre part, l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare a montré un effet sur la douleur, l'érythème et l'oedème, mais pas sur les télangiectasies et sur la fibrose. En cas de nécrose, un parage chirurgical est nécessaire.(93)(133)(97)

En conclusion, la prévention des radiodermites reste problématique. En effet, une hygiène corporelle adéquate ne suffit pas à prévenir ces manifestations et aucun essai clinique n'a pu clairement identifier un topique local radioprotecteur de référence. Toutefois, la supériorité de la pommade au Calendula a été établie sur la Trolamine en phase III randomisée, mais il n'est pas évident à partir de cette donnée unique de recommander la pommade au calendula comme standard. Toutefois, cette étude permet d'affirmer que cette dernière devrait être préférée à la Trolamine - Biafine® en cas de prescription d'un traitement préventif. L'utilisation de l'acide hyaluronique et des dermocorticoïdes pourrait s'avérer prometteuse en situation prophylactique mais aussi en situation curative. L'utilisation de pansement à l'argent a également donné des résultats prometteurs en situation curative. Toutefois, ces utilisations sont à confirmer par des études supplémentaires. Les données sont donc nombreuses quant aux soins cutanés à prodiguer durant la radiothérapie en prophylaxie ou en curatif, mais sont parfois contradictoires, ce qui rend la prise en charge complexe. En l'absence de bénéfice clairement démontré, il peut s'avérer légitime de recommander la prudence quant à l'intérêt de certains topiques locaux. Le pharmacien officinal, devra donc insister sur les règles de prévention afin de

prévenir du mieux que possible l'apparition des radiodermites. La suite de la prise en charge devra être convenue avec l'oncologue ou le radiothérapeute.

2.2. Le syndrome main-pied

2.2.1 Prévention

Il faudra informer les patients des prodromes : notamment la paresthésie et les fourmillements afin de limiter l'anxiété liée à leur apparition et de prévenir rapidement les équipes de soins.

Les recommandations :

- Un rendez vous préalable chez le podologue afin d'enlever les zones hyperkératosiques sera nécessaire (surtout en cas de thérapies ciblées).
- Eviter les marches prolongées, porter des chaussures adaptées larges, sans talon, absorbant les chocs, préférer les chaussettes en coton.
- Eviter les bains chauds, privilégier les douches à l'eau tiède et courtes.
- Se laver avec un produit d'hygiène adapté, sans savon et sans parfum.
- Eviter les produits contenant de l'alcool et du parfum.
- Se sécher correctement les pieds et les mains en tamponnant, sans frotter.
- Appliquer un émollient une fois par jour au minimum, après la douche.
- Porter des semelles en mousse ou gel pour un effet antalgique et un meilleur équilibre orthopédique.
- Porter des gants en coton pour les activités de la vie quotidienne (jardinage, cuisine) et des gants en latex pour la vaisselle.
- Eviter l'exposition au soleil.
- Faire des bains d'eau froide pour les mains et les pieds plusieurs fois par jour, ou appliquer de la glace sur les extrémités.
- Laisser les pieds à l'air libre le plus souvent possible.(37)(93)(138)(107)

2.2.2 Prise en charge

En cas de syndrome main pied avéré, il sera essentiel de rappeler au patient de

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

En plus de l'utilisation de produits lavants adaptés et d'émollients, un traitement topique contenant 10% à 30% d'urée ou 2% à 6% d'acide salicylique pourra être mis en place en cas d'hyperkératose (1.1.3.3 Les kératolytiques). Toutefois, l'utilisation de crèmes kératolytiques devra être réalisée sous surveillance médicale.

Des crèmes réparatrices à base de zinc et de cuivre peuvent également être conseillées en cas de fissures (1.1.3.4. Les crèmes réparatrices).

Pour finir en ce qui concerne la dermo-cosmétique, l'utilisation de gants et de chaussons de la gamme Même, (2.1.3.8 Autres cosmétiques), permettrait d'améliorer le confort en prévention et lors d'un grade 1.

En ce qui concerne les prescriptions médicales, le médecin pourra en cas d'inflammation prescrire un traitement topique par dermocorticoïdes très forts, parfois en occlusif. De plus, des applications d'anesthésiques locaux et la prise d'antalgiques par voie orale pourront être recommandées et prescrits par le médecin. Un accompagnement par un podologue sera très souvent utile voire nécessaire, notamment pour traiter de façon préventive les zones de contact plantaire et limiter ainsi les inflammations secondaires localisées sur ces zones. (93)(138)(139)

Le pharmacien devra contrôler les prescriptions afin de s'assurer de l'absence de contre-indication, de plus il devra rappeler les règles d'application des dermocorticoïdes : application avec la règle de la phalangette (l'unité phalangette correspond à la quantité de crème déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cette quantité ainsi délivrée permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface des 2 mains d'un adulte). De plus l'application des dermocorticoïdes est à réaliser sur peau propre et sèche, en massant légèrement jusqu'à absorption complète. Il est important de rappeler au patient qu'en cas d'utilisation de dermocorticoïdes il ne faudra pas s'exposer au soleil.

2.3 Éruption acnéiforme

2.3.1 Prévention

Il faut tout d'abord mesurer l'impact que cette toxicité a dans la vie quotidienne. En effet, le retentissement n'est pas forcément proportionnel à l'importance objectivement constatée des lésions. On peut également rassurer le patient et son entourage du fait qu'il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse, infectieuse, ou d'une allergie au traitement. (93)

Les recommandations :

- Ne pas manipuler les boutons.
- Ne pas faire de gommage, afin d'éviter d'irriter davantage la peau, ne pas utiliser de produits parfumés et tout produit kératolytique étant donné l'absence de lésions rétentionnelles (lésions caractéristiques de l'acné dues à l'accumulation de sébum formant des comédons et des microkystes).
- Utiliser des produits d'hygiène doux sans savon proche du pH physiologique pH = 5, sans parfum, sans alcool, ni extrait de fruit ou de plantes. Se laver avec les mains, plutôt qu'un gant de toilette. Pour s'essuyer utiliser une serviette douce. Il est important de ne pas frotter la peau lors de l'essuyage mais de la tamponner.
- L'utilisation d'une crème émolliente pour peaux intolérantes non comédogène une à deux fois par jour est recommandée.
- Eviter les expositions solaires prolongées et protéger la peau du soleil par des tenues vestimentaires amples, claires et couvrantes. Le port de chapeau et de lunette de soleil est également indispensable ainsi qu'une protection solaire SPF50+.(93)(107)

2.3.2 Prise en charge

Le rôle du pharmacien sera d'insister sur l'importance de continuer les règles d'hygiène. En cas de lésions inflammatoires, une crème réparatrice à base de cuivre et zinc afin d'éviter la prolifération bactérienne pourra être proposée.

La prise en charge, elle, se fera par le dermatologue ou l'oncologue, de nombreux produits pour l'acné pourront être utilisés :

- Antibiotiques locaux : érythromycine, clindamycine, métronidazole topique. On préfère les crèmes aux lotions alcooliques ou gels pouvant aggraver la xérose engendrée par les traitements anticancéreux. (140)
- Antibiotiques par voie orale : doxycycline ou lymécycline.
- Rétinoïdes. Cependant, les effets indésirables entraînés par les rétinoïdes tels que la xérose peuvent être néfaste et amplifier celle secondaire aux traitements anticancéreux.
- Dermocorticoïdes. Sur le visage on privilégiera des dermocorticoïdes à action faible à modérée (Hydrocortisone, Tridesonit®, Locapred®). L'application de ces derniers est à réaliser tous les jours, une à deux fois par jour. La forme crème est préférée aux lotions qui peuvent être asséchantes.

L'éruption acnéiforme reflète l'efficacité du traitement et diminue avec le temps. Il ne faudra donc pas arrêter le traitement. Cependant, une concession posologique voire un arrêt du traitement est nécessaire devant l'importance des lésions et ou l'impact que ces dernières ont sur le patient.(93)(139)

Le pharmacien devra vérifier systématiquement les prescriptions et ainsi vérifier l'absence de contre-indication, telle que la co-prescription de tétracyclines (doxycycline ou lymécycline) avec des rétinoïdes pouvant entraîner une hypertension intra-crânienne. De plus, la forme des médicaments prescrits est importante, en effet les lotions seront à éviter. D'autre part, il devra une nouvelle fois insister sur l'éviction solaire car les corticoïdes sont photosensibilisants, et l'exposition solaire pourrait engendrer des hyperpigmentations. Pour finir, le pharmacien pourra rassurer le patient quant à l'utilisation d'un maquillage médical, en utilisant des produits adaptés aux peaux sensibles.(107)(115)

2.4 Xérose

2.4.1 Prévention

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

Les recommandations :

- Eviter les passages fréquents d'une atmosphère chaude à froide ou inversement.
- Eviter les atmosphères surchauffées en hiver et très sèches avec les climatiseurs en été.
- Eviter les bains chauds prolongés, préférer une douche rapide à l'eau tiède, en effet, un bain ou une douche trop longue détériore la barrière épidermique et altère le film hydrolipidique.
- Utiliser des produits d'hygiène sans savon et sans parfum pour la douche.
- Ne pas frotter la peau après la douche mais la tamponner délicatement avec une serviette douce.
- Nécessité de recourir à une hydratation adéquate à l'aide d'émollients, deux fois par jour. Les émollients sont à appliquer du bout des doigts (visage, cou, contour de l'œil, corps). Attention à ne pas oublier l'hydratation des lèvres.
- Il est également possible d'utiliser des compresses d'eau thermale sur les paupières afin de soulager la sécheresse et le tiraillement.
- Des masques hydratants sans parfum et sans produit irritant peuvent être utilisés 1 à 3/semaine.
- En cas de sécheresse au niveau des yeux, l'utilisation de larmes artificielles est possible.
- En cas de sécheresse vaginale, il est recommandé d'utiliser un gel lavant adapté sans savon sans parfum, ainsi qu'un lubrifiant.
- En cas de sécheresse buccale, les sprays buccaux type Artisial®, Aequasial® peuvent être requis.
- Eviter les ongles trop longs.
- Porter des gants lors des travaux manuels (jardinage, bricolage) ou en milieu humide, par exemple quand on fait la vaisselle ou le ménage.

- Eviter le contact des mains avec des produits agressifs (produits ménagers).
 - Eviter le port de chaussettes en matière synthétique et de chaussures inconfortables. Idéalement porter des vêtements amples en coton et légers.
- (93)(67)

2.4.2 Prise en charge

Le traitement, comme la prévention, repose sur l'utilisation d'émollients, ils vont ainsi permettre de maintenir la teneur en eau dans le stratum corneum, de limiter la perte insensible en eau, de restaurer le taux de NMF et/ou le ciment intercornéocytaire.

Des actifs kératolytiques peu agressifs comme l'urée < 15% et le lactate d'ammonium peuvent être parfois associés.

Une xérose de grade 2 ou 3 nécessite une consultation chez le spécialiste.

En cas d'inflammation, il appartient aux dermatologues, à l'oncologue ou au médecin traitant de prescrire des dermocorticoïdes et des antibiotiques sur une courte durée.(93)(67)(110)

Particularités des fissures : Il n'y a pas de traitement référent et ce dernier varie en fonction des équipes oncologiques. Il faut traiter ou prévenir les facteurs étiologiques, comme les traumatismes ou une hyperkératose associée.

- Dans la fissure : vaseline officinale le soir sous pansement ou crème réparatrice.
- Des pansements occlusifs hydrocolloïdes peuvent également s'avérer utile.
- En cas de fissure talonnière, il sera nécessaire de consulter un podologue.
- Le médecin peut prescrire des préparations magistrales à base de propylène glycol à 50%, d'acide salicylique à 10% ou d'urée à 30 ou 50%. Il faudra éviter de les appliquer au fond des crevasses notamment car cela pourrait entraîner des douleurs.

Certains recommandent l'utilisation de dermocorticoïdes à activité très forte (Dermoval®, Diprolene®). Le cyanoacrylate liquide, quant à lui, est probablement le traitement le plus efficace notamment sur les douleurs, il va agir comme une colle cutanée. On retrouve notamment les dispositifs suivant : Dermabond®, Liquiband®, Leukosan® qui seront à mettre directement dans la fissure. (93)(141)

2.5 Photosensibilité

2.5.1 Prévention

La gestion de la photosensibilisation induite par les anticancéreux se définit essentiellement par des mesures préventives. La survenue d'un épisode vrai de phototoxicité n'est pas forcément prévisible mais doit être systématiquement évoquée devant toute éruption d'apparence photodistribuée.

Il sera indispensable de se protéger des rayonnements UV. Le patient devra donc être encouragé à utiliser une crème solaire SPF 50+ protégeant des UVB mais aussi des UVA. Cette crème sera à utiliser par tout temps, en cas d'exposition directe et indirecte (à travers les vitres notamment). Le respect du mode d'emploi de la crème est primordial, en effet, elle sera à appliquer 15 minutes avant de sortir, de manière uniforme et en quantité suffisante sur toutes les parties découvertes. Son application sera à renouveler fréquemment si l'exposition persiste, surtout en cas de transpiration excessive, généralement une application toutes les deux heures est conseillée. Les lèvres, le contour des yeux et le nez ne doivent pas être oubliés, les formes sticks sont intéressantes pour ces zones.

La composition des produits solaires et des cosmétiques pouvant contenir des substances sensibilisantes sera à étudier : parfum et certains filtres chimiques utilisés dans les produits solaires tels que l'acide para-amino-benzoïque, les cinnamates ou encore l'oxybenzone (1.1.3.5. Les produits de protection solaires PPS). Par mesure de précaution on évitera les produits contenant ce type de substance.

Le pharmacien devra également conseiller quelques changements sur le mode de vie des patients en leur suggérant au maximum de limiter son temps à l'extérieur lorsque le soleil est au zénith, entre 11h et 16h, même en cas d'application de produits solaires. Il faudra conseiller également de porter des vêtements amples, longs, des lunettes protégeant des rayons UV ainsi qu'un chapeau. (106)(75)

En cas de traitement par vémurafenib, vandétanib ou fluorouracile, l'éducation solaire sera systématiquement réalisée par le médecin et le pharmacien.

Le pharmacien d'officine devra faire attention à ce que le patient n'associe pas d'autres médicaments photosensibilisants, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens en usage cutané, les corticoïdes par voie cutanée, certains antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones) ou encore les diurétiques thiazidiques.

2.5.2 Prise en charge

Bien que la prévention reste le meilleur moyen d'éviter une photosensibilisation, il existe quand même des traitements permettant d'atténuer et soulager les symptômes. Lors d'une réaction de photosensibilisation, le premier réflexe à avoir est l'éviction de la substance photosensibilisante, or dans le cas présent, le traitement anticancéreux doit être poursuivi, si cela est possible, dans l'intérêt du malade. Il faut cependant systématiquement rechercher des signes de gravité comme l'étendue des lésions ou la survenue de décollement bulleux, dans ce cas une diminution de la dose voire un arrêt du traitement est alors nécessaire. Toutefois, le plus souvent une prise en charge locale par dermocorticoïdes est suffisante et adaptée afin de soulager l'inflammation associée à des mesures d'éviction solaire. (84)(142)

2.6 Lésions hyperkératosiques

2.6.1 Prévention

Il n'existe pas de prophylaxie médicamenteuse ou de règles hygiéno-diététiques à proprement parler pour les lésions hyperkératosiques. Cependant, lors de la prescription de traitement pouvant entraîner ce type de lésions il sera nécessaire que le pharmacien informe le patient sur la possible survenue de lésions hyperkératosiques. Il devra notamment assurer une surveillance accrue de sa peau afin de reconnaître le plus précocement possible les signes cliniques. En effet, une reconnaissance précoce de ce type de lésions permettra un diagnostic, une prise en charge rapide et adaptée, et ainsi limiter les graves complications que sont par exemple les carcinomes.

Lors de l'évocation de lésions squameuses, crouteuses, hyperkératosiques ou encore kystiques, le pharmacien devra diriger son patient vers un dermatologue afin d'identifier les lésions, souvent à l'aide d'une biopsie.(93)

2.6.2 Prise en charge

Pour les papillomes cutanés d'aspect verruqueux, le traitement repose sur l'exérèse médicale afin de procéder à une analyse histologique. Leur aspect peut être

trompeur et correspondre à des carcinomes débutants. Lorsque que ces papillomes ont un aspect bénin il est possible de les traiter par cryothérapie à l'azote liquide. En cas de lésions diffuses, un traitement plus étendu peut être discuté, par exemple par fluorouracile en topique.

Les traitements des autres éruptions cutanées bénignes se dirigent le plus souvent vers l'application de topique. En cas de kératose pilaire induite, il sera nécessaire d'appliquer des émoullients en topique au long cours, associés ou non à des actifs kératolytiques à base d'acide salicylique à 2% ou d'urée à une concentration comprise entre 10 et 30%.

Les lésions kystiques induites sont souvent non traitées et régressent à l'arrêt du traitement. Pour une question d'esthétisme, un traitement local par rétinoïdes ou adapalène peut être proposé.

En cas de kératoacanthomes et carcinomes épidermoïdes une surveillance dermatologique mensuelle des patients traités par les inhibiteurs de BRAF est nécessaire. La recherche de carcinomes épidermoïdes viscéraux et muqueux, notamment ORL, doit être systématiquement associée. La prise en charge se fait essentiellement par chirurgie avec exérèse de la lésion incluant des marges de sécurité adaptées. Un traitement par photothérapie dynamique ou par rétinoïdes per os peut être parfois envisagé. En cas de lésions multiples, une concession posologique voire un arrêt du traitement peut être discuté avec l'équipe pluridisciplinaire. (47)(93)(143)

Aucune fiche conseil ne sera réalisée sur cet effet, en effet la prise en charge repose seulement sur une prise en charge médicale par un spécialiste.

2.7 Troubles de la pigmentation

Si elles ne nécessitent généralement pas de modifications thérapeutiques, ces lésions peuvent être affichantes et avoir un impact esthétique et psychologique très important sur les patients. Ainsi, il faudra informer le patient sur ce type d'effet et les rassurer sur le caractère réversible fréquent de ces lésions. La prophylaxie des

troubles de la pigmentation va reposer essentiellement sur des mesures de photoprotection strictes, il faudra également éviter les microtraumatismes locaux.

Le laser pourra certaines fois être proposé dans la prise en charge de ces troubles.
(53)(93)

La prophylaxie reposant seulement sur des mesures de photoprotection, cet effet ne sera pas repris lors des fiches conseils.

2.8 Mucites

Les mucites peuvent être à l'origine d'un arrêt, d'une diminution du traitement anticancéreux ou d'une mauvaise observance chez les patients, et donc avoir un impact direct sur le pronostic vital. C'est pourquoi il est très important que le médecin prescripteur mette en place une prophylaxie dès la première prescription. Le pharmacien aura pour rôle d'insister sur l'importance de la prévention et aura également un rôle de conseil dans le choix des dispositifs adaptés. Cette prophylaxie a pour objectif de limiter l'apparition des mucites, le cas échéant de limiter leurs conséquences. En cas d'apparition de la pathologie, des traitements curatifs seront mis en place afin de freiner l'évolution et de réduire les symptômes. Le pharmacien devra aider à repérer les signes d'apparition de la mucite afin de diriger le patient chez son médecin généraliste ou chez son médecin spécialiste afin de mettre en place une prise en charge plus spécifique.

Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif standardisé, cependant, des mesures d'hygiène bucco-dentaires rigoureuses doivent être mises en place et être renseignées aux patients avant le début du traitement.

2.8.1 Prévention

L'annonce du diagnostic du cancer et la prise de traitement lourd représente souvent une période difficile pour les patients. Souvent, ils revoient leurs priorités et changent leur routine, incluant une diminution des soins buccaux-dentaires et hygiéno-diététiques. Il est fréquent que les patients diminuent la fréquence du brossage de dent par manque de temps ou d'énergie. Ces comportements peuvent contribuer au

développement des mucites, il est donc très important de sensibiliser le patient sur l'importance de la prévention comprenant un bilan bucco dentaire, les règles hygiéno-diététiques et les soins bucco-dentaires.(144)

Bilan bucco-dentaire :

- Avant toute chose, il faudra que le patient prenne rendez-vous chez le dentiste avant de commencer le traitement, afin de remettre en état la cavité buccale avec éradication des foyers bucco-dentaires (144)(93)
- Une évaluation en routine des soins buccaux-dentaires est indispensable, afin de vérifier l'état buccal du patient, des symptômes rattachés tant physique (alimentation, perturbation de la salivation, dysphonie) que psychique (perturbation de l'image corporelle, repli sur soi) à l'aide d'instrument validé. On retrouve notamment, la grille OAG, Oral Assessment Guide, permettant d'évaluer l'état de la bouche. (Annexes). (145)

Hygiène bucco-dentaire :

- Brossage minutieux et doux avec une pâte gingivale fluorée, de la gencive vers les dents, pendant au moins trois minutes, trois fois par jour avec une brosse à dent souple 7 à 15/100ème, à changer tous les mois. Il convient de mouiller la brosse à dent avant l'utilisation. Il faudra veiller à bien nettoyer toutes les faces dentaires.
- Nettoyage inter dentaire avec des brossettes ou du fil dentaire. Si les gencives sont hémorragiques utiliser des bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée à 3%.
- Réaliser des bains de bouche avec du sérum physiologique ou du bicarbonate de sodium 6 à 8/jour sous forme de gargarisme, le garder en bouche 30 à 60 secondes avant de recracher. Les bains de bouche se font à distance des repas et les flacons sont à changer toutes les 48h.
- Il est important de laver les appareils et prothèses dentaires après chaque repas.
- Certains dispositifs pouvant favoriser le développement des mucites sont à éviter. On retrouve notamment, la brosse à dent électrique, les cures dents, les dentifrices mentholés, les bains de bouche contenant de l'alcool et les bains de bouche contenant un antiseptique ou un antifongique en l'absence

d'indication spécifique.

Conseils hygiéno-diététiques :

Il est important de maintenir une hydratation de la bouche adéquate et d'avoir une alimentation adaptée afin de limiter le développement des mucites. La bonne hydratation buccale et les règles concernant l'alimentation reposent sur des mesures simples à expliquer aux patients.

- Boire 1 litre à 1,5 litre d'eau par jour, privilégier une eau riche en bicarbonate (eaux gazeuses).
- Stimuler la production de salive à l'aide de gomme à mâcher, d'eau gélifiée ou de glaçons afin de maintenir la salivation.
- Humidification de la bouche avec un substitut salivaire : Artisial® 6 à 8/jour, Aequasial® 4 à 6/jour, ou encore Bioextra® à appliquer au coucher sur les gencives et/ou les prothèses dentaires.
- Prendre des repas légers et fréquents
- Préférer les aliments liquides ou mixés, froids ou à température ambiante
- Eviter les aliments trop chauds, durs ou croquants (chips, noisette, biscotte, pain), acides (agrumes, tomate, fraise, vinaigre, moutarde) ou trop épicés et les aliments favorisant l'apparition d'aphtes (noix, gruyère).
- Eviter l'alcool et le tabac (93)(145)(146)

Il est possible de faire de la cryothérapie chez les patients recevant un bolus de 5 - FU ou de melphalan. Il s'agit de sucer un glaçon pendant les perfusions de chimiothérapie, en effet le froid va exercer un effet vasoconstricteur, une diminution de la circulation sanguine dans la bouche, ce qui limite l'exposition des muqueuses et de la bouche aux médicaments au moment où les concentrations seront les plus élevées.

Une étude randomisée a été menée par Libelly et al, chez des patients atteints de myélome multiple traités par melphalan. Elle compare l'administration de glaçon durant 6H30, débutant 30 minutes avant l'administration intraveineuse de melphalan, à la prise de bains de bouche au sérum physiologique, toutes les 30 minutes à température ambiante. L'incidence de grade 3 et 4, l'utilisation d'antalgiques et la nécessité de réaliser une nutrition parentérale ont été nettement diminuées dans le

groupe participant à la cryothérapie. (147)

Toutefois, il faudra systématiquement en discuter avec le médecin avant d'y recourir.

2.8 2 Prise en charge

De par son impact alimentaire (trouble à la déglutition) et social (gêne à la communication) sa prise en charge sera primordiale et il faudra prévenir le médecin rapidement afin de limiter les complications. La prise en charge repose sur la poursuite des mesures hygiéno-diététiques et bucco-dentaires avec l'utilisation de bains de bouche ainsi que sur la prise en charge de la douleur.

Les mesures préventives, les soins buccaux dentaires ainsi que les mesures hygiéno-diététiques doivent être poursuivis, il faudra donc rappeler l'importance aux patients de les continuer.

- Bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% pur, 8 à 10/jour. Les bains de bouche à base de chlorexidine sont déconseillés, et les associations type « potion de schwarzenberg » ne sont pas indiquées.(138)
- Mesures d'humidification de la cavité buccale à continuer.
- Les mesures diététiques doivent être poursuivies avec une alimentation mixée, froide ou à température ambiante en évitant les aliments cités précédemment. Il peut être conseillé de prendre un antalgique 30 minutes avant chaque repas.

L'évaluation et la prise en charge de la douleur sont cruciales, tout comme le dépistage d'une dénutrition associée. Le pharmacien devra donc interroger son patient sur son alimentation : ce qu'il mange, en quelle quantité et sa perte de poids éventuelle. En fonction des réponses il pourra lui proposer des compléments nutritionnels oraux (CNO), avec choix du goût et de la texture (type fortimel, clinutren, renutryl..). Il devra également évaluer la douleur du patient afin de le diriger vers le médecin généraliste ou le spécialiste afin de mettre en place un traitement antalgique.

Dans un premier temps, le médecin pourra prescrire l'utilisation d'un corticoïde (Prednisolone) en bain de bouche afin de calmer l'inflammation locale et de diminuer la douleur. Il faudra cependant bien surveiller la cavité buccale pour éviter le risque

de surinfection. Il est également possible d'utiliser un anesthésique en gel oral. Il faudra rappeler au patient que les anesthésiques s'utilisent à distance des repas afin d'éviter le risque de fausse route. De plus, le recours aux antalgiques de palier 1 à 3, en fonction de la douleur pourra s'avérer utile.

Dans certains cas, il sera nécessaire d'arrêter l'alimentation par voie orale, et de privilégier une alimentation parentérale ou par gastrostomie, notamment dans les cancers ORL. (93)(146)

En cas de surinfection fongique sera prescrit par le médecin des antifongiques, mais ils ne seront jamais initiés à titre préventif. Cela reste peu fréquent. Bien qu'utilisé de manière empirique, aucun mélange ne devra être fait. En effet, au contact du bicarbonate de sodium à 1,4% la Mycostatine®, comme la Fungizone®, perdent leur efficacité sur certaines levure du genre *Candida*, notamment *C. albicans* et *C. krusei*. Au vu de l'activité plus importante de la Mycostatine® sur les différents *Candida* par rapport à la Fungizone® on l'utilisera en première intention et pure. En cas d'intolérance au bicarbonate de sodium, il pourra être prescrit des bains de bouche associant Mycostatine® et eau stérile ou Fungizone® et eau stérile même si leur efficacité reste plus modeste. Il faudra le réaliser 3 à 4/jour et l'avaler car la candidose n'est pas strictement localisée à la cavité buccale. (148)

Attention toutefois, les antifongiques azolés sont des inhibiteurs du cytochrome 3A4, leur utilisation pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des thérapies ciblées et donc de leurs effets indésirables, notamment les mucites. Le pharmacien devra donc systématiquement vérifier la présence d'éventuelles contre-indications.(138)

En cas d'infection virale des antiviraux pourront être prescrits, il s'agit le plus souvent du virus de l'herpès. Et pour finir, des antibiotiques peuvent également être prescrits, essentiellement pour combattre les infections aux staphylocoques au niveau des commissures des lèvres, on utilisera alors de façon fréquente la Fucidine® – acide fusidique.(93)

La gamme dermatologique Evaux a développé une gamme pour les patients sous traitement anticancéreux. On retrouve notamment au sein de cette gamme Evomucy® spray buccal à appliquer 3 à 6/jour, 30 minutes avant ou 30 minutes après les repas, en cas d'ulcérations. Il existe également Evomucy® bain de bouche à utiliser 30 minutes après chaque repas dans une optique préventive cette fois-ci.

D'après une étude menée par le laboratoire sur 26 patientes traitées par chimiothérapie, le bain de bouche serait très bien toléré et permettrait de limiter les sensations de brûlures. Ces résultats ne sont cependant pas représentatifs car il n'y a pas de bras contrôle et le nombre de personnes inclus reste relativement faible. (140)

Pour conclure, la toxicité limite la dose, c'est pourquoi la prévention et la prise en charge sont des soins de support fondamentaux. En cas de toxicité trop importante, le médecin pourra donc décider de diminuer la dose voire d'arrêter le traitement. Même après l'arrêt du traitement, il faudra continuer la surveillance et les soins bucco-dentaires.

2.9 Alopecie

L'alopécie est un événement marquant et particulièrement redouté par les patientes. Elle entraîne une dégradation de l'image corporelle, elle stigmatise le patient dans la maladie cancéreuse, elle porte atteinte à la féminité et elle est exposée au regard des autres. Son impact psychologique est donc majeur.

2.9.1 Prévention

Il faut informer et conseiller les patient(e)s avant le début du traitement.

Il est recommandé de couper ses cheveux plus courts avant la chimiothérapie et de prendre conseil sur les prothèses capillaires, afin d'amortir l'aspect très traumatisant de la chute. Il faudra également limiter les facteurs externes irritants en évitant les agressions chimiques du cuir chevelu (par exemple les permanentes, les décolorations ou teintures à base d'ammoniaque), les agressions mécaniques (sèche cheveux chauds, brushings, lissage et brossage énergique) et en évitant de les laver trop souvent et de les frotter avec une serviette. (93)(150)

Il sera également conseillé de se laver les cheveux la veille de la chimiothérapie et d'éviter de se les laver les jours suivants cette dernière, en moyenne, il faudrait attendre 3 à 8 jours. Il faudra privilégier l'utilisation d'un shampoing doux, en évitant ceux pour bébé qui ne sont pas adaptés car ils graissent les cheveux. L'utilisation d'une brosse douce sera nécessaire afin de ne pas agresser le cuir chevelu.

En prévention, outre les mesures présentées ci-dessus, il existe une autre méthode : les casques réfrigérants. Les systèmes de refroidissement sont des techniques contraignantes, les études divergent quant au niveau d'efficacité de cette méthode, et leur utilisation est pays-dépendant. Le principe est de poser un casque réfrigérant sur le cuir chevelu, ce casque est soit relié à un système qui produit du froid en continu, soit il est mis au congélateur à -70°C et dans ce cas il doit être changé toutes les 20 à 40 minutes. Le casque réfrigérant provoque une vasoconstriction et ainsi réduit l'afflux de sang au niveau du cuir chevelu et donc diminue le passage du produit anticancéreux au niveau du cuir chevelu. La température du cuir chevelu doit être de 22 à 24°C au moins, pour atteindre cette température le casque doit être placé 20 à 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. Il est à appliquer sur cheveux mouillés et courts. Cependant, cette méthode est parfois difficile à supporter par les patients, en effet, même si le port du casque ne présente à priori pas d'effets indésirables majeurs, il a été rapporté des céphalées, des sensations inconfortables et des cas de claustrophobie. De plus, il existe des contre-indications à l'utilisation de ce casque, notamment en cas de tumeurs hématologiques ayant une forte incidence à se métastaser au niveau du cuir chevelu (leucémie, lymphome) et en cas de tumeurs métastatiques au niveau du cuir chevelu. En cas d'hypersensibilité au froid l'utilisation du casque sera également contre-indiquée. Le patient devra être informé de l'existence de ces casques afin qu'il puisse en parler avec son oncologue. (61)(151)

2.9.2 Prise en charge

Le seul traitement ayant démontré un intérêt est le Minoxidil® à 2%, il ne stoppe pas la chute des cheveux mais permet d'accélérer la repousse. (93)(152) De plus un accompagnement esthétique peut être proposé à l'aide de maquillage thérapeutique des sourcils afin d'améliorer l'image que la personne a d'elle-même.

Plusieurs accessoires peuvent également être utilisés afin de camoufler la perte de cheveux. Ainsi, il peut être proposé d'utiliser un foulard en coton, un turban en coton ou une perruque, également appelée prothèse capillaire. Il est conseillé de se renseigner sur la prothèse capillaire avant la perte de cheveux, en effet, la fatigue se développant durant le traitement pourrait freiner le courage de faire ce type de

démarche une fois le traitement débuté. Cela permettra également de choisir une prothèse capillaire proche de son aspect habituel.

Il est à noter que les prothèses capillaires peuvent être remboursées par la sécurité sociale depuis le 7 août 2006 à hauteur de 125 euros par an, pour cela il faut que la déclaration d'ALD soit faite. Un complément de remboursement par le régime complémentaire peut être possible, ce remboursement sera très variable selon le type de contrat auquel on a souscrit, ainsi il faudra conseiller aux patients de se renseigner auprès de leur mutuelle avant de procéder à l'achat de la prothèse. Il faudra également se renseigner si le vendeur de prothèse permet de bénéficier de la prise en charge par la sécurité sociale et s'il applique le tiers payant. Les prothèses capillaires peuvent se trouver chez les coiffeurs, dans des boutiques spécialisées mais également en pharmacie.(152)

Le pharmacien en tant que vendeur de prothèse capillaire devra être capable de renseigner sur l'entretien de la prothèse capillaire.

- Pour les fibres synthétiques, il est possible de la nettoyer avec un shampoing pour perruque quand on le souhaite, mais une à deux fois par mois est suffisant, suivi d'un rinçage abondant. Il est également possible d'appliquer un soin (après-shampoing), cela nécessitera de la rincer à nouveau. Pour la sécher, il est conseillé de la tapoter délicatement dans une serviette éponge, en effet, la perruque ne doit pas être essorée ou pliée afin de ne pas l'abimer. Il faut ensuite la placer sur un support adéquat en évitant les têtes en polystyrènes pouvant provoquer des moisissures. Il faudra également éviter de la coiffer mouillée et de la laquer.
- Pour les prothèses en cheveux naturels il est conseillé de la déposer chez le vendeur pour un nettoyage, remise en forme.
- Il est important de nettoyer son cuir chevelu et d'appliquer une crème hydratante afin de limiter les possibles démangeaisons. (1.1.3.6 Soins du cuir chevelu)

Le port de la perruque la nuit est déconseillé et il faudra éviter de s'approcher d'une source de chaleur intense (barbecue, briquet, bougies, four..) et d'utiliser une source de chaleur pour la coiffer. De plus, il est important de rassurer le patient quant à la repousse de ses cheveux, qui ne sera pas gênée par le port de la prothèse capillaire.(153)

Si l'effluvium se prolonge sur plus de 6 à 12 mois, la recherche d'une autre cause s'avère indispensable, avant d'évoquer le diagnostic d'alopécie permanente, par une analyse biologique (thyroïde, vitamine D, fer, zinc), et par l'intermédiaire d'un trichogramme.

2.10 Toxicité unguéale

2.10.1 Prévention

Des conseils généraux doivent être prodigués aux patients avant l'introduction de la chimiothérapie ou des thérapies ciblées :

- Se couper les ongles régulièrement, pas trop courts et droits.
- Ne pas manipuler les cuticules.
- Limiter les traumatismes unguéaux, ne pas utiliser les ongles comme « outils ».
- Limiter les immersions prolongées dans l'eau ou produits ménagers, les protéger en portant des gants en plastique.
- Utiliser des gants en coton lors des activités « traumatisantes », notamment le jardinage.
- Utiliser des vernis afin de renforcer l'ongle et limiter la perte en eau de la tablette unguéale, les vernis peuvent contenir du silicium et souvent protègent des rayonnements UV afin de prévenir la photo-onycholyse.
- Eviter les durcisseurs, les dissolvants avec acétone, les manucures, les faux ongles et tous les produits pouvant être irritants (alcools, conservateurs...).
- Hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles avec un émollient contenant des phospholipides, de l'urée ou de l'acide lactique.
- Porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton aux chaussettes synthétiques.

Il sera également important d'éduquer le patient à reconnaître les signes précurseurs des complications de type onycholyse, paronychie ou granulome pyogénique.(93)(125)

En ce qui concerne les onycholyses induites par docétaxel, la mise en place de gants et de chaussons réfrigérés permettent de limiter leurs apparitions. Ces gants et chaussons sont composés d'un gel d'élastomère permettant de maintenir des températures extrêmes. Ils sont préalablement mis au congélateur à -20°C, puis ils sont placés sur le patient 15 minutes avant le début de la chimiothérapie et changés tous les 45 minutes afin de maintenir une température adéquate. Il faudra bien sûr vérifier l'absence de contre-indications telles que l'artériopathie périphérique, un syndrome de Raynaud ou une intolérance au froid (154)

2.10.2 Prise en charge

Onycholyse : en cas d'écoulement purulent associé, un traitement antiseptique devra être réalisé : bain de dakin ou d'hexomédine transcutanée directement dans le flacon pendant 5 minutes ou sous une compresse imprégnée durant 45 minutes. Le flacon sera à changer tous les 5 jours.

Un antibiotique sera ajouté par le médecin en cas d'infection, idéalement guidé par un prélèvement bactériologique. De plus, l'utilisation d'une crème à base de zinc et de cuivre peut être recommandée afin de faciliter la cicatrisation tout en évitant les infections bactériennes.

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

En cas de paronychies, l'utilisation d'antiseptique est également recommandée à base d'hexomédine transcutanée ou de dakin. Un traitement topique par dermocorticoïdes fort peut également être mis en place par le médecin traitant ou l'oncologue afin de diminuer l'inflammation et les douleurs. En cas de surinfection, la prescription d'un antibiotique s'avère nécessaire. En cas d'évolution vers un granulome, une prise en charge chirurgicale sous anesthésie locale peut être nécessaire. Elle consiste en un découpage latéral de l'ongle jusqu'à la matrice et une destruction du bourgeon charnu. Le bourgeon charnu peut également être réduit par l'application locale de nitrate d'argent ou d'azote liquide.(60)(93)

Dans tous les cas, il faudra évaluer l'impact fonctionnel et la douleur du patient afin d'assurer une prise en charge la plus adaptée possible. Cette dernière sera réalisée par les médecins uniquement, le pharmacien, lui, pourra juste insister sur les règles de prévention afin d'éviter les infections, et il pourra conseiller de faire des bains antiseptiques en cas d'apparition de complications le temps d'obtenir un rendez vous chez le médecin.

2.11 Troubles vasomoteurs

Les troubles vasomoteurs peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie et peuvent représenter un réel fardeau.

La prise en charge repose d'abord sur des règles hygiéno-diététiques et comportementales. Il faudra privilégier une alimentation froide ou tiède, éviter la nourriture épicée, la caféine, l'alcool et les atmosphères chaudes. Porter des vêtements léger, amples, utiliser un éventail..(93)

Dans tous les cas, il faudra rappeler au patient que lors d'une consultation médicale il doit tenir informer le médecin de ces traitements médicaux et antécédents. En effet, des bouffées de chaleurs chez une femme ménopausée pourraient évoquer des troubles climatériques. Le médecin pourrait décider de mettre en place un traitement substitutif hormonal, avec notamment des oestrogènes. Mais dans le contexte d'un cancer du sein, ce traitement est contre-indiqué.

La mise en place de traitement peut être discutée avec le médecin dans ce contexte. En effet, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ISRS (citalopram et paroxétine), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ISRNA (venlafaxine), ainsi que certains anticonvulsivants (prégabaline, gabapentine) ont démontré leur efficacité. Toutefois, la place des phyto-oestrogènes (contre-indiqué également en cas de cancer du sein hormono-dépendant), de la vitamine E, du millepertuis ou encore de l'acupuncture n'est pas établie, ou reste encore à définir. (155)

La médroxyprogestérone, progestatif utilisé en cas de cancer génital, a été étudiée lors d'une étude. Cette dernière a montré la plus grande efficacité de la cyprotérone et de la médroxyprogestérone par rapport à la venlafaxine pour la prise en charge

des bouffées des chaleurs chez des patients atteints d'un cancer de la prostate. Cependant, la cyprotérone pourrait interférer avec le traitement des patients. La médroxyprogestérone, quant à elle, pourrait être le traitement standard pour les bouffées de chaleur pour les hommes, sous surveillance médicale. (156)

Le pharmacien aura un rôle indispensable dans la validation de l'ordonnance, en effet il doit être à même de repérer les éventuelles interactions ou contre-indications. En effet, le citalopram, l'escitalopram et la venlafaxine ont pour effet indésirable connu un allongement de l'intervalle QT, il faudra ainsi vérifier que le traitement anticancéreux pris par le patient ne soit pas lui-même à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT, ce qui dans ce cas, contre-indiquera la prise du médicament prescrit dans le cadre des troubles vasomoteurs. De plus, les ISRS et ISRNA sont des inhibiteurs du cytochrome (CYP) 2D6, ils peuvent donc induire une diminution de la concentration du tamoxifène et donc de son efficacité car lui-même est métabolisé par le CYP 2D6.

En ce qui concerne la cosmétique, les patients atteints de troubles vasomoteurs ont une peau sensible et réactive, il sera important de privilégier des crèmes visages pour ce type de peaux, type Tolérance extrême® ou Tolériane ultra®. De plus, l'utilisation de maquillage médical sera possible, notamment l'utilisation de correcteur afin de camoufler les rougeurs.

2.12 Sécheresse vaginale

2.12.1 Prévention

La prévention et la prise en charge de la sécheresse vaginale peuvent être la plupart du temps réalisées à l'officine.

En prévention, il faudra rappeler les règles d'hygiène qui consistent en l'utilisation de soins lavant sans savon et sans agent irritant. Quotidiennement, des soins lavant doux pourront être utilisés tels que Saforelle® Soin lavant doux, ou Hydralin® quotidien.

2.12.2 Prise en charge

En cas de sécheresse vaginale avérée, il faudra rappeler les règles d'hygiène aux patientes. Le pharmacien pourra proposer des produits d'hygiène intimes très

hydratants pour la toilette quotidienne, notamment Hydralin® sécheresse, Saforelle® soin ultra hydratant. Il pourra également y être associé des gels lubrifiants à utiliser lors des rapports sexuels, Hydralin® Lubrifiant, Saforelle® lubrifiant, Monsens®, Sensilub®... Il existe également des gels vaginaux lubrifiants avec applicateur monodose, le Replens®, par exemple, à base d'acide hyaluronique va permettre une hydratation et une lubrification sur une longue durée, en effet il est à appliquer tous les 3 jours.

Les oestrogènes en topique bien que très efficaces sont à éviter chez les patientes sous anti-aromatases, car une augmentation du taux d'estradiol peut être constatée, ce qui interagit avec le mécanisme d'action des anti-aromatases. L'acide hyaluronique en ovule ou en crème avec applicateur, bien qu'un peu moins efficace sera à privilégier dans ce contexte.

En cas de sécheresse persistante, un passage sous tamoxifène peut être discuté. En effet, de par son effet agoniste partiel aux oestrogènes, la sécheresse vaginale est moins marquée. D'autre part, les oestrogènes en topique pourront être utilisés chez les patientes traitées par tamoxifène.(64)

En conclusion, le pharmacien aura une place stratégique pour accompagner les patients traités pour un cancer. En effet, lors de la délivrance du médicament, il va pouvoir lui expliquer les traitements et leurs effets indésirables, ainsi il pourra aider le patient à reconnaître les premiers signes d'apparition des ESC afin d'être pris en charge au plus vite et ainsi limiter l'impact de ces derniers. Des règles de prévention et de prise en charge devront être indiquées aux patients afin de limiter l'apparition des ESC, le cas échéant de limiter leurs conséquences et ainsi améliorer la qualité de vie. Mais il sera essentiel que le pharmacien sache reconnaître les signes de gravité afin de permettre une prise en charge rapide par le médecin, le spécialiste ou même les urgences, notamment en cas de syndrome de Lyell.

De nos jours, les patients recherchent de plus en plus à se soigner à l'aide de médecine naturelle, notamment dû au fait que les traitements anticancéreux sont des traitements lourds à prendre et qu'ils entraînent un très grand nombre d'effets indésirables, ils veulent donc se tourner vers des médecines plus « naturelles » afin

de limiter les effets secondaires, bien qu'elles n'en soient absolument pas dépourvues. C'est pour cela que dans la dernière partie seront abordés la phytothérapie, l'aromathérapie et le thermalisme.

PARTIE IV.

LES THERAPIES COMPLEMENTAIRES

Les médecines complémentaires d'après la National Center For Complementary and Integrative Health sont « toutes les pratiques et méthodes utilisées qui ne sont pas considérées comme faisant partie de la médecine conventionnelle ». Les thérapies complémentaires regroupent les préparations à base de plantes, les souches homéopathiques et les pratiques du corps et de l'esprit, notamment l'ostéopathie, la méditation, l'hypnose ou encore l'acupuncture.(157)

Les médecines complémentaires sont utilisées en complément du traitement conventionnel afin d'atténuer les effets secondaires des traitements anticancéreux et ainsi mieux le supporter. Si ces médecines peuvent soulager, elles ne peuvent en aucun cas remplacer les traitements conventionnels. Certaines peuvent avoir des effets néfastes secondaires ou interagir avec les traitements anticancéreux. Par prudence, il faudra toujours demander l'avis à un professionnel de santé avant d'en utiliser.

Dans cette dernière partie quelques études seront présentées, elles abordent l'utilisation de l'aromathérapie ou de la phytothérapie sur les ESC.

1. L'aromathérapie

L'aromathérapie provient du grec « aroma », qui signifie « odeur » et de « therapia » qui signifie soin. L'aromathérapie est « une thérapeutique utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques issus des parties aromatiques des plantes médicinales » (158)

Il existe peu d'études sur l'utilisation des huiles essentielles dans le traitement des symptômes cutanés. Ci-dessous sont présentées quelques recherches détaillant l'efficacité des huiles essentielles utilisées pour pallier aux effets indésirables des anticancéreux. Les huiles essentielles présentées sont utilisées en massage et en bain de bouche.

1.1 Avantages et inconvénients de l'aromathérapie

Les huiles essentielles sont des produits naturels. Elles possèdent de nombreuses vertus thérapeutiques et n'entraînent aucune accoutumance. Cependant, l'aromathérapie n'est pas une médecine sans danger, les HE ont des mécanismes

d'actions très variés, elles ne peuvent pas être délivrées sans connaissance approfondie. Elles ont des toxicités diverses telles que la photosensibilisation que l'on retrouvera avec les HE d'agrumes : citron (*Citrus limonum*), mandarine (*Citrus reticulata*), bergamote (*Citrus bergamis*), pamplemousse (*Citrus paradisi*), orange douce (*Citrus sinensis*) ou orange amère (*Citrus aurantium*). D'autres sont allergisantes telles que l'HE de cannelle de ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*), ou de giroflier (*Eugenia caryophyllus*). Il est à noter également que les HE de niaouli (*Melaleuca viridiflora*), sauge sclérée (*Salvia sclarea*), sauge officinale (*Salvia officinalis*) et le cyprès (*Cupressus sempervirens*) sont contre-indiqués en cas de cancer hormono-dépendant car elles possèdent une activité ostrogènes-like.(158)

De manière générale, il est délicat de conseiller de l'aromathérapie en pratique à l'officine car très peu d'études ont été menées chez les patients cancéreux. La prudence est donc de mise et il faudra toujours se référer à l'avis de l'oncologue.

1.2 Les huiles essentielles en massage

Certaines études ayant porté sur l'utilisation des huiles essentielles en massage ont mis en avant des effets bénéfiques sur l'anxiété, la dépression et également sur les symptômes physiques telle que l'alopécie ou la douleur. Dans le cadre de cette thèse, seul l'alopécie sera étudiée.

Aucune huile essentielle ne peut contrer la perte de cheveux, mais certaines huiles essentielles peuvent stimuler la repousse des cheveux à la fin du traitement de chimiothérapie.

En 1998, une étude randomisée de 7 mois menée en double aveugle a testé l'efficacité d'un mélange d'huiles essentielles sur la repousse des cheveux *versus* placebo. 86 personnes atteintes d'alopécie ont été incluses, 43 personnes ont appliqué un mélange d'huile essentielle, les 43 autres ont utilisé des huiles neutres.

La préparation utilisée lors de cette étude était composée de : 2 gouttes d'huile essentielle de thym (*Thymus vulgaris*), 3 gouttes d'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis*), 3 gouttes d'HE de lavande vraie (*Lavandula angustifolia*) et 2 gouttes d'HE de cèdre de l'atlantique (*Cedrus atlantica*) dans 23 ml d'huile végétale (3ml d'huile de jojoba et 20 ml d'huile de pépin de raisin). Ces huiles étaient appliquées en massage pendant 2 minutes sur le cuir chevelu, puis une serviette

chaude était appliquée afin d'en augmenter l'absorption. Finalement, 44% des patients dans le groupe actif ont montré une amélioration par rapport à 15% dans le groupe témoin. (159)

1.3 Les huiles essentielles en bain de bouche

En Nouvelle-Zélande, au service régional d'oncologie, une étude randomisée a été menée sur des patients ayant déclaré une mucite radio-induite suite à un traitement par radiothérapie de la zone de la face, du cou ainsi que la zone ORL. Cet essai a évalué le développement, le délai d'apparition des mucites, l'impact nutritionnel et la douleur.

Les patients étaient divisés en trois groupes : un recevant les traitements conventionnels, un autre recevant des bains de bouche d'eau stérile et le dernier recevant un bain de bouche d'huiles essentielles contenant une goutte d'HE de Manuka (*Leptospermum scoparium*) et une goutte d'HE de Kanuka (*Leptospermum ericoides*).

Ces huiles essentielles provenant de Nouvelle Zélande, sont composées de trans-calamène de la famille des sesquiterpènes, de viriflorol de la famille des sesquiterpénols et de monoterpènes (alpha-pinène, alpha-thujène..) constituants connus pour leurs effets anti-inflammatoires et antalgiques.

Les résultats ont montré que le groupe utilisant le bain de bouche aux HE avait perdu moins de poids, présentait une apparition tardive de la mucite et une diminution de la douleur par rapport aux deux autres groupes. (160)

L'aromathérapie est un domaine peu étudié en cancérologie, notamment sur les ESC, aucune étude ne permet à ce jour de recommander en pratique des HE sur ces derniers.

2. Phytothérapie

Comme pour l'aromathérapie, très peu d'études ont été menées sur la prise en charge des effets indésirables cutanés des anticancéreux par la phytothérapie. Ci-dessous sont présentées 4 plantes : l'*Aloe vera* dont le gel est retrouvé dans de nombreux cosmétiques disponibles en pharmacie, il est donc facilement accessible pour les patients. Le *Calendula officinalis* dont les études sur les radiodermites sont nombreuses, ainsi que le *Curcuma longa* et le *Sylibum marianum* qui ont été étudiés

sur le syndrome main-pied, effet indésirable très fréquent des anticancéreux. Pour finir, sera abordé le miel, connu pour ses vertus cicatrisantes et déjà utilisé dans certains Centre hospitalier Universitaire, notamment le CHU de Limoges. (161)

2.1 Avantages et inconvénients de la phytothérapie

Les plantes sont d'origine naturelle et possèdent des principes actifs puissants qui ont déjà prouvé leurs compétences dans certains domaines. Cependant, elles ne doivent pas être prises sans avis d'un professionnel de santé formé. En effet, elles présentent des contre-indications et des interactions avec la prise d'autres médicaments. La précaution est donc de mise.

Il est important de rappeler quelques contre-indications et interactions à garder en tête :

- Les femmes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant doivent éviter un certain nombre de plantes contenant des phyto-oestrogènes. On retrouve parmi ces dernières le trèfle rouge (*Trifolium pratense*), l'actée à grappes noires (*Actea racemosa* ou *Actea cimicifuga*), le soja (*Glycine max*), l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*), le houblon (*Humulus lupulus*), le fenouil (*Foeniculum vulgare*), la sauge officinale (*Salvia officinalis*). (162)(163)
- Le Ginkgo Biloba (*Ginkgo biloba*) utilisé dans le traitement des troubles de la mémoire est déconseillé lors des chimiothérapies entraînant des thrombopénies, en effet il y a un risque d'hémorragie. Il en est de même avec l'Ail (*Allium sativum*) utilisé pour prévenir les risques cardiovasculaires. (164)
- Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante utilisée dans le traitement des états dépressifs transitoires, légers à modérés. Il est à utiliser avec prudence car il interagit avec un grand nombre de médicaments. Ce phénomène est dû à l'augmentation de l'activité enzymatique hépatique par l'hyperforine, principe actif du millepertuis. La plante est un inducteur des CYP 2C/3A et augmente l'élimination des anticancéreux représentant un risque d'échec du traitement. Cette plante est donc contre-indiquée avec certaines chimiothérapies. (162)(164)
- Le jus de pamplemousse quant à lui produit l'effet inverse. La naringénine qu'il renferme induit une inhibition de certains isoformes du CYP 3A4, il en résulte

une augmentation de la concentration des médicaments métabolisés par ce dernier.(162)

2.2 Curcuma (Curcuma longa (L.))

Nom commun : curcuma

Non latin ou botanique : *Curcuma longa* (L.)

Description : Le curcuma appartient à la famille des Zingibéracées, originaire principalement d'Asie tropicale. C'est une plante herbacée vivace par son rhizome écaillé pouvant atteindre 1,50 m de hauteur. Les feuilles vertes sont lancéolées, les fleurs sont jaune pâle ou rose. C'est le rhizome qui est utilisé.(165)

Usage traditionnel : Le rhizome de *Curcuma longa* augmente le débit biliaire pour le soulagement des symptômes d'indigestion (tels que sensation de plénitude, flatulence et digestion lente). On l'utilise sous forme de poudre, d'extrait sec ou de teintures. (166)

Phytochimie : Riche en amidon (40 à 50%), le rhizome renferme des arabino-galactanes (les ukokanes), des sucre simples et 25 à 60mg/kg d'une huile essentielle constituée de sesquiterpènes monocycliques (zingiberène, β - curcumène et δ -curcumène) et surtout des cétones : turmérone, curlone, α - altantones, γ -altantones, germacrones et dérivés, ainsi qu'une faible quantité de dérivés monoterpéniques. Les sesquiterpènes se retrouvent également dans l'oléorésine et les divers extraits qui sont, en général, plus riche en tumérone que l'huile essentielle. La teneur en curcuminoïdes du rhizome varie beaucoup et peut atteindre jusqu'à 8%, le composé le plus important est la curcumine (50 à 60%), on retrouve aussi de la monodesméthoxycurcumine et de la bisdesméthoxycurcumine.(167)

Des études in vitro ont mis en avant un effet anti-inflammatoire par la présence de curcumine. Cette activité serait liée à l'interaction de la curcumine sur le métabolisme de l'acide arachidonique (inhibition de la lipo-oxygénase et de la cyclo-oxygénase) et une inhibition de la production des cytokines.(165)(167)

En 2017, une équipe de chercheurs a évalué l'action du curcuma sur la prévention du syndrome main pied induit par la capécitabine. Des comprimés contenant 1000 mg d'extrait sec de rhizome de curcuma était administré à hauteur de 4g /jour en deux prises dès le début du traitement par capécitabine et durant 6 semaines. Les résultats semblent montrer une réduction du syndrome main pied associé à la capécitabine, particulièrement de grade 2 ou de grade supérieur. Il faudrait cependant réaliser des essais cliniques plus larges afin de prouver cet effet. (168)

Précautions d'emploi et contre-indications :

Le curcuma sera à éviter avec certaines chimiothérapies, il pourrait en effet inhiber l'action anti-tumorale de ces dernières, notamment le cyclophosphamide ou la doxorubicine.(169) En effet, il interagit également avec les substrats de la glycoprotéine P et avec les substrats de nombreux cytochromes, dont les CYP 3A4 et 2D6 *in vitro*. (170)(171)

Le pharmacien devra veiller, comme à son habitude, à l'absence de contre-indication.

2.3 Souci des jardins (Calendula officinalis (L.))

Nom commun : Souci des jardins

Nom latin : *Calendula officinalis* (L.)

Description : Le souci appartient à la famille des Astéracées, c'est une plante herbacée de 30 à 70 cm de hauteur à capitules de fleurs jaunes ou jaune orangé. Les fruits sont des akènes de trois types différents selon leur localisation sur le capitule : épineux, lisse enroulés en anneaux et en ballonnet. C'est le capitule qui est utilisé. (172)

Usage traditionnel : Capitule utilisé dans le traitement symptomatique des inflammations mineures de la peau (coup de soleil) et pour aider la cicatrisation des plaies mineures. Egalement utilisé dans le traitement symptomatique des inflammations mineures de la bouche et de la gorge. On l'utilise sous forme de plante, teintures ou d'extraits liquides (173)

Phytochimie : Les plus importantes familles chimiques composant les fleurs du *Calendula officinalis* sont les flavanoïdes, les caroténoïdes, les triterpènes, les saponisides triterpéniques (2 à 10%) et l'HE contenant des sesquiterpènes oxygénés et des polysacharrides.(167)

Des études *in vivo* et *in vitro* ont été menées sur le souci officinal afin d'en déterminer ses effets.

- Anti-inflammatoire : il a été montré *in vivo* qu'un extrait hydro-alcoolique de fleurs séchées de *Calendula officinalis* pouvait agir comme inhibiteur de la production de certains médiateurs de l'inflammation. En effet, il bloque les cytokines pro-inflammatoires et bloque la synthèse des prostaglandines par la voie des cyclooxygénases. L'action anti-inflammatoire semble due aux triterpènes, notamment le faradiol monoester.(174)(175)
- Antimicrobien: un extrait à l'éthanol de fleurs séchées de *Calendula officinalis* et une teinture mère ont montré une activité antibactérienne lors d'une étude *in vitro*.(176)

Comme vu précédemment, (2.1.1 Prévention), l'étude menée par Pommier et al. en 2004 a démontré la supériorité du *Calendula officinalis* sous forme de teinture mère (pommade au calendula) face à la trolamine dans la prévention des radiodermites.

La crème au calendula est facilement accessible en officine, (Boiron par exemple). Néanmoins, les pratiques de prévention et de prise en charge n'étant pas uniformisées, et même si le *Calendula officinalis* semble être un bon moyen de prévenir les radiodermites, nous ne pouvons à partir de cette donnée unique le conseiller sans l'avis du radiothérapeute. Il faudra de plus amples études afin de pouvoir le recommander en standard. Le choix de la prévention ou non des radiodermites se fera à l'appréciation du radiothérapeute. Le pharmacien pourra dans tous les cas rappeler qu'une bonne hygiène de la zone irradiée est recommandée.

2.4 Aloès des Barbades (Aloe vera (L.) Burm f.)

Nom commun : Aloès des barbades

Nom latin : *Aloe vera* (L.) Burm.f.

Description : L'*Aloe vera* est une plante appartenant à la famille des Xanthorrhaceae. Elle est utilisée depuis des siècles pour ses vertus médicinales et cosmétiques. On la retrouve en Afrique, en Europe, en Asie et en Amérique. C'est une plante arborescente composée de feuilles vertes épaisses charnues, souvent épineuses sur les bords. C'est le gel d'*Aloe vera* qui est retrouvé dans la formulation de très nombreux cosmétiques.(177)

Le gel d'*Aloe vera* est riche en eau, en vitamines antioxydantes (A, C et E), en enzymes, en acides aminés, en stérols et polysaccharides.

Des études ont mis en évidence les effets de l'*Aloe vera*, dont certains peuvent être utilisés en dermatologie :

- Effet anti-inflammatoire : le gel d'*Aloe vera* inhiberait certains médiateurs de l'inflammation, notamment la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclooxygénase. Récemment, un nouveau composé anti-inflammatoire le C glucosyl hormone a été extrait du gel de cette plante.(178)
- Effets sur l'exposition aux rayonnements UV : il a été mise en évidence que le gel de cette plante avait un effet protecteur vis à vis des dommages causés par les rayonnements UV. (179)
- Action hydratante et anti-âge : le gel d'*Aloe vera* est riche en mucopolysacharrides qui lui confèrent des propriétés hydratantes. De plus, il stimule la production de collagène et de fibre d'élastine par les fibroblastes. (180)

Le gel d'*Aloe vera* a été testé lors de plusieurs études en situation prophylactique des radiodermites :

Comme vu précédemment, (2.1.1 Prévention), lors de l'essai mené par Heggie et al. Le gel d'*Aloe vera* et un gel aqueux ont été évalués dans la prévention des radiodermites à raison de 3 applications par jour durant la radiothérapie et jusqu'à deux semaines après. Dans le bras utilisant l'*Aloe vera* l'incidence et l'intensité des

effets secondaires (prurit, lymphoedème, douleur, desquamation) étaient plus importants comparé au bras utilisant le gel aqueux. (135)

Lors de deux études randomisées menées en double aveugle par Williams et al. a été comparé l'utilisation d'un gel à base d'*Aloe vera* versus pas de traitement ou un gel placebo chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par radiothérapie. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux bras.(181)

Olsen et al. ont évalué l'adjonction de gel d'*Aloe vera* à un savon doux en situation préventive, l'étude était donc composée de deux bras, celui utilisant seulement le savon, et le second utilisant le gel d'*Aloe vera* en plus du savon. Lorsque la dose des rayons de la radiothérapie est inférieure ou égale à 27Gy il n'y a aucune différence significative entre les deux bras. Cependant pour des doses supérieures à 27Gy l'apparition des premières lésions cutanées sont apparues au bout de 3 semaines après le début de la radiothérapie dans le bras utilisant le savon seul contre 5 semaines dans le bras utilisant en plus le gel d'*Aloe vera*. Ces données suggèrent un bénéfice à l'utilisation du gel d'*Aloe vera* en situation prophylactique des radiodermites.(182)

Nous ne pouvons d'après ces études conclure ou non au bénéfice du gel d'*Aloe vera* en situation prophylactique, en effet, les résultats de ces trois études diffèrent. L'utilisation de ce dernier n'est donc pas à conseiller, le recours à d'autres études incluant plus de patients s'avère nécessaire afin de déterminer le bénéfice.

Précautions d'emploi :

L'application d'un gel d'*Aloe vera* peut augmenter le passage systémique des crèmes à base de cortisone, notamment l'hydrocortisone. Il faudra donc conseiller de ne pas appliquer ce gel le temps du traitement par des dermocorticoïdes.(177)

2.5 Chardon-Marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn)

Nom commun : Chardon-Marie

Nom latin : *Silybum marianum* (L.) Gaertn

Description : Le chardon-Marie est une plante herbacée appartenant à la famille des Astéracées, on la trouve dans le bassin méditerranéen et en Europe centrale. C'est

une plante bisannuelle, dressée, robuste, vivace, glabre et rameuse. Elle mesure entre 40 à 200 cm de haut, le limbe des feuilles, marbré de blanc le long des nervures, est bordé de dents épineuses. Les fleurs tubulaires sont rouges violettes et sont réunies en un capitule terminal enserré dans un involucre aux bractées externes épineuses. Les fruits sont des akènes gros, gris pale à brun, strié de bandes longitudinales foncées, ils sont surmontés à l'apex d'une collerette jaune paille brillante. C'est les fruit qui sont utilisés.(183)

Usage traditionnel : Le fruit permet le soulagement des dyspepsies et des troubles digestifs d'origine hépatique, après que des affections graves aient été exclues par le médecin, sous forme de poudre, fruit pour tisane ou d'extrait aqueux ou hydro-alcoolique. (184)

Phytochimie : Les fruits renferment 20 à 30% de lipides, des protéines, des sucres, des flavanoïdes (quercétol, taxifoline, apigénine, naringénine), des flavolignanes, initialement isolés sous la forme d'un mélange de produit d'addition de l'alcool coniférylique sur la taxifoline. Ce mélange est communément appelé silymarine et représente 1,5% à 3% de la masse du fruit et est composé de silybine, silydianine, silychristine. (185)

Le chardon-Marie possède des activités anti-oxydantes et anti-inflammatoires par la présence de silymarine, en effet elle inhiberait la peroxydation des lipides membranaires et anti-radicalaire et inhiberait la production de cytokines pro-inflammatoires.(186)

Une étude randomisée en double aveugle dirigée par Elyasi et al. a testé un extrait sec de *Silybium marianum* sur le syndrome main pied. Un groupe recevait un gel constitué à 80% d'ingrédients actifs de *Silybium marianum* (silybine, silycristine, silydianine, 2-3dihydrosilychristine, 2-3 dihydrosilybine) *versus* un placebo, à raison de 2 applications par jour sur les plantes des pieds et les paumes de mains, du premier jour de la chimiothérapie et pendant 9 semaines. Les grades du syndrome main pied étaient moins élevés, donc moins sévères, dans le groupe recevant le gel à base de chardon-marie et l'apparition était retardée.(187)

D'autres études sont nécessaires afin de confirmer cette action sur le HSF.

2.6 Miel

Quel que soit son origine florale, le miel est connu pour avoir des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et cicatrisantes. Il est constitué principalement de :

- Glucose et fructose ;
- Eau ;
- Enzyme glucoxydase ;
- Méthylglyoxal ;
- Acides organiques ;
- Vitamines essentiellement les vitamines B ;
- Moins de 1% de protides, dont la défensine ;
- Sels minéraux ;
- Peu de lipides ;
- Caroténoïdes et flavanoïdes.

Il est utilisé en dermatologie dans de nombreux domaines, on le retrouve ainsi dans la prise en charge des plaies post-opératoires, des brûlures, des gelures, des engelures, des ulcères ou encore des escarres. Il permet de maintenir un environnement humide et acide propice à la cicatrisation. Par son effet osmotique induit par sa forte teneur en sucre, le miel présente un effet bactéricide et favorise la cicatrisation. De plus, il empêche l'adhérence des pansements et favorise le bourgeonnement. L'enzyme glucoxydase, elle, conduit à la formation d'eau oxygénée ayant un pouvoir de désinfection. La défensine, protéine fabriquée par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles, confère au miel une activité antibactérienne, il en est de même pour le méthylglyoxal, que l'on retrouve dans le miel de Manuka (*Leptospermum scoparium*).⁽¹⁸⁸⁾

Au sein de l'hôpital Sãn Jose à Lisbonne au Portugal, une *étude prospective* a été menée entre juin 2011 et février 2012. Vingt-cinq patients ayant été traités par chirurgie ou radiothérapie ont été soumis à des pansements quotidiens avec une pommade à base de miel. La plupart d'entre eux étaient de sexe masculin, âgés entre 50 et 60 ans et présentaient des facteurs de risques (tabagisme, alcool). Ils avaient été préalablement traités avec des pansements standard sans succès. Suite

à l'utilisation du miel tous accomplirent la cicatrisation des plaies en moins de trois mois.(189)

A l'officine de nombreux cosmétiques comprenant du miel sont en vente, souvent utilisés dans un but d'hydratation. Mais on le retrouve aussi au sein de DM, tel que Revamil®, crème au miel permettant d'accélérer la cicatrisation et possédant une activité antibactérienne. Ce soin est à appliquer tous les deux jours après nettoyage de la plaie, en cas de plaies exsudatives il faudra l'appliquer tous les jours.

3. Le thermalisme

3.1 Définition et réglementation

Le thermalisme, ou crénothérapie signifiant « le soin par les eaux », est l'ensemble des thérapeutiques appliquées au patient pendant son séjour dans un établissement thermal. D'après l'article R. 1322-52 du Code de la Santé Publique (CSP) « un établissement thermal est un établissement qui utilise sur place ou par adduction directe, pour le traitement interne ou externe des curistes, l'eau d'une ou de plusieurs sources minérales régulièrement autorisées ou des boues et gaz qui en sont dérivés ». (190)

L'eau thermale est définie dans le CSP, comme une eau minérale naturelle exploitée à des fins thérapeutiques dans un établissement thermal. C'est une eau d'origine souterraine devant être protégée de tout risque de pollution. Elle se distingue des autres eaux par sa nature et sa composition physico-chimique et donc par sa teneur en minéraux et oligoéléments ainsi que par sa pureté originelle. (191)

L'exploitation des eaux minérales naturelles ne peut se faire que si elle obtient l'autorisation d'exploitation par le ministère de la santé, sur avis de l'académie nationale de médecine. Une fois l'exploitation autorisée, l'Agence Régionale de Santé (ARS) doit assurer le contrôle sanitaire de l'eau afin de vérifier la sécurité microbiologique, la stabilité de la composition chimique, de la minéralisation et de la température à l'émergence.

3.2 Classification des eaux thermales

La classification dépend de la température, de la minéralisation et de la composition physico chimique. (Tableau 25)

Eaux minérales	Teneurs en éléments minéraux
Très faiblement minéralisées	< 50mg/L
Faiblement minéralisée	50 – 500 mg/L
Moyennement minéralisée	500 – 1500 mg/L
Fortement minéralisée	> 1500mg/L
Hypothermale	< 20°C
Tiède	20 – 30°C
Chaude	30 – 50°C
Hyperthermale	>50°C

Tableau 25. Classification des eaux thermales en fonction de la température et de la teneur en minéraux (187)

La teneur en minéraux n'est pas suffisante pour classer les eaux thermales, on fait alors appel aux éléments chimiques quantitativement les plus importants. Ainsi on aura des eaux sulfatées, des eaux sulfurées, chlorurées, chlorurées sodique, bicarbonatées sodique, calcique et mixte... De la composition physicochimique découlera l'indication, par exemple une eau sulfurée sera utilisée surtout en dermatologie, en rhumatologie et pour les voies aériennes, alors qu'une eau chlorurée sera utilisée en gynécologie, dans les troubles du développement de l'enfant ainsi qu'en dermatologie.

Douze grands domaines ont donc été définis par la sécurité sociale en fonction de la nature des eaux thermales utilisées : la rhumatologie, les voies respiratoires, la phlébologie, la dermatologie, la gynécologie, la neurologie, les maladies cardiovasculaires, les troubles du développement de l'enfant, les infections des muqueuses bucco-linguales, les affections psychosomatiques, les maladies de l'appareil digestif et urinaire. (192)

3.3 La cure thermale

La médecine thermale peut s'inscrire dans le parcours de soin du malade, il est en effet possible de suggérer aux patients la possibilité de bénéficier d'une cure thermale post cancer pour les patients ayant été traités par radiothérapie, chirurgie

ou chimiothérapie. Ces cures durent trois semaines et sont prises en charge par la sécurité sociale sur prescription médicale. Plusieurs orientations thérapeutiques peuvent être proposées aux malades. Ici seulement les cures en dermatologie post cancer seront abordées, auxquelles des soins complémentaires peuvent être associés tels que des soins de la bouche, esthétiques ou encore nutritionnels.

Certaines stations thermales possédant une indication en dermatologie ont élaboré des cures post cancer, on retrouve notamment La Roche Posay, Avène-les-Bains, la Bourboule, Saint Gervais ou encore Uriage. Ces cures permettent de prendre en charge les effets indésirables cutanés tels que les cicatrices, le syndrome main-pied, la xérose, les fissures ou encore les lymphoedèmes par l'intermédiaire de soins thermaux divers : douches filiformes, pulvérisations faciales et générales, bains, massages sous eau, utilisation de compresses imprégnées, soins buccaux avec douches gingivales et pulvérisations buccales, ainsi que des cures de boissons d'eaux thermales.

Dans le tableau ci-dessous, (Tableau 26), sont présentés les établissements thermaux, leur eau ainsi que les propriétés en découlant.

Etablissement	Localisation	Température à la source	Minéralisation	Propriétés
Avène-les-Bains	Vallée de l'Orb du Haut languedoc	Tiède 25,6°C	Faiblement minéralisée, oligométalique	Diminution de l'inflammation, atténuation de l'irritation, accélération de la cicatrisation.(193)
La Roche Posay	Vienne	Hypothermale 13°C	Faiblement minéralisée, oligométalique	Anti-inflammatoire, anti-oxydante, immunomodulatrice. Accélération du processus de cicatrisation, apaise, augmente la souplesse et l'élasticité. Permet le renouvellement de la peau (194) (195)
Uriage-les-bains	Massif Alpin de belledone	Tiède 27°C	Fortement minéralisée, eau chlorosulfurée	Anti-inflammatoire, diminution du prurit, diminution de la réactivité de la peau, propriétés cicatrisantes, stimulation des défenses naturelles(196)
La Bourboule	Monts Dore, Auvergne	Hyperthermale 58°C	Chloro-bicarbonatées	Anti-inflammatoire, anti-radicalaire, anti-infectieuse(197)
Saint Gervais	Mont Blanc	Chaude 39°C	Chlorosulfatée sodique, calcique	Apaisante, cicatrisante, anti-oxydante (198)

Tableau 26. Présentation des stations thermales et des propriétés de leur eau thermale (188)(189)(190)(191)(192)(193)

Exemple d'une étude menée à Avène-les-bains :

L'eau thermale d'Avène est reconnue pour ses bienfaits sur les pathologies cutanées. Cette station accueille plus de 2500 curistes par an. Ces dernières années, cet établissement, comme de nombreux autres, ont développé des cures post cancer. Entre avril 2013 et novembre 2014, une étude multicentrique randomisée a étudié l'efficacité d'une cure thermale sur l'amélioration de la qualité de vie, sur l'amélioration des effets indésirables cutanés à long terme et sur la psychologie chez des personnes de plus de 18 ans en rémission complète d'un cancer du sein non métastasé, hormonodépendant, précédemment traitées par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Elles étaient réparties en deux groupes, un groupe témoins incluant 33 personnes et le groupe recevant la cure thermale comprenant également 35 personnes.

Au début du traitement, la majorité des patientes des deux groupes présentées de façon comparable des effets secondaires cutanés de grade 1 ou 2, aucune ne présentait de grade 3. Les effets cutanés les plus fréquents étaient la xérose, la toxicité unguéale et l'hyperpigmentation. Pour le groupe contrôle, devant l'absence de prise en charge standardisée, le médecin était libre de ses prescriptions, dans la plupart des cas des émoullients ou des crèmes à base de cortisone était utilisés. Dans le groupe recevant la cure thermale seul le baume Trixera® été utilisé.

Les résultats de cette étude ont mis en avant une amélioration de la qualité de vie des patientes, une résolution complète de la xérose et une diminution significative de la toxicité unguéale, du prurit et de l'induration cutanée. Cette étude a permis aux femmes d'avoir une meilleure image de leur corps, avec une diminution des symptômes au niveau du bras (lymphoedème) ainsi qu'une diminution des symptômes mammaires et une amélioration de 21% du bien être psychologique. L'amélioration de ces symptômes peut résulter de l'effet anti-inflammatoire et immunomodulatrice de l'eau thermale d'Avène.

Cependant, cette étude présente des limites, l'évaluation du groupe contrôle a eu lieu à l'hôpital pour éviter trop de voyages, alors que la première et la dernière évaluation avaient lieu au centre thermal. Il aurait été préférable que les mêmes spécialistes réalisent l'évaluation. De plus, les données sociodémographique n'étaient pas disponibles (statut conjugal, emploi..), et peuvent impacter de manière n'ont négligeable la qualité de vie. Et pour finir, l'étude a été menée sur une trop courte durée.

En conclusion, malgré les limites de cette étude les cures thermales pourraient avoir un impact positif sur les effets indésirables cutanés et sur la qualité de vie des patients. Le pharmacien peut donc en parler à ses patients afin de soulager ses maux. (199)

CONCLUSION

L'accompagnement du patient cancéreux et de son entourage, l'information ainsi que la prise en charge des effets indésirables est primordial.

Les traitements pour lutter contre le cancer ont considérablement évolué ces dernières années, les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères ont vu leur incidence augmenter suite à l'arrivée notamment des thérapies ciblées. La survenue de ces effets altèrent considérablement la qualité de vie des patients par son impact physique, psychosocial et stigmatisant. Les effets secondaires restent un frein à la prise en charge de la pathologie cancéreuse, dans la mesure où leur retentissement et leur gravité peuvent entraîner une mauvaise observance, une diminution de la dose voire une interruption du traitement par le médecin spécialiste et ainsi avoir un impact direct sur le pronostic vital du patient.

Face à l'arrivée des nouvelles thérapeutiques, certains laboratoires pharmaceutiques ont développé des gammes spécifiques aux patients cancéreux, notamment avec les produits de la gamme Mème et la gamme Bioderma Secure. D'autres laboratoires ont élaboré des protocoles de prise en charge des effets secondaires cutanés avec des produits destinés aux peaux sèches et sensibles, notamment Avène et La Roche Posay. L'utilisation de produits dermo-cosmétiques associée à des règles hygiéno-diététiques permettent ainsi de prévenir mais sont aussi la base d'une bonne prise en charge des ESC.

Les médecines complémentaires, notamment l'aromathérapie et la phytothérapie, prennent une place de plus en plus importante en officine, ce sont des produits naturels appréciés par les patients. Toutefois, ces médecines naturelles ne sont pas sans danger à l'inverse de ce que pourraient croire les patients. En effet, ces thérapies possèdent des effets indésirables, des contre-indications et des interactions avec de nombreux anticancéreux. Il sera donc indispensable que ces thérapeutiques soient conseillées par des professionnels de santé sérieux et formés. Dans le domaine des ESC, ces thérapeutiques sont encore trop peu évaluées pour être utilisées et devront systématiquement être approuvés par le médecin.

Le thermalisme, quant à lui, pourrait s'avérer bénéfique pour le patient aussi bien sur les symptômes physiques que psychologiques, le pharmacien peut donc informer le patient de l'existence de cures post-cancer.

Pour conclure, le pharmacien d'officine par sa situation de professionnel de santé de proximité doit apporter des informations aux patients sur ses traitements (modalités de prise, effets indésirables), sur les règles de prévention ainsi que des conseils de prise en charge en cas d'apparition de symptômes. Il doit aussi être à même de diriger le patient vers un médecin ou un spécialiste lorsque l'état du patient requiert une prise en charge adaptée et spécifique. De plus, il a connaissance des traitements pris par ses patients, ce qui lui permet de vérifier l'absence de contre-indication et d'interaction. Ainsi, le pharmacien officinal pleinement dans son rôle de conseil, tel que le définit la loi HPST du 21 juillet 2009, permet donc de prendre en charge le patient dans sa globalité. Cependant, l'évolution incessante des thérapeutiques en cancérologie doit pousser le pharmacien à actualiser ses connaissances afin de garantir une prise en charge optimale. Dans ce cadre, des fiches conseils sont proposées afin d'assurer un accompagnement optimal du patient cancéreux.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'hygiène de la peau

Annexe 2 : Fiches conseils destinées aux patients

Annexe 3 : Fiches conseils destinées aux pharmaciens

Annexe 4 : Grille OAG permettant d'évaluer de la bouche

ANNEXE 1 :

FICHE D'HYGIÈNE DE LA PEAU

HYGIÈNE

- La peau :
 - o Eviter de prendre des bains chauds : cela augmente la sécheresse de la peau et réactive l'inflammation.
 - o Privilégier des douches tièdes et courtes, la température idéale se situe entre 32 et 34°C.
 - o Utiliser des produits doux qui respectent le pH physiologique : savon surgras, huile lavante, syndet, sans savon, sans parfum et exempt de produits allergisants.
 - o Préférer les mains plus douces pour le lavage, plutôt qu'un gant de toilette, une éponge ou une fleur de douche.
 - o Sécher en tamponnant délicatement la peau, éviter les serviettes qui vont favoriser l'inflammation.
 - o Hydrater la peau à l'aide d'un émollient sans parfum en insistant sur les pieds et les mains, 1 à 2/ jour minimum.
- Cheveux :
 - o Utiliser un shampoing doux.
 - o Proscrire l'utilisation du sèche cheveux, éviter les brushings, le lissage et les teintures. En cas de nécessité d'utiliser un sèche cheveux : l'utiliser à froid avec une ventilation faible.
 - o En cas de chimiothérapies alopeciantes : couper les cheveux courts.
- Ongles
 - o Couper les ongles courts, éviter les limes métalliques.
 - o Protéger vos mains lors des contacts prolongés dans l'eau, avec des produits détergents ou lors du jardinage à l'aide de gants.



PROTECTION SOLAIRE

- Utiliser impérativement une protection solaire 50+ UVA/UVB
- Renouveler l'application toutes les deux heures
- Eviter de s'exposer entre 11h et 16h
- Port de vêtements amples et couvrants
- Port de chapeau et de lunette
- Attention aux expositions involontaires : en voiture, jardinage, promenade.



MAQUILLAGE THERAPEUTIQUE Pour les FEMMES et les HOMMES

A pour objectif de rendre moins visibles les lésions affichantes, sans aucun risque sur ces lésions

Neutraliser les lésions avec des correcteurs, utiliser du fond de teint fluide ou compact afin d'**unifier** le teint, et de le **sublimer** à l'aide d'une poudre, de rouge à lèvres...

Demandez conseil à votre pharmacien

Si atteinte du système pileux : éviter le mascara. Donner du relief au regard en accentuant le maquillage du contour de l'œil, dessiner les sourcils en réalisant des hachurages et estomper avec une brosse.



RECOMMANDATIONS POUR MESSIEURS :

- ne pas raser de près et éviter le rasoir mécanique
- ne pas utiliser d'après-rasage alcoolisé



ANNEXE 2 :
FICHES DESTINÉES AUX PATIENTS

RADIODERMITE

Fiche patient

Qu'est ce qu'une radiodermite ? Toutes les lésions provoquées par les radiations sur la peau.
Quand apparaît-elle? Vers la 3^{ème} semaine de traitement.

COMMENT LIMITER SON APPARITION ?

À FAIRE

- Porter des vêtements en coton amples, et des soutiens gorges sans armature
- Arrêter le tabac
- Privilégier des douches tièdes et courtes
- Nettoyer la zone irradiée à l'eau et au savon type syndet, savon surgras
- Bien sécher sa peau par tamponnement
- Utiliser des émoullients minimum une fois par jour, sans parfum, sans alcool, sans produit irritant et respecter un intervalle de 4h avant la séance
- Se protéger du soleil avec une crème d'indice 50+
- Utiliser une lessive peu détergente

À EVITER

- Vêtements synthétiques et serrés
- Les produits irritants : alcool, parfum
- Les bains chauds
- Les traumatismes même minimes, éviter de frotter sa peau lors du séchage
- Le rasage, si nécessaire utiliser un rasoir électrique
- L'exposition au soleil
- Le tabac
- Les traitements locaux ou oraux sans l'aval du radiothérapeute.

Ces mesures seront à poursuivre même après l'arrêt de la radiothérapie. Surveiller **l'apparition d'une rougeur** sur la peau et avertir un professionnel de santé le plus rapidement possible. Une surveillance prolongée après la fin de la radiothérapie sera nécessaire.

QUELLES SONT LES SOLUTIONS PROPOSÉES ?

Consulter son radiothérapeute, oncologue, ou son médecin traitant en cas d'apparition de rougeur. Il pourra vous prescrire des crèmes et des pansements.

Idées reçues :

FAUX

Il faut se raser la zone irradiée.

FAUX

Il ne faut pas nettoyer à l'eau et au savon la zone irradiée

SYNDROME MAIN-PIED

Qu'est ce que le syndrome main pied ? Manifestation spécifique aux anticancéreux. Il se localise sur les mains et les pieds. Il se manifeste par une atteinte de la peau (rougeur, oedème, sécheresse, ampoules, fissures).

Quelles sont les conséquences ? Impact sur la qualité de vie et sur les activités du quotidien. Il est important de reconnaître les premiers signes d'apparition : **paresthésie, fourmillement, sensation de picotement.**

Quand apparaît-il ? Généralement assez rapidement, dès les premiers cycles de traitement. Mais cela dépendra du traitement pris.

Demandez plus de renseignements à votre médecin ou pharmacien.

Demandez conseil à votre pharmacien

COMMENT LIMITER SON APPARITION ?

À FAIRE

- Prendre un rendez-vous préalable chez le podologue afin d'enlever les lésions cutanées épaisses préexistantes
- Porter des chaussures larges et absorbant les chocs
- Laisser le maximum de temps les pieds à l'air libre
- Porter des chaussettes en coton
- Privilégier les douches à l'eau tiède
- Utiliser des produits d'hygiène adaptés
- Bien sécher les mains et les pieds sans frotter
- Utiliser un émollient au moins une fois par jour, des gants ou des chaussons de soin
- Utiliser des gants pour les activités de la vie quotidienne

À EVITER

- Les marches prolongées
- Les chaussures trop serrées
- Les chaussettes synthétiques
- Les bains chauds
- L'exposition au soleil
- Les activités comportant un risque de frottement ou de traumatisme ex : jardinage, bricolage
- Les produits contenant de l'alcool et du parfum.



À FAIRE : Gants et chaussons pour améliorer l'hydratation et le confort

QUELLES SONT LES SOLUTIONS PROPOSÉES ?

Poursuite des règles d'hygiène.

Réaliser des bains d'eau froide ou appliquer de la glace plusieurs fois par jour sur les pieds et les mains.

En cas d'hyperkératose : traitement à base d'urée ou d'acide salicylique : Akerat®

En cas de fissure : crème réparatrice type Cicalfate®, Cicaplast® baume B5

En cas d'inflammation : Le médecin pourra prescrire des crèmes à base de cortisone, ainsi que des antalgiques.

En cas d'apparition de douleur ou de fourmillement n'attendez pas et parlez en à votre pharmacien et à votre médecin

ERUPTION ACNÉIFORME/ PAPULOPUSTULEUSE

Fiche patient

Qu'est ce que l'éruption acnéiforme ? Inflammation d'un follicule pileux entraînant la formation de papulo-pustules souvent accompagnée de démangeaison. Cela ressemble à de l'acné mais ce n'en est pas.

Quand apparaît-elle ? Dès les premiers jours de traitement. On retrouve les lésions principalement sur le visage, le cou, le thorax et le haut du dos.

COMMENT LIMITER SON APPARITION ?

À FAIRE

- Se protéger du soleil avec une crème solaire UVA-UVB SPF 50+
- Privilégier les douches tièdes et courtes
- Utiliser des produits d'hygiène doux sans savon et sans parfum
- Tamponner la peau avec une serviette pour s'essuyer
- Utiliser une crème émolliente pour peaux intolérantes, 1 à 2/jour minimum

À EVITER

- Le frottement et la manipulation des boutons
- La réalisation de gommage
- Les produits à base d'alcool, de parfum
- L'utilisation de kératolytique
- Les expositions prolongées au soleil
- Les bains chauds

QUELLES SONT LES SOLUTIONS PROPOSÉES ?

Il est très important de poursuivre les règles d'hygiène afin de limiter une possible aggravation des symptômes.

En cas de lésions inflammatoires vous pouvez utiliser des crèmes à base de cuivre et de zinc. Cicalfate®, Cicaplast® baume b5

Consultation chez l'oncologue ou le dermatologue:

Traitement antibiotique par voie locale ou orale

D'autres traitements pourront être discutés avec le médecin selon l'importance des lésions.

IDÉE RECUE :

Il n'est pas possible de se maquiller.

FAUX

L'utilisation de maquillage thérapeutique est possible et recommandée.

Il faut seulement utiliser un maquillage adapté.

Demandez conseil à votre pharmacien

Vous aimeriez être formé? Des centres spéciaux existent.

Demandez conseil à un professionnel de santé

Qu'est ce que la xérose ? Sécheresse cutanée pouvant être accompagnée de démangeaison. Elle touche les membres et le tronc mais peut aussi toucher les muqueuses et induire par exemple une sécheresse vaginale.

Quand apparaît-elle ? Quelques mois après le début du traitement.

QUE PUIS-JE FAIRE POUR LIMITER SON APPARITION ?

À FAIRE

- Privilégier une douche rapide à l'eau tiède
- Utiliser des savons doux sans savon et sans parfum
- Tamponner délicatement la peau avec une serviette douce afin de s'essuyer
- Hydrater deux fois par jour la peau du bout des doigts (visage, cou, contour de l'œil, corps)
- Hydrater les lèvres plusieurs fois par jour
- Utiliser des compresses d'eau thermale sur les paupières afin de soulager la sécheresse et le tiraillement
- Réaliser un masque hydratant 1 à 3/semaine
- Utiliser des larmes artificielles en cas de sécheresse au niveau des yeux
- Utiliser un gel buccal en cas de sécheresse buccale
- Utiliser un gel lavant adapté et un lubrifiant en cas de sécheresse vaginale
- Porter des vêtements amples en coton et légers
- Porter des gants lors de travaux manuels ou en milieu humide (vaisselle)

À EVITER

- Les passages fréquents d'une atmosphère chaude à froide ou inversement
- Les atmosphères surchauffées en hiver, et très sèches avec les climatiseurs en été
- Les bains chauds prolongés et les douches trop fréquentes
- Les ongles longs
- Les produits astringents contenant de l'alcool, du savon ou du parfum
- Les gommages
- Le contact des mains avec des produits agressifs (ménagers)
- L'immersion prolongée des extrémités dans l'eau
- Le port de chaussettes en matière synthétique et de chaussures inconfortables
- Le frottement de la peau avec la serviette

Demandez conseil à votre pharmacien afin d'être conseillé au mieux sur les produits à utiliser.

QUELLES SONT LES SOLUTIONS PROPOSÉES EN CAS D'APPARITION ?

Il est très important de poursuivre les règles d'hygiène afin de limiter une possible aggravation des symptômes.

Il est possible d'utiliser des crèmes pour lutter contre l'hyperkératose en cas de sécheresse ou de fissure.

En cas de fissure des crèmes spécifiques peuvent vous être conseillées.

Demandez conseil à votre pharmacien

Consultation chez l'oncologue, le médecin traitant ou le dermatologue en cas de xérose sévère :

En cas d'inflammation le médecin pourra vous prescrire des crèmes et des pansements

Consultation chez le podologue à envisager en cas de fissure.

PHOTOSENSIBILITÉ

Qu'est ce que la photosensibilité? Médicament pouvant induire une réaction cutanée lors de l'exposition solaire.

Quand apparaît-elle ? Pouvant s'étendre de quelques minutes à quelques jours

COMMENT PUIS-JE LIMITER CE RISQUE ? ET QUE FAIRE EN CAS DE RÉACTION ?

Mesures de protection solaire :

Utiliser une crème solaire SPF 50+ UVB/UVA et des sticks avec protection solaire pour protéger les lèvres ainsi que les zones difficiles à atteindre (ailes du nez, contour des yeux).

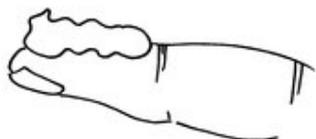
Utiliser des vêtements amples et longs, lunettes avec verres anti-UV et chapeau. Ne pas s'exposer aux heures où le soleil est au zénith : 11h à 16h

Comment l'appliquer ? Appliquer la crème 15 minutes avant de sortir de manière uniforme et en quantité suffisante, à renouveler toutes les deux heures.

Demandez conseil à votre pharmacien afin de choisir la crème qui vous correspond le plus.

Prise en charge médicale en cas de réaction, il pourra vous prescrire des crèmes pour calmer les lésions.

QUELLE QUANTITÉ DE CRÈME SOLAIRE APPLIQUER ?



On peut s'aider d'une phalange pour évaluer la quantité de crème solaire à appliquer :

Visage et cou : 2 phalanges et demie

Bras : 4 phalanges

Ventre : 7 phalanges

Jambes : 8 phalanges



Attention à l'exposition solaire indirecte
(par ex : derrière une vitre)

MUCITES / STOMATITES

Fiche patient

Qu'est ce qu'une mucite ? C'est une inflammation de la muqueuse buccale aboutissant notamment à la survenue d'aphtes et d'ulcérations.

Quelles sont les conséquences ? Douleur, impact nutritionnel (difficulté à s'alimenter), impact social (difficulté à parler)

La prévention et la prise en charge sont des soins de support fondamentaux

COMMENT LIMITER LEUR APPARITION ?

1. Le bilan bucco dentaire

- À réaliser avant le début du traitement
- Suivi dentaire 1 à 2/an

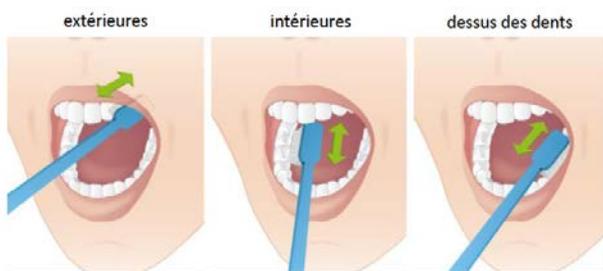
2. Soins bucco-dentaires : prévenir la formation de la plaque dentaire

- **Brossage minutieux** avec une brosse à dent souple 7 à 15/100
- Dentifrice fluoré, non mentholé.
- Brossettes inter-dentaire et fil dentaire
- **Bain de bouche** avec du bicarbonate de sodium 1,4% ou sérum physiologique 6 à 8/jour, à garder en bouche minimum 30 secondes et à réaliser à distance des repas. Le flacon est à changer tous les deux jours.

3. Règles hygiéno-diététiques :

- **Maintenir l'hydratation des muqueuses :**
 - o 1 L à 1,5 L d'eau par jour
 - o Stimuler la salivation avec des gommes à mâcher ou des glaçons à sucer
 - o Utiliser des substituts salivaires Artisial® : 6 à 8/jour, Aequasial® : 4 à 6/jour, BioXtra® au coucher sur les gencives et prothèses.
- **Adapter son alimentation :** froide ou à température ambiante, liquide. Eviter les aliments trop chaud, épicés (poivre, piment), durs et croquants (pains, biscottes, noisette, chips), acides (agrumes, tomate, fraise, vinaigre, moutarde) et les aliments favorisant les aphtes (noix et gruyère)
- Eviter l'alcool et le tabac

Le bon geste : de la gencive vers la dent et sur toutes les faces dentaires



QUELLES SONT LES SOLUTIONS PROPOSÉES ?

Si la mucite est avérée il faudra **continuer les règles de prévention.**

Prévenir votre médecin oncologue ou votre **médecin traitant** qui prescrira des **antalgiques** pour limiter la douleur, il pourra également vous prescrire **des bains de bouche** plus spécifiques.

Vos questions fréquentes :

Je n'ai pas vu mon dentiste avant le début du traitement que dois-je faire ? Je préviens mon oncologue et je prend un rendez vous dès que possible chez mon dentiste.

À quel rythme dois-je consulter mon dentiste ? 1 à 2 par an et plus en cas d'apparition de symptômes.

Je suis en cours de soins dentaire, puis-je continuer ? Il faut informer le dentiste de sa pathologie et de son traitement et le mettre en contact avec l'oncologue pour la suite des soins.

Je porte une prothèse dentaire cela va t'il poser problème ?

Non il faut juste la faire contrôler par son dentiste afin de vérifier qu'elle soit bien adaptée et la nettoyer après chaque repas.

En cas de douleur ou de plaies au niveau de la bouche contactez votre médecin

LA CHUTE DE CHEVEUX

Fiche patient

Comment survient la chute de cheveux ? Elle apparaît généralement dans les 10 à 20 jours après le début de votre traitement. Elle n'est pas douloureuse mais certaines personnes peuvent ressentir une démangeaison et des picotements au niveau du cuir chevelu.

C'est un phénomène **majoritairement réversible**, la repousse débute entre 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'aspect et la couleur des cheveux peuvent être modifiés lors de la repousse, ils peuvent être plus épais, plus souples, plus ondulés.

Les cils, les sourcils et les poils de la région pubienne ou axillaire peuvent également être concernés.

Y A T'IL DES CHOSES À FAIRE EN PREVENTION ?

- Se couper les cheveux courts avant le début du traitement
- Eviter les agressions chimiques (teinture, permanente) et mécaniques (brushing, lissage, brossage énergique)
- Utiliser un shampoing doux
- Se laver les cheveux la veille du traitement et éviter de se les laver pendant plusieurs jours après (3 à 8 jours)
- Laisser sécher les cheveux à l'air libre et éviter de les frotter avec une serviette

Le port d'un casque réfrigérant est possible afin de limiter la chute de cheveux avec certaines chimiothérapies.

Parlez en à votre oncologue afin de connaître les modalités.

QUE PUIS-JE FAIRE EN CAS DE CHUTE DE CHEVEUX ?

Il est possible de porter un turban, un foulard, de préférence en coton, un chapeau ou bien une prothèse capillaire. Il existe une gamme très variée de prothèse capillaire en cheveux synthétiques ou naturels. L'assurance maladie permet une prise en charge de 125 €.

Renseignez vous auprès de votre mutuelle pour une prise en charge complémentaire.

Il peut être conseillé d'utiliser du Minoxidil® 2% afin de favoriser la repousse.

Parlez en à votre médecin et à votre pharmacien.

En cas de démangeaison demandez une lotion adaptée afin de soulager votre cuir chevelu.

COMMENT PRENDRE SOIN DE MA PROTHESE CAPILLAIRE ?

- Nettoyer votre perruque 1 à 2/mois avec un shampoing spécifique et la rincer abondamment
- Sécher la en tapotant avec une serviette éponge et la mettre sur un porte tête adapté sans la coiffer afin qu'elle puisse sécher. (Eviter les portes têtes en polystyrène)
- Ne pas la coiffer lorsqu'elle est mouillée, et ne pas la sécher avec une source de chaleur (lissage, sèche cheveux, bigoudis chauffants...)
- Ne pas essorer ou plier la perruque
- Ne pas s'approcher d'une source de chaleur avec la perruque (bougies, barbecue, four..)
- Ne pas se baigner avec

Vos questions fréquentes :

Pourquoi les chimiothérapies font-elles tomber les cheveux ?

Les chimiothérapies tuent les cellules à multiplication rapide. Les cellules cancéreuses ont pour propriété de se diviser rapidement. Le problème, c'est qu'elles touchent aussi d'autres cellules à division rapide, comme les cellules responsables de la pousse des poils et des cheveux dans nos follicules pileux.

Pourquoi tout le monde ne perd pas ses cheveux pendant une chimiothérapie ?

Tous les médicaments n'entraînent pas une chute des cheveux, cela dépendra de la chimiothérapie utilisée mais aussi du terrain. En effet certains cuir chevelus sont plus réceptifs que d'autres aux agents toxiques.

Quand les cheveux commencent-ils à tomber ?

La chute de cheveux commence dans les 2 à 3 semaines suivant le début du traitement. Il est conseillé de se renseigner sur le port de prothèse capillaire, foulard ou turban avant le début de la chute de cheveux.

Pourquoi doit-on se couper les cheveux courts avant de commencer le traitement ?

Il est conseillé de se couper les cheveux courts pour plusieurs raisons. En effet cela ne ralentira pas la chute des cheveux mais cela permettra pour certaines personnes de trouver la chute de cheveux « moins traumatisante » en prenant l'habitude de se voir les cheveux plus courts. De plus, en cas de port d'un casque réfrigérant il est conseillé d'avoir une coupe courte, ce qui en augmenterait son efficacité.

Depuis ma perte de cheveux j'ai le cuir chevelu qui me démange que puis-je faire ?

Il est possible de faire des massages du cuir chevelu avec des produits adaptés afin d'éviter les démangeaisons.

Où puis-je trouver une prothèse capillaire ? Peut-elle gêner la repousse des cheveux ?

Il existe des boutiques qui sont spécialisées dans les prothèses capillaires, mais il existe également certaines pharmacies qui peuvent vous proposer une gamme de perruques. Il est important de savoir qu'il est possible d'avoir une prise en charge par la sécurité sociale, la mutuelle qui peut aussi parfois prendre une partie en charge. Pensez à vous renseigner auprès de votre complémentaire santé. Faites attention, tous les vendeurs de prothèses capillaires ne vous permettront pas d'avoir une prise en charge et tous ne pratiquent pas le tiers payant. Les prothèses capillaires n'empêcheront en rien la repousse de vos cheveux, en effet les cheveux poussent de l'intérieur et c'est l'état des racines qui va déterminer la repousse des cheveux. Ils poussent en moyenne d'un centimètre par mois.

Mais cheveux vont-ils être différents lors de la repousse ?

Il est possible que la couleur et l'aspect de vos cheveux soient modifiés. En effet, ils peuvent être plus épais, plus souples, ou même plus frisés. Cet effet n'est pas toujours réversible.

Puis-je teindre mes cheveux à leur repousse ?

Il est conseillé d'attendre quelques mois avant d'effectuer une coloration, cela dépendra de l'état de votre cuir chevelu. S'il est sec et irrité il faudra attendre. Dans tous les cas on privilégiera une coloration naturelle, sans ammoniac et sans paraben.

Comment se manifeste la toxicité unguéale ? Au cours du traitement les ongles sont fragilisés et cassants. Fréquemment on retrouve des anomalies de la croissance des ongles associées à une fragilité, parfois cela entraîne une destruction partielle voire totale de l'ongle que l'on appelle onycholyse. Il est également possible de voir apparaître des lignes d'hypopigmentation ou bien d'hyperpigmentation ou encore des inflammations sur le pourtour de l'ongle, on parle alors de paronychie.

Quand apparaît-elle ? Après plusieurs semaines de traitement.

Demandez

conseil à votre

pharmacien

COMMENT PUIS-JE LIMITER CETTE TOXICITÉ ?

À FAIRE

- Se couper les ongles régulièrement
- Utiliser des gants en coton lors des activités « traumatisantes », notamment le jardinage et des gants en plastique lors d'immersion dans l'eau
- Utiliser des vernis adaptés pour renforcer l'ongle et le protéger
- Hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles
- Porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton

À EVITER

- Les ongles trop courts
- La manipulation des cuticules
- Les traumatismes unguéaux, ne pas utiliser les ongles comme « outils »
- Les immersions prolongées dans l'eau ou produits ménagers
- Les durcisseurs, les dissolvants avec acétone, les manucures, les faux ongles et tous les produits pouvant être irritants (alcools, conservateur...)
- Les chaussures trop serrées et les chaussettes synthétiques

Il est important de reconnaître les signes précurseurs des complications : gonflement, douleur, ongle devenant blanc afin d'être pris en charge le plus rapidement possible.

QUE FAIRE EN CAS D'APPARITION?

Des bains d'antiseptiques, Dakin®, Héxomédine® transcutanée, peuvent vous être proposés par votre pharmacien ou votre médecin, il est important de les réaliser 2 à 3 fois par jour en respectant le temps que l'on vous indiquera.

Consulter rapidement votre médecin en cas de douleurs, il pourra vous prescrire des antalgiques, des crèmes diminuant l'inflammation et des antibiotiques en cas d'infection.



SECHERESSE VAGINALE

Fiche patient

Comment se manifeste-elle? Cela correspond à la déshydratation de la muqueuse vaginale entraînant une gêne.

PUIS-JE LA PREVENIR ET LA SOULAGER ?

- Utiliser des produits d'hygiène intime quotidiennement sans savon et sans parfum.

En cas de sécheresse avérée :

- Utiliser des soins lavants spécifiques pour sécheresse intime
- Associer des gels lubrifiants pour soulager l'inconfort

Demandez conseil à votre pharmacien

BOUFFEES DE CHALEUR

Comment se manifestent-elles? Sensation brutale de chaleur débutant au niveau du thorax et s'étendant vers le cou et le visage. Cette sensation peut être accompagnée d'une hypersudation, de palpitations et d'une sensation d'anxiété.

L'intensité, la durée et la rythmicité varient d'une personne à l'autre.

Y A T'IL DES SOLUTIONS ?

- Privilégier une alimentation froide ou tiède
- Éviter la nourriture trop épicée
- Éviter de consommer de la caféine et de l'alcool
- Éviter de rester dans des atmosphères chaudes pouvant déclencher de manière non négligeable des bouffées de chaleur
- Il pourra être conseillé de porter des vêtements amples et légers et d'utiliser un éventail.

Toujours indiquer aux médecins quel traitement vous prenez. En effet certains traitements pour les bouffées de chaleur peuvent être contre indiqués avec votre maladie.

ANNEXES 3 :

FICHES DESTINÉES AUX PHARMACIENS

Qu'est ce qu'une radiodermite ? Toutes les lésions provoquées par les radiations sur la peau. Elle se présente par un érythème inflammatoire progressif, un oedème des tissus cutanés et sous-cutanés, une desquamation, voire une ulcération cutanée pouvant conduire à une nécrose. Elle peut être associée à une perte des poils et des cheveux en fonction de la zone irradiée.

Quand apparaît-elle ? Vers la 3^{ème} semaine de traitement.

Il existe deux types de radiodermite : les aiguës et les chroniques. Elles peuvent survenir jusqu'à des années après l'exposition à la radiothérapie. Les radiodermites aiguës disparaissent à l'arrêt du traitement même si la cicatrisation peut prendre des mois. Les radiodermites chroniques ne sont pas suivies d'une régression totale des lésions et laissent des séquelles.

Il n'existe pas de consensus sur la prévention et la prise en charge, néanmoins quelques règles sont à respecter

PREVENTION DÈS L'ANNONCE, PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT

À FAIRE

- Porter des vêtements en coton amples, soutiens gorges sans armature
- Arrêter le tabac
- Privilégier les douches tièdes et courtes
- Nettoyer la zone irradiée à l'eau et au savon type syndet, savon surgras.
- Sécher par tamponnement
- Utiliser des émoullients minimum une fois par jour, sans parfum, sans alcool, sans produit irritant.
- Respecter un intervalle de 4h avant la séance
- Se protéger du soleil avec une crème d'indice 50+
- Utiliser une lessive peu détergente

À EVITER

- Les vêtements synthétiques et serrés
- Les produits irritants : alcool, parfum
- Les bains chauds
- Les traumatismes, mêmes minimes, éviter de frotter sa peau lors du séchage
- Le rasage, si nécessaire utiliser un rasoir électrique
- L'exposition au soleil
- Le tabac
- L'usage de traitements locaux ou oraux sans l'aval du radiothérapeute.

Dépister les facteurs de risque : diabète, tabac, nutrition

En cas **d'apparition d'une rougeur** sur la peau, *dirigez le patient vers un médecin*

Souligner l'importance de la surveillance prolongée après la fin de la radiothérapie

PRISE EN CHARGE CONSULTATION SYSTÉMATIQUE

Diriger le patient vers son oncologue, radiothérapeute ou son médecin traitant.

L'utilisation de Biafine®, de pommade au calendula®, de crème à base d'acide hyaluronique et de corticoïde sera à discuter avec le médecin.

L'utilisation de pansement sera indispensable à certain stade de la radiodermite.

Risque d'augmentation de la sensibilité à la radiothérapie:

5-FU, doxorubicine, taxanes, cisplatine, méthotrexate, bléomycine, cyclophosphamide, hydroxyurée, cétuximab, vémurafenib

SYNDROME MAIN-PIED

Il existe deux types de syndrome main pied, celui induit par les chimiothérapies (HSF) et celui induit par les thérapies ciblées (HSFR)

Fiche
pharmacien

Comment se manifeste le HSF ? Il entraîne l'apparition d'érythème accompagné d'une sécheresse cutanée. Il affecte de manière plus importante la paume des mains plutôt que la plante des pieds.

Quand apparaît-il ? Entre le 2^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement.

Comment se manifeste le HSFR ? Apparition d'hyperkératose jaunâtre et douloureuse sur les zones de pression, avec un halo inflammatoire, un oedème périphérique et parfois apparition de bulles. Il affecte de manière plus fréquente la plante des pieds plutôt que la paume des mains.

Quand apparaît-il ? Vers la 6^{ème} semaine de traitement

Quelles sont les conséquences ? Impact majeur sur la qualité de vie et sur les activités du quotidien. Il est important de reconnaître les premiers signes d'apparition : **paresthésie, fourmillement, sensation de picotement.**

Une concession posologique peut être nécessaire, il faut donc insister sur la prévention et les prodromes afin d'agir au plus vite.

PREVENTION

À FAIRE

- Prendre un RDV préalable chez le podologue afin d'enlever les lésions hyperkératosiques préexistantes
- Porter des chaussures larges et absorbant les chocs
- Laisser le maximum de temps les pieds à l'air libre
- Porter des chaussettes en coton
- Privilégier les douches à l'eau tiède
- Utiliser des produits d'hygiène adaptés
- Bien sécher les mains et les pieds sans frotter
- Utiliser des émoullients au moins une fois par jour, de gants ou de chaussons de soins
- Utiliser des gants pour les activités de la vie quotidienne

À EVITER

- Les marches prolongées
- Les chaussures trop serrées
- Les chaussettes synthétiques
- Les bains chauds
- L'exposition au soleil
- Les activités comportant un risque de frottement ou de traumatismes, ex : jardinage, bricolage..
- Les produits contenant de l'alcool et du parfum

PRISE EN CHARGE

Poursuite des règles d'hygiène.

Il est possible de réaliser des bains d'eau froide ou d'appliquer de la glace plusieurs fois par jour.

En cas d'hyperkératose : traitement kératolytique à base d'urée ou d'acide salicylique.

En cas de fissure : crème réparatrice type Cicalfate®, Cicaplast® baume B5.

En cas d'inflammation : dermocorticoïde de classe I mis en place par le médecin + prescription d'antalgique et de patch à la lidocaïne en cas de douleurs.

Les molécules responsables :

Chimiothérapie :

Fréquent : capécitabine, doxorubicine, docétaxel, 5-FU, oxaliplatine, cytarabine, tégafulur

Possible : vinorelbine, vincristine, vinblastine, irinotécan, méthotrexate, cyclophosphamide, bléomycine, cisplatine

Thérapies ciblées : sunitinib, sorafénib, axitinib, pazopanib, regorafénib, bévacizumab, vémurafenib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib (rare)

ERUPTION ACNÉIFORME/ PAPULOPUSTULEUSE

Fiche
pharmacien

Qu'est ce que l'éruption acnéiforme ? C'est l'inflammation d'un follicule pileux entraînant la formation de papulo- pustules principalement sur les zones séborrhéiques. Les lésions ne sont pas assimilables à de l'acné car ce ne sont pas des lésions rétentionnelles.

Ces éruptions reposent volontiers sur un fond érythémateux et sont souvent accompagnées d'un prurit.

Quelles sont les conséquences ? La rupture des lésions peut entraîner une hyperkératose.

Quand apparaît-elle ? Dès les premiers jours de traitement.

Reflète de l'efficacité du traitement, il faut donc prévenir le patient sur la survenue possible de cet effet

PREVENTION

DÈS L'ANNONCE, PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT

À FAIRE

- Se protéger du soleil avec une crème solaire UVA-UVB SPF 50+
- Privilégier les douches tièdes et courtes
- Utiliser des produits d'hygiène doux sans savon et sans parfum
- Utiliser une crème émolliente pour peaux intolérantes, 1 à 2/jour

À EVITER

- La manipulation des boutons et le frottement de la peau
- La réalisation de gommage
- Les produits à base d'alcool ou de parfum
- Ne pas utiliser de kératolytiques
- Les expositions prolongées au soleil
- Les bains chauds

PRISE EN CHARGE

Sensibiliser à l'importance de la poursuite des règles d'hygiène.

En cas de lésions inflammatoires utilisez des crèmes à base de cuivre et de zinc.

Consultation chez l'oncologue ou le dermatologue :

Traitement local par antibiotiques ou dermocorticoïdes. (Attention les tétracyclines et les dermocorticoïdes sont des substances photosensibilisantes)

+/- Traitement systémique à base d'antibiotique ou de rétinoïde.

Cependant, il faut **faire attention aux formes galéniques utilisées**. En effet une lotion pourrait aggraver la xérose induite par les anticancéreux. Il en est de même pour l'utilisation des rétinoïdes.

Vérifier l'**absence de contre-indication** : tétracyclines et rétinoïdes : risque d'hypertension intracrânienne.

LE MAQUILLAGE

Les patients atteints de cet effet indésirable sont généralement très affectés par l'image qu'ils renvoient. Il est donc important de **rassurer le patient quant à l'utilisation de maquillage adapté sur les lésions**.

Certains établissements thermaux proposent des ateliers de maquillage (La Roche Posay, Avène les bains).

Parlez en à vos patients

Les molécules responsables :

Thérapies ciblées : cétuximab, erlotinib, géfitinib, vandétanib, panitumumab, afatinib, lapatinib, tramétinib, cobimétinib, éverolimus, temsirolimus.

Qu'est ce que la xérose ? Elle correspond à des modifications de la couche cornée qui ne peut plus assurer sa fonction de barrière protectrice contre la pénétration d'éléments extérieurs et ne peut plus retenir l'eau, ce qui entraîne une déshydratation. La xérose constitue une source de prurit plus ou moins intense et invalidant pouvant favoriser l'apparition d'excoriations avec risque de surinfection secondaire. Elle affecte les membres, le tronc mais peut aussi affecter les muqueuses.

Peut se manifester sous forme d'eczéma avec les anti-EGFR et peut également entraîner des fissures très douloureuses au niveau des doigts, des talons ou des articulations inter-phalangiennes.

Quand apparaît-elle ? Généralement deux à trois mois après le début du traitement.

PREVENTION DÈS L'ANNONCE, PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT

À FAIRE

- Privilégier une douche rapide à l'eau tiède
- Utiliser des savons doux sans savon et sans parfum
- Pour s'essuyer après la douche tamponner délicatement la peau avec une serviette douce
- Hydrater la peau deux fois par jour du bout des doigts (visage, cou, contour de l'œil, corps)
- Hydrater les lèvres plusieurs fois par jour
- Utiliser des compresses d'eau thermale sur les paupières afin de soulager la sécheresse et le tiraillement
- Réaliser un masque hydratant 1 à 3/semaine
- Utiliser des larmes artificielles en cas de sécheresse au niveau des yeux
- Utiliser un gel buccal en cas de sécheresse buccale
- Utiliser un gel lavant adapté et un lubrifiant en cas de sécheresse vaginale
- Porter des vêtements amples en coton et légers
- Porter des gants lors de travaux manuels ou en milieu humide (vaisselle)

À EVITER

- Les passages fréquents d'une atmosphère chaude à froide ou inversement
- Les atmosphères surchauffées en hiver et très sèches avec les climatiseurs en été
- Les bains chauds prolongés et les douches trop fréquentes
- Les ongles longs
- Les produits astringents contenant de l'alcool, du savon ou du parfum
- Les gommages
- Le contact des mains avec des produits agressifs (ménagers)
- L'immersion prolongée des extrémités dans l'eau
- Le port de chaussettes en matière synthétique et de chaussures inconfortables.

Il est primordial d'insister sur l'importance des règles de prévention et de conseiller des produits adaptés, sans savon, sans parfum, sans alcool et sans extraits de fruits.

PRISE EN CHARGE

Sensibiliser sur l'importance de poursuivre les règles d'hygiène.

Hyperkératose : crème à base d'urée. Akérat®

Fissure : cyanoacrylate liquide (Dermabond®, Liquiband®, Leukosan®.)

Consultation chez l'oncologue, le médecin traitant ou le dermatologue en cas de xérose sévère :

- En cas d'hyperkératose : préparation magistrale à base de kératolytiques.
- En cas d'inflammation : dermocorticoïdes
- En cas de douleur : antalgiques, anesthésiques.

Consultation chez le podologue à envisager en cas de fissure.

Les molécules responsables :

Chimiothérapies : Busulfan, capécitabine

Hormonothérapies : tamoxifène, exemestane, anastrozole, létrozole

Thérapies ciblées : afatinib, géfitinib, lapatinib, erlotinib, cétuximab, panitumumab, dasatinib, imatinib, éverolimus, temsirolimus, tramétinib

PHOTOSENSIBILITÉ

Fiche
pharmacie

Qu'est ce que la photosensibilité? L'ensemble des phénomènes pathologiques cutanés résultants des effets combinés d'un agent exogène et de la lumière. L'action indirecte du soleil engendre la photoactivation de l'agent chimique ce qui cause des effets indésirables cutanés. Il existe deux types de photosensibilité : la phototoxicité et la photoallergie. Il existe également un phénomène spécifique qui se nomme UV recall.

Phototoxicité : Réaction aux UVA et non aux UVB

- dépend de la dose
- dépend de l'exposition solaire
- peut toucher tous les patients
- localisée aux régions photoexposées

Comment se manifeste t'elle ? Peut aller de l'érythème intense, type « gros coup de soleil », accompagné de sensation de brûlure et de picotement, au décollement bulleux suivi d'une desquamation.

Conséquences : Lésions d'hyperpigmentations post inflammatoires pouvant subsister plusieurs mois.

Quand apparaît-elle ? Dans les minutes ou les heures suivant l'exposition solaire.

Chimiothérapies : 5-FU, capécitabine, doxorubicine, procarbazine, vinblastine

Thérapies ciblées : vandétanib
vémurafenib, éverolimus, temsirolimus

Photoallergie : Réaction immunologique d'hypersensibilité de type IV.

- primo sensibilisation
- indépendante de la dose
- s'étend aux zones non exposées au soleil

Comment se manifeste t'elle ? Eczéma prurigineux, avec rarement l'apparition de bulles ou vésicules.

Conséquences : En cas de réaction de photoallergie répétées : lichénification avec desquamation et épaissement de la peau.

Quand apparaît-elle ? Apparaît au moins 24h après l'exposition solaire.

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

UV RECALL : Réactivation d'un érythème solaire antérieur après l'injection d'une chimiothérapie.

Comment se manifeste t'elle ? Erythème, oedème, sensation de brûlure.

Conséquences : Peut persister très longtemps.

Quand apparaît-elle ? L'exposition solaire doit dater de 3 jours avant la prise du médicament.

Phénomène très bien décrit avec le méthotrexate.

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE

Mesures de protection solaire : crème solaire SPF 50+ UVB/UVA + stick solaire (nez, contour des yeux, lèvres) à appliquer 15 minutes avant de sortir de manière uniforme et en quantité suffisante, à renouveler toutes les deux heures.

Port de vêtements amples et longs, lunettes avec verres anti-UV et chapeau.

Ne pas s'exposer aux heures où le soleil est au zénith : 11h à 16h

Prise en charge sur prescription par dermocorticoïdes.

Attention à l'**exposition solaire indirecte** (derrière une vitre) bien sensibiliser le patient sur le risque !!

Toujours vérifier la présence d'autres **médicaments photosensibilisants** (diurétiques thiazidiques, tétracyclines, fluoroquinolones, AINS et corticoïdes en application locale)

MUCITES / STOMATITES

Fiche
pharmacien

Qu'est ce qu'une mucite ? C'est une complication fréquente des anticancéreux. La muqueuse buccale est particulièrement sensible aux traitements car elle est composée de cellules qui se divisent rapidement, elle sera donc directement visée par les chimiothérapies.

C'est une inflammation de la muqueuse buccale due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif, aboutissant notamment à la survenue d'aphtes et d'ulcérations.

Quelles sont les conséquences ? De fortes douleurs peuvent se déclarer pouvant entraîner une dysphagie et donc une diminution de l'alimentation, il y a également un risque d'infection. Quand la mucite est trop importante une diminution voire un arrêt du traitement peut être discuté.

Il sera primordial d'examiner la cavité buccale de manière journalière et de sensibiliser le patient à l'importance de la prévention.

PREVENTION

DÈS L'ANNONCE, PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT

1. Le bilan bucco dentaire

- A réaliser avant le début du traitement
- Suivi dentaire 1 à 2/an

2. Soins bucco-dentaires : prévenir la formation de la plaque dentaire

- **Brossage minutieux** avec une brosse à dent souple 7 à 15/100
- Dentifrice fluoré, non mentholé
- Brossettes inter dentaires et fil dentaire
- **Bain de bouche** avec du bicarbonate de sodium 1,4% ou sérum physiologique 6 à 8/jour, à garder en bouche minimum 30 secondes, à réaliser à distance des repas

3. Règles hygiéno-diététiques :

- **Maintenir d'hydratation des muqueuses :**
 - o 1 L à 1,5 L d'eau par jour
 - o Stimuler la salivation avec des gommes à mâcher ou des glaçons à sucer
 - o Utilisation de substitut salivaire Artisial : 6 à 8/jour, Aequasial : 4 à 6/jour, BioXtra au coucher sur les gencives et prothèses
- **Alimentation adaptée :** froide ou à température ambiante, liquide. Eviter les aliments trop chauds, épicés (poivre, piment), durs et croquants (pains, biscottes, noisettes, chips), acides (agrumes, tomates, fraises vinaigre, moutarde) et les aliments favorisant les aphtes (noix et gruyère)
- Eviter l'alcool et le tabac

PRISE EN CHARGE

- Continuer les **soins bucco-dentaires** et **règles hygiéno-diététiques** avec **bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% 8 à 10/jour**.
- Evaluer **l'état nutritionnel** du patient, proposer des CNO si nécessaire.

Prévenir l'oncologue ou le médecin traitant qui prescrira :

- En cas de candidose avérée : **antifongique pur** à avaler afin de traiter tout le tube digestif, de préférence un non azolé (inhibiteur CYP3A4 risque d'interaction ++)
- Prescription d'antalgiques, d'anesthésiques par le médecin généraliste ou le spécialiste. Si utilisation d'anesthésiques locaux, prendre 1h avant ou 2h après le repas

Malgré une utilisation empirique, les mélanges de type potion ne sont pas indiqués

Les molécules responsables :

Chimiothérapie : fluorouracile, doxorubicine, bléomycine, méthotrexate, cisplatine, cytarabine, topotécan, irinotécan, cyclophosphamide, vinblastine, vincristine, taxanes, étoposide, hydroxyurée...

Thérapies ciblées : cétuximab, erlotinib, panitumumab, afatinib, lapatinib, sunitinib, pazopanib, sorafénib, axitinib, regorafénib, everolimus, temsirolimus

Radiothérapie des cancer ORL (en cas d'association à la chimiothérapies ou thérapies ciblées apparition dans près de 95 à 100% des cas)

L'ALOPÉCIE

L'alopecie est un événement marquant et particulièrement redouté par les patientes. Elle entraîne une dégradation de l'image corporelle, elle stigmatise le patient dans la maladie cancéreuse, elle porte atteinte à la féminité et elle est exposée au regard des autres. Son impact psychologique est donc majeur.

Description : L'alopecie est due à l'action cytotoxique des anticancéreux sur le follicule pileux. Sa survenue dépend de la nature de l'anticancéreux, de sa dose mais aussi du risque individuel. L'alopecie apparaît généralement dans les **10 à 20 jours** après le début du traitement. C'est un phénomène assez brutal puisque tous les cheveux en phase de pousse (phase anagène) sont concernés, on parle d'effluvium anagène. Le cheveu perd son ancrage dans le folliculum et tombe par « poignées » au moindre traumatisme ou tirage. Cependant, l'alopecie n'est pas forcément totale et il peut persister des cheveux qui sont majoritairement dans la phase télogène. Une chute plus tardive est également possible avec d'autres molécules (méthotrexate, fluorouracile) par un mécanisme d'effluvium télogène. La chute de cheveux n'est pas douloureuse mais certains patients peuvent ressentir une démangeaison et des picotements du cuir chevelu.

C'est un phénomène **majoritairement réversible**, la repousse débute entre 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement à la vitesse mensuelle d'environ 1cm par mois. L'aspect et la couleur des cheveux peuvent être modifiés lors de la repousse, ils peuvent être plus épais, plus souples, plus ondulés.

Les cils, les sourcils, les poils des zones axillaires et pubiennes peuvent également être touchés.

Des conseils et des solutions peuvent être proposés afin d'aider les patients à surmonter cette épreuve.

PREVENTION

Le pharmacien peut conseiller au patient de :

- Se couper les cheveux courts avant le début du traitement
- Eviter les agressions chimiques (teinture, permanente) et mécaniques (brushing, lissage, brossage énergique)
- Utiliser un shampoing doux
- Se laver les cheveux la veille du traitement et éviter de se les laver pendant plusieurs jours après (3 à 8 jours)
- Laisser sécher les cheveux à l'air libre et éviter de les frotter avec une serviette

Le port d'un casque réfrigérant est possible pour certaines chimiothérapies, à débiter 20 à 30 minutes avant la chimiothérapie. Le patient peut en discuter avec son oncologue.

PRISE EN CHARGE

Il est possible de porter un turban, un foulard, un chapeau ou bien une prothèse capillaire. Il existe une gamme très variée de prothèse capillaire en cheveux synthétiques ou naturels. L'assurance maladie permet une prise en charge de 125 €, la mutuelle peut parfois permettre une prise en charge complémentaire.

Il peut être conseillé d'utiliser du Minoxidil® 2% afin de favoriser la repousse sur avis médical.

Des lotions peuvent être conseillées pour diminuer les démangeaisons.

Les molécules responsables :

Chimiothérapies : taxanes, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, irinotécan, épiorubicine, topotécan, vincristine, vinblastine, bléomycine, melphalan, fluorouracile, méthotrexate, vinorelbine..

Hormonothérapies : tamoxifène, exemestane, anastrozole, létrozole, fluvestrant

Thérapies ciblées : afatinib, géfitinib, lapatinib, erlotinib, cétuximab, panitumumab, tramétinib

TOXICITÉ UNGUEALE

Description : Comme tous les tissus à renouvellement cellulaire rapide, la matrice de l'ongle est particulièrement sensible aux chimiothérapies. Ils existent diverses atteintes unguéales (chimiothérapies++) ou péri-unguérales (thérapies ciblées ++), pouvant avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients.

- Une diminution de la croissance de la tablette unguéale et une plus grande fragilité accompagnée de stries transversales (reflet de l'arrêt brutal et transitoire de la multiplication des kératinocytes) : **Ligne de Beau**.
- Il peut s'y associer un décollement distal de l'ongle : **onycholyse** (très douloureux).
- L'apparition de dyschromie est possible : **leuconychies** en cas d'hypopigmentation, **mélanonychies** en cas d'hyperpigmentation qui peuvent être longitudinales, transversales ou totales. Les leuconychies et les mélanonychies peuvent être associées. De manière plus rares et souvent asymptomatiques : peuvent apparaître des **hémorragies filiformes**.
- **Paronychies** : Inflammation de la peau se trouvant sur le pourtour de l'ongle, souvent très douloureuses.
- **Granulomes pyogéniques** : possible évolution des paronychies, se manifeste par des bourgeons charnus sur les bords latéraux des ongles.

Ces effets apparaissent dans les premières semaines de traitement et régressent lentement à l'arrêt du traitement.

PREVENTION

À FAIRE

- Se couper les ongles régulièrement
- Utiliser des gants en coton lors des activités « traumatisantes », notamment le jardinage, et des gants en plastique lors d'immersion dans l'eau
- Utiliser des vernis avec silicium ou non
- Hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles
- Porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton

À EVITER

- Les ongles trop courts
- La manipulation des cuticules
- Les traumatismes unguéaux, ne pas utiliser les ongles comme « outils »
- Les immersions prolongées dans l'eau ou produits ménagers,
- Les durcisseurs, les dissolvants avec acétone, les manucures, les faux ongles et tous les produits pouvant être irritants
- Les chaussures trop serrées et les chaussettes synthétiques

Il est important d'éduquer le patient sur la reconnaissance des signes précurseurs des complications de type onycholyse ou paronychies (gonflement, douleurs, décollement de l'ongle), afin d'assurer une prise en charge rapide.

PRISE EN CHARGE

- Bains antiseptiques (Dakin®, Hexomedine® transcutanée) peuvent être conseillés par le pharmacien dès les premiers signes
- Antibiotique et corticoïde fort peuvent être prescrits
- Certaines fois le recours à la chirurgie s'avère essentiel.

Les molécules responsables :

Chimiothérapies : taxanes +++, vincristine, doxorubicine, busulfan, bléomycine, cisplatine, cyclophosphamide, étoposide, hydroxyurée, méthotrexate, pémétrexed, fluorouracile, capécitabine, idarubicine, melphalan, topotécan, vincristine...

Thérapies ciblées : éverolimus, temsirolimus, tramétinib, afatinib, géfitinib, erlotinib, cétuximab, panitumumab, cétuximab.

SECHERESSE VAGINALE

Fiche
pharmacien

Comment se manifeste-elle? Déshydratation de la muqueuse vaginale entraînant une gêne.

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE

En prévention il est conseillé d'utiliser quotidiennement des produits d'hygiène intime sans savon et sans parfum.

En cas de sécheresse avérée :

- Soins lavants spécifiques pour sécheresse intime
- Gels vaginaux lubrifiants à l'acide hyaluronique pour soulager l'inconfort.

En cas de prescription d'œstrogène en topique vérifier que la patiente ne soit pas traitée par anti-aromatase.

Les molécules responsables :

Hormonothérapies: anastrozole ++, exemestane ++, letrozole ++, tamoxifène.

TROUBLES VASOMOTEURS

Fiche
pharmacien

Comment se manifestent-ils? Sensation brutale de chaleur débutant au niveau du thorax et s'étendant vers le cou et le visage. Cette sensation peut être accompagnée d'une hypersudation, de palpitations et d'une sensation d'anxiété.

L'intensité, la durée et la rythmicité varient d'un patient à l'autre.

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE

- Privilégier une alimentation froide ou tiède
- Éviter la nourriture trop épicée
- Éviter de consommer de la caféine et de l'alcool
- Éviter de rester dans des atmosphères chaudes pouvant déclencher de manière non négligeable des bouffées de chaleur
- Il pourra être conseillé de porter des vêtements amples et légers et d'utiliser un éventail.

Il faudra rappeler aux patients qu'il est très important de signaler à tout professionnel de santé quels médicaments il prend. En effet certains médicaments peuvent être **contre indiqués** avec les traitements. (Par ex : **les oestrogènes, ou les phyto-oestrogènes** indiqués dans la prise en charge des troubles climatiques ne doivent pas être prescrit en cas de cancer du sein hormono-dépendant.)

Le médecin pourra prescrire pour atténuer les troubles vasomoteurs des ISRS (citalopram, escitalopram), ISRNA (venlafaxine), ou encore des anticonvulsivants (prégabaline, gabapentine).



Il est important de vérifier **l'absence de contre-indication** avec le traitement anticancéreux. En effet le citalopram, l'escitalopram et la venlafaxine peuvent allonger l'intervalle QT ce qui pourrait le contre-indiquer avec certains anticancéreux (lapatinib, sunitinib..). D'autre part certains ISRS et ISRNA sont des inhibiteurs du CYP 2D6 ce qui diminuera l'efficacité du tamoxifène.

Les molécules responsables :

Hormonothérapies :

- tamoxifène ++, exemestane, letrozole, anastrozole, fluvestrant
- leuproréline, bicalutamide, flutamide

Chimiothérapies: fluorouracile, carboplatine, cisplatine, bléomycine, taxanes, cyclophosphamide.

Annexe 4

Grille OAG (Oral Assessment Guide)

Grille OAG (Oral Assessment Guide*)

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération			Score
			1	2	3	
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler	
La déglutition	L'observation	Demander au malade d'avaler	Normale	Douleur lors de la déglutition	Absence de déglutition	
Les lèvres	Le regard et la palpation	Observer	Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements	
La langue	Le regard et la palpation	Observer et toucher les tissus	Rose et humide, présence des papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, boursouflée	
La salive et la langue	L'observation et la langue	Replier l'extrémité de la langue vers le bas ce qui déclenche une production de salive	Transparente	Visqueuse, épaisse, de mauvaise qualité	Absente	
Les muqueuses	Le regard	Observer l'apparence des tissus	Roses et humides	Inflammatoires, avec l'inclusion de plaques blanches pas d'ulcération	Ulcérations et/ou saignements	
Les gencives	Le regard et la langue	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, oedémateuses	Saignements spontanés ou lors de pressions	
Les dents	Le regard	Observer l'apparence des dents et l'ensemble de la dentition	Propres et sans débris	Plaques et débris bien localisés (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sur toutes les gencives et les dents abîmées	
TOTAL						.../24

*Grille d'évaluation de l'état de la bouche développée par le centre médical de l'Université du Nebraska à Buffalo et testée par J. Eilers.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Les cancers en France. [en ligne]. [Consulté le 15 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1
- [2]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? [en ligne]. [Consulté le 15 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>
- [3]. OMS. WHO - Cancer. [en ligne]. [Consulté le 15 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
- [4]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [en ligne]. [Consulté le 15 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Dysfonctionnement-de-la-cellule>
- [5]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Division cellulaire - Qu'est-ce qu'un cancer ? [en ligne]. [Consulté le 15 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Division-cellulaire#toc-les-mutations>
- [6]. RESSOURCE BIOLOGIQUE EN NUMÉRIQUE. La régulation du cycle cellulaire : introduction générale. [en ligne]. [Consulté le 17 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction
- [7]. G. SEGALA. Cancer : Les mécanismes biologiques. *Revue Futura Sciences*. [en ligne]. [2012]. [Consulté le 18 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/les-mecanismes-du-cancer_1453/c3/221/p5/#xtor=AL-40
- [8]. L. MEIJER. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Bulletin du Cancer*. [2003]. Vol. 93, pp. 311-326.
- [9]. LA LIGUE CONTRE LE CANCER. Comment une cellule devient-elle cancéreuse ? [en ligne]. [Consulté le 14 novembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.ligue-cancer21.net/blog/article/comment-une-cellule-devient-elle-cancereuse>
- [10]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Qu'est-ce que le cancer ? Ligue contre le cancer [en ligne]. [Consulté le 15 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Dysfonctionnement-de-la-cellule>
- [11]. COLLÈGE FRANÇAIS DES PATHOLOGIES COPATH. Anatomie Pathologique : Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. *Edition Elsevier Masson*. [2011].

- [12]. G. FAVRE. Histoire naturelle des cancers. Cours à la faculté de pharmacie, TOULOUSE 2014.
- [13]. M. TUBIANA. Généralités sur la cancérogénèse. *Comptes Rendus Biologies*. [2017]. Vol. 331, pp. 114-125.
- [14]. JC. SORIA, S. VIGNOT, C. MASSARD, O. MIR. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement du cancer XXVIème cours de l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy. *Edition John Libbey EUROTEXT, 2ème édition*. [2011].
- [15]. FONDATION QUÉBÉCOISE DU CANCER. Comment classifier un cancer selon le TNM, stade et grade ? [en ligne]. [Consulté le 17 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>
- [16]. CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD. Infection et cancer. [en ligne]. [Consulté le 22 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.cancer-environnement.fr/370-Infections-et-cancer.ce.aspx>
- [17]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Les stratégies de dépistage du cancer. [en ligne]. [Consulté le 23 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Strategies-de-depistage>
- [18]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Dépistage : en 2 clics vos informations personnalisées. INCa - Quizz dépistage [en ligne]. [Consulté le 23 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://vosconseilsdepistage.e-cancer.fr/>
- [19]. C. EVEN, S.VIGNOT. Stratégie en oncologie. *Bulletin du cancer*. [2014]. Vol. 9, pp. 1-6.
- [20]. JF. MORERE, F. MORNEX, D. SOULIERES. Thérapeutique du cancer. *Edition springer, 2ème édition*. [2011].
- [21]. J. TREDANIEL. Les médicaments des cancers. *Edition ESKA, 1ère édition*. [2013].
- [22]. C. BARDET, J. COOK-MOREAU. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. *Actualités pharmaceutiques*. [2013]. Vol. 52, pp. 18-22.
- [23]. F. BOUYET, F. PILLON, JP. BELON. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase, vers une polypharmacologie ciblée en cancérologie. *Actualités Pharmaceutiques*. [2010]. Vol. 49, pp. 41-45.
- [24]. D. VITAL DURAND, C. LE JEUNNE. Dorosz, guide pratique des médicaments. *Edition Maloine, 36ème édition*. [2017].

- [25]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. [en ligne]. [Consulté le 19 décembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
- [26]. C. ROBERT. Maîtriser les effets cutanés de son traitement anti-EGFR. *Edition John Libbey, 1ère édition*. [2008].
- [27]. B. DRENO. Anatomie et physiologie de la peau et ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2009]. Vol. 136, pp. 247-251
- [28]. M-C. MARTINI. Introduction à la dermatologie et à la cosmétologie. *Edition Lavoisier, 3ème édition*. [2011].
- [29]. B. CRICKX. Fonction sébacée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2005]. Vol. 132, pp. 57-58.
- [30]. B. CRICKX. Structure des annexes cutanées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2005]. Vol. 132, pp. 33-46.
- [31]. M-M. AURIOL, Y. LE CHARPENTIER. Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. In : *Médecine Buccale, 28-120-M-10 Édition Elsevier Masson*. [2008]
- [32]. OMS. Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. [en ligne]. [Consulté le 1 octobre 2018]. Disponible à l'adresse : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf>
- [33]. G. PIGNOT, T. LEBRET, D. CHEKULAEV, M. PEYROMAURE, D. SAIGHI, T. FLAM, D. AMSELLEM-OUAZANA, B. DEBRE, M. ZERBIB. Cicatrisation et thérapies ciblées : quelles précautions en période périopératoire ? *Progrès en urologie*. [2011]. Vol. 21, pp. 166-172.
- [34]. P. CLAVERE, A. BONNAFOUX-CLAVERE, JM. BONNETBLANC. Réactions cutanées induites par les rayonnements ionisants. In : D. BESSIS, C. FRANCES, B. GUILLOT, JJ. GUILHOU, *Dermatologie et médecine : Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétiques et oncologie dermatologique*. *Edition Springer*. [2007]. Vol. 3, pp. 73.1-73.9.
- [35]. A. MODESTO, JC. FAIVRE, F. GRANEL-BROCARD, YG. TAO, Y. POINTREAU. Évaluation et prise en charge de la toxicité cutanée en cours de radiothérapie. *Cancer, radiothérapie*. [2012]. Vol. 16, pp. 456-461.
- [36]. Y. LASSERE, P. HOFF. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Europea journal of Oncoly Nursing*. [2004]. Vol. 8, pp. 31-40.

- [37]. K.K. MILLER, L. GORCEY, B.N. MACLELLAN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [2014]. Vol. 71, pp. 787-794.
- [38]. D. BESSIS, B. GUILLOT, O. DEREURE. Effets cutanéomuqueux indésirables des chimiothérapies anti-tumorales. In : D. BESSIS, C. FRANCES, B. GUILLOT, JJ. GUILHOU, *Dermatologie et médecine : Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétiques et oncologie dermatologique*. Edition Springer. [2007]. Vol. 3, pp. 71.1-71.14.
- [39]. A. LIPWORTH, C. ROBERT, A. ZHU. Hand - foot syndrome (Hand-foot Reaction, Palmar-Plantar Erythrodysesthesia): Focus on Sorafenib and Sunitinib. *Oncology*. [2009]. Vol. 77, pp. 257-271.
- [40]. D. BESSIS, O. DEREURE, B. GUILLOT. Effets cutanéomuqueux indésirables des cytokines et des nouvelles molécules anticancéreuses. In : D. BESSIS, C. FRANCES, B. GUILLOT, JJ. GUILHOU, *Dermatologie et médecine : Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétiques et oncologie dermatologique*. Edition Springer. [2007]. Vol. 3, pp. 72.1-72.18.
- [41]. JB. MACDONALD, B. MACDONALD, LE. GOLITZ, P. LORUSSO, A. SEKULIC. Cutaneous adverse effects of targeted therapies, part I : inhibitors of the cellular membrane. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [2015]. Vol. 72, pp. 203-218.
- [42]. J. SHEU, EB. HAWRYLUK, G. LITSAS, M. THAKURIA, NR. LEBOEUF. Papulopustular Acneiform Eruptions Resulting From Trastuzumab, a HER2 Inhibitor. *Clinical breast cancer*. [2015]. Vol. 15, pp. 77-81.
- [43]. C. VOILLIOT-TROTOT, F. GRANEL-BROCARD, L.GEOFFROIS, P.TRECHOT, P. NGUYEN-THI, JL. SCHMUTZ, A. BARBAUD. Effets indésirables cutanés et retentissement sur la qualité de vie des inhibiteurs de mTOR au cours du traitement du cancer du rein. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2013]. Vol. 140, pp. 353-362.
- [44]. C. MATEUS, C. ROBERT. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *La revue de Médecine interne*. [2009]. Vol. 30, pp. 401-410.
- [45]. JC. HU, P. SADEGHI, LC PINTER-BROWN, S. YASHAR, MW CHIU. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [2007]. Vol. 56, pp. 317-326.
- [46]. J. VALENTINE, V. REDDY BELUM, J. DURAN, K. CICCOLINI, K. SCHLINDER, S. WU, ME. LACOUTURE. Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [2015]. Vol. 72, pp. 656-667.

- [47]. V. SIBAUD, L.LAMANT, V.MAISONGROSSE, JP. DELORD. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2013]. Vol. 140, pp. 510-520.
- [48]. M. GLATZ, G. HOFBAUER. Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chemical Immunology Allergy*. [2012]. Vol. 97, pp. 167-179.
- [49]. D. LEROY, A. DOMPMARTIN, C. SZCZURKO. Flutamide photosensitivity. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. [1996]. Vol. 12, pp. 216-218.
- [50]. KL. GOLDFEDER, JM. LEVIN, KA. KATZ, L. CLARKE, A. LOREN, W. JAMES. Ultraviolet recall reaction after total body irradiation, etoposide, and methotrexate therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [2007]. Vol. 56, pp. 494-499.
- [51]. A. LEVY, A. HOLLEBECQUE, C. BOURGIER, Y. LORIOT, J. GUIGAY, C. ROBERT, S. DELALOGUE, R. BAHLEDA, C. MASSARD, JC. SORIA, E. DEUTSCH. Targeted therapy-induced radiation recall. *European Journal of Cancer*. [2013]. Vol. 49, pp. 1662-1668.
- [52]. V. SIBAUD, I. GARRIDO-STOWHAS, E. COTTURA, C. CHEVREAU. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bulletin du cancer*. [2011]. Vol. 98, pp. 1221-1229.
- [53]. V. SIBAUD, JC. FRICAIN, R. BARAN, C. ROBERT. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Première partie : les chimiothérapies. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2013]. Vol. 140, pp. 183-196.
- [54]. V. SIBAUD, C. ROBERT. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2013]. Vol. 140, pp. 266-273.
- [55]. E. CAILLOT, F. DENIS. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer, Radiothérapie*. [2012]. Vol. 16, pp. 358-363.
- [56]. RJ. BENSADOUN, N. MAGNE, PY. MARCY, F. DEMARD. Chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients : new trend in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinoaryngol*. [2001]. Vol. 9, PP. 481-487.
- [57]. E. VIGARIOS, V. SIBAUD. Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. *Actualités Régionales, Nationales et Internationales en Soins oncologiques*. [2014].
- [58]. V. SIBAUD, F. BORALEVI, E. VIGARIOS, JC. FRICAIN. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2014]. Vol. 141, pp. 354-363.
- [59]. H. VUILLET-A-CILES, A. LAGARDE, J. BUXERAUD. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*. [2014]. Vol. 540, pp. 25-29.

- [60]. C. ROBERT, P. GIMEL. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques. *Bulletin du Cancer*. [2011]. Vol. 98, pp. 35-46.
- [61]. F. SCOTTE, S. MARSAN, E. LEVY, S. OUDARD. Toxicité chimio-induite des phanères. *La Lettre du Cancérologue*. [2007]. Vol. 6, pp. 367-371.
- [62]. F. DALENC. Toxicité et effets secondaires à long terme de l'hormonothérapie adjuvante. *La lettre du sénologue*. [2009]. Vol. 44, pp. 22-26.
- [63]. R. BONNIOL, M-O. TIMSIT. Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate. *Progrès en Urologie*. [2012]. Vol. 22, pp. 881-885.
- [64]. R. ODERMATT, A. WOLFER, K.ZAMAN. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. *Revue Médicale Suisse*. [2013]. Vol. 9, pp. 1090-1094.
- [65]. ONCOMIP. Infos traitements anti-cancéreux. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2018]. Disponible à l'adresse : <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/>
- [66]. OMS. Vos questions les plus fréquentes - comment l'OMS définit-elle la santé ? [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/suggestions/faq/fr/>
- [67]. RJ. BENSADOUN, P. HUMBERT, J. KRUTMAN, T. LUGER, R. TRILLER, A. ROUGIER, S. SEITE, B. DRENO. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Management and Research*. [2013]. Vol. 5, pp. 401-408.
- [68]. B. DRENO, RJ. BENSADOUN, P. HUMBERT, J. KRUTMANN, T. LUGER, R. TRILLER, A. ROUGIER, S. SEITE,. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. [2013]. Vol. 27, pp. 1071-1080.
- [69]. REPUBLIQUE FRANÇAISE. Produits cosmétiques, Article L-513-1. *Code de la santé publique*. [en ligne]. [Consulté le 23 avril 2018]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=B95947FD29791FAEB390B602585A03FC.tplgfr36s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171374&cidTexte=LEGITEXT00006072665&dateTexte=20180422
- [70]. REPUBLIQUE FRANÇAISE. Médicaments, Article L5111-1. *Code de la santé publique*. [en ligne]. [Consulté le 23 juin 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867>

- [71]. REPUBLIQUE FRANÇAISE. Les dispositifs médicaux, Article L-5211-1. Code de la santé publique. [en ligne]. [Consulté le 23 juin 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171570&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081231>
- [72]. M. SAYAG. Produits de toilette. *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. [2014]. Vol. 9, pp. 1-7.
- [73]. G. BEYLOT. Les produits d'hygiène corporelle. *Actualités Pharmaceutiques*. [2011]. Vol. 508, pp. 57-60.
- [74]. E. COLLET, G. JEUDY, S. DALAC. Dermatitis de contact aux produits d'hygiène. *Revue Française d'allergologie*. [2009]. Vol. 49, pp. 360-365.
- [75]. G. DUCOMBS. Intolérance aux cosmétiques. *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. [2000]. Vol. 50, pp. 1-10.
- [76]. M. VIGAN, M. Réglementation européenne des cosmétiques. *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. [2004]. Vol. 50, pp. 1-7.
- [77]. AVÈNE. XeraCalm A.D Huile lavante relipidante. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/corps/soins-specifiques/xeracalm-ad-peaux-a-tendance-atopique-demangeaisons/xeracalm-ad-huile-lavante-relipidante-corps>
- [78]. LA ROCHE POSAY. Lipikar Syndet AP+. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=21690>
- [79]. MÊME. L'huile lavante pour le corps. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/mon-corps/15-huile-lavante-corps.html>
- [80]. BIODERMA. Atoderm Intensive Gel Moussant. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/atoderm/intensive-gel-moussant>
- [81]. A-DERMA. Gel moussant émollient EXOMEGA. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.aderma.fr/fr-fr/exomega/gel-moussant-emollient>
- [82]. A. GOUGEROT-SCHWARTZ. Hydratation et produits hydratants. *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. [2010]. Vol. 8, pp. 1-7.
- [83]. H. DUPLAN, T. NOCERA. Hydratation cutanée et produits hydratants. *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. [2012]. Vol. 8, pp. 1-7.

- [84]. AVÈNE. XeraCalm A.D Baume relipidant. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-specifiques/xeracalm-ad-peaux-a-tendance-atopique-demangeaisons/xeracalm-ad-baume-relipidant>
- [85]. LA ROCHE POSAY. Lipikar Baume AP+. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=12004>
- [86]. BIODERMA. Atoderm PP Baume. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/atoderm/pp-baume>
- [87]. MÊME. La Crème pour le Corps. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/mon-corps/11-creme-corps.html>
- [88]. A-DERMA. Baume EXOMEGA CONTROL. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.aderma.fr/fr-fr/exomega-control/baume-cosmetique-sterile>
- [89]. AVÈNE. Tolérance extrême Crème. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-quotidiens/tolerance-extreme-peaux-sensibles-a-hypersensibles/tolerance-extreme-creme>
- [90]. LA ROCHE POSAY. Toleriane Ultra Fluide. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=11933>
- [91]. MÊME. La Crème pour le Visage. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/soins-visage-et-cuir-chevelu/12-chimio-creme-visage.html>
- [92]. BIODERMA. Secure Atoderm CHT. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/secure/atoderm-cht>
- [93]. V. SIBAUD, JP. DELORD, C. ROBERT. Dermatologie des traitements anticancéreux. Guide pratique. *Edition Privat*. [2014].
- [94]. ANSM. Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques - Point d'information. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-Point-d-information>
- [95]. AVÈNE. Akérat 10 Crème corporelle. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/corps/soins-specifiques/akerat-peaux-rugueuses/akerat-10-creme-corporelle>

- [96]. LA ROCHE POSAY. Iso-Urea Lait. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=894>
- [97]. G. DE RAUGLAUDRE, A. COURDI, F. DELABY-CHAGRIN, A. D'HOMBRES, JM. HANNOUN-LEVY, L. MOUREAU-ZABOTTO, A. RICARD-TALLET, Y. ROUAH, N. SALEM, O. THOMAS, T. NOCERA, S. MERY, C. MERIAL-KIENY. Tolérance de l'association de sucralfate / sels de Cu-Zn dans les radiodermites. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. [2008]. Vol. 1, pp. 11-15.
- [98]. AVÈNE. Cicalfate Crème réparatrice. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-specifiques/cicalfate-peaux-irritees/cicalfate-creme-reparatrice>
- [99]. LA ROCHE POSAY. Cicaplastbaume B5 Crème réparatrice. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=5845>
- [100]. BIODERMA. Cicabio Crème. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/cicabio/creme>
- [101]. A-DERMA. Dermalibour+, crème réparatrice. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.aderma.fr/fr-fr/dermalibour/creme-reparatrice>
- [102]. A. BERGER, C. REGUEIRO, T. HIJAL, D. PASQUIER, C. DE LA FUENTE, F. LE TINIER, B. COCHE-DEQUEANT, E. LARTIGAU, D. MOYAL, S. SEITE, RJ. BENSADOUN. Interest of supportive and barrier protective skin care products in the daily prevention and treatment of cutaneous toxicity during radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. [2018]. Vol. 12, pp. 1-7.
- [103]. C. COUTEAU, L. COIFFARD. La formulation cosmétique à l'usage des professionnels et des amateurs. *Edition Le Moniteur des pharmacies*. [2014].
- [104]. N. CLERE. Le soleil, un ami dont il faut se protéger. *Actualités pharmaceutiques*. [2012]. Vol. 51, pp. 37-38.
- [105]. JC. BEANI. Photodermatoses. *Dermatologie*. [2015]. Vol. 10, pp. 1-26.
- [106]. ANSM. Bon usage des produits de protection solaire : Messages clés. [2017].
- [107]. S. JUVIN. Accompagnement dermocosmétique du patient cancéreux. *Actualités pharmaceutiques*. [2016]. Vol. 576, pp. 39-43.
- [108]. AVÈNE. Crème solaire minérale SPF50+. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/solaire/peaux-intolerantes/mineral-et-compact/creme-minerale-spf50>

- [109]. LA ROCHE POSAY. Anthelios Ultra Crème SPF50+. [en ligne]. [Consulté le 13 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=24306>
- [110]. BIODERMA. Photoderm MINERAL SPF 50+. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/photoderm/mineral-spf-50>
- [111]. A-DERMA. Crème solaire SPF 50+. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.aderma.fr/fr-fr/a-derma-protect/creme-spf-50>
- [112]. J. PAVLACKOVA, P. EGNER, T. SEDLACEK, P. MOKREJS, J. SEDLARIKOVA, J. POLASKOVA. In vivo efficacy and properties of semisolid formulations containing panthenol. *Journal of Cosmetic Dermatology*. [2018]. Vol. 01, pp. 1-9.
- [113]. BIODERMA. Secure Nodé CHT. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/secure/node-cht>
- [114]. MÊME. La Brume Pour Le Cuir Chevelu. [en ligne]. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/soins-visage-et-cuir-chevelu/10-alopecie-brume-cuir-chevelu.html>
- [115]. C MERIAL-KIENY, T. NOCERA, S. MERY. Maquillage correcteur médical en post chimiothérapie. *Annales de dermatologie et de Vénéréologie*. [2008]. Vol. 135, pp. 25-28.
- [116]. PH. DESHAYES. Maquillage : techniques de camouflage. *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. [2012]. Vol. 7, pp. 1-6.
- [117]. PH. DESHAYES. Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. [2008]. Vol. 135, pp. 208-210.
- [118]. AVENE. Sticks Correcteurs. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/maquillage/neutraliser-vos-imperfections/sticks-correcteurs>
- [119]. LA ROCHE POSAY. Toleriane Teint fluide. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=871>
- [120]. LA ROCHE POSAY. Toleriane Teint Compact. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=870>
- [121]. AVENE. Poudres mosaïques. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/maquillage/sublimier-votre-visage/poudres-mosaïques>

- [122]. AVÈNE. Crayons correcteurs sourcils. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.eau-thermale-avene.fr/maquillage/sublimer-votre-visage/crayons-correcteurs-sourcils>
- [123]. C. COUTEAU, E. PAPARIS, L. COIFFARD. Comparaison de différents vernis à ongles en matière d'efficacité photoprotectrice. Étude de l'intérêt de leur recours en soins de support en oncologie. *Bulletin du Cancer*. [2016]. Vol. 103, pp. 612-621.
- [124]. LA ROCHE POSAY. Vernis au silicium. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=7227>
- [125]. MÊME. Le Vernis Rouge au silicium. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/mes-ongles/141-verniss-rouge.html>
- [126]. EVAUX. Evonail® réparateur, soin des ongles. [en ligne]. [Consulté le 10 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <http://boutique.evauxlaboratoires.com/produit/evonail-reparateur-soin-des-ongles/>
- [127]. MÊME. Le Soin pour les Ongles. [en ligne]. [Consulté le 21 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/mes-ongles/16-soin-ongles.html>
- [128]. R. DIMITRIS, D. RALPH. Management of simple brittle nails. *Dermatologic therapy*. [2012]. Vol. 25, pp. 569-573.
- [129]. MÊME. L'Huile Dissolvante. [en ligne]. [Consulté le 21 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/mes-ongles/143-huile-dissolvante.html>
- [130]. MÊME. Kit chimio mains et pieds. [en ligne]. [Consulté le 21 mai 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.memecosmetics.fr/fr/mains-pieds/129-la-routine-mains-pieds.html>
- [131]. O. BALLY, O. DERBEL, O. TREDAN, P.E. HEUDEL, T. BACHELOT, L. EBERST, A. DUFRESNE, M. BRAHMI, M.P. SUNYACH, E.M. NEIDHARDT, M. CHELGHOUM, L. RAY-COQUARD. Evaluation de la tolérance et effet sur la qualité de vie d'une gamme de produits dermo-cosmétiques chez des femmes sous traitements anticancéreux - Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard. [en ligne]. [Consulté le 21 mai 2018]. Disponible à l'adresse : https://www.memecosmetics.fr/img/pdf/meme_publication_en_ligne.pdf
- [132]. S. ABED, C.KHOURY, JJ.MORAND. Radiodermites. *EMC - Dermatologie*. [2016]. Vol. 11, pp. 1-8.
- [133]. C. CHARGARI, I. FROMANTIN, YM. KIROVA. Intérêts des applications cutanées en cours de radiothérapie pour la prévention et le traitement des épithéliites radio-induites. *Cancer, Radiothérapie*. [2009]. Vol. 13, pp. 259-266.

- [134]. I. ROY, A. FORTIN, M. LAROCHELLE. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiothérapie, Oncology*. [2001]. Vol. 58, pp. 333-339.
- [135]. S. HEGGIE, G. BRYANT, L. TRIPCONY, J. KELLER, P. ROSE, M. GLENDENNING, J. HEATH. A Phase III Study on the Efficacy of Topical Aloe Vera Gel on Irradiated Breast Tissue. *Cancer Nursing*. [2002]. Vol. 25, pp. 442.
- [136]. P. POMMIER, F. GOMEZ, MP. SUNYACH, A. D'HOMBRES, C. CARRIE, X. MONTBARBON. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. [2004]. Vol. 22, pp. 1447-1453.
- [137]. PN. SHUKLA, M. GAIROLA, BK. MOHANTI, GK. RATH, P. N. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: A prospective randomized study. *Indian Journal of Cancer*. [2006]. Vol. 43, pp. 180-184.
- [138]. A. HARLE, DL. CHAPELLE, JL. MERLIN. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs solides et traités par un inhibiteur de kinase. *Pharmacie Clinique*. [2013]. Vol. 32, pp. 71-78.
- [139]. W. OWCZAREK, M. STOWINSKA, A. LESIAK, M. CIAZYNSKA, A. MACIAG, E. PALUCHOWSKA, J. MAREK-JOSEFOWICZ, R. CZAJKOSKI, Witold. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Postepy, dermatology, Alergol*. [2017]. Vol. 34, pp. 418-428.
- [140]. C. PIERARD-FRANCHIMONT, G. BLAISE, P. PAQUET, P. QUATRESOOZ, A. RORIVE, GF. PIERARD. Acné iatrogène paroxystique et les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *Revue médicale Liège*. [2007]. Vol. 62, pp. 11-14.
- [141]. C. BATTU. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une xérose et/ou des fissures cutanées. *Actualités Pharmaceutiques*. [2018]. Vol. 573, pp. 55-58.
- [142]. JL. BOURRAIN. Phototoxicité, photoallergie : diagnosctic et prise en charge. In : Progrès en dermato-allergologie. *John Libbey Eurotext*. [2000].
- [143]. JB. MACDONALD, B. MACDONALD, LE. GOLITZ, P. LORUSSO, A. SEKULIC. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathway. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [2015]. Vol. 72, pp. 221-236.
- [144]. J. EILERS, R. MILLION. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars in Oncology nursing*. [2007]. Vol. 23, pp. 201-212.
- [145]. AFSOS. Mucites et candidoses - AFSOS. [en ligne]. [Consulté le 30 avril 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>

- [146]. RJ. BENSADOUN, D. COLLANGETTES, JC. FRICAIN. Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein. *La Lettre du Sénologue*. [2014]. Vol. 23, pp. 124-224.
- [147]. K. LIBELLY, P. GARCIA, T. GOOLEY, P.MCDONNELL, R. TABER, L.HOLMBERG, DG. MALONEY, OW. PRESS, W. BENSINGER. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. [2006]. Vol. 37, pp. 1031-1035.
- [148]. PA. JOLIVOT, C. DUNYACH-REMY, A. ROUSSEY, A. JALABERT, M. MALLIE, S. HANSEL-ESTELLER, P. A. Étude d'activité in vitro et de stabilité de suspensions antifongiques pour bain de bouche : vers une remise en question de pratiques empiriques ? *Pathologie biologie*. [2012]. Vol. 60, pp. 362-368.
- [149]. F. DE CROZALS, L. DISTANI, R. KOTO, JF. CHANEZ. Évaluation de l'efficacité préventive et de l'acceptabilité du bain de bouche evomucy® chez des patients suivant un protocole de chimiothérapie. *Evaux dermatologie* [en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.evauxlaboratoires.com/wp-content/uploads/2017/09/S057_EVAUX_POSTER-EVOMUCY-Bain-Bouche_FR_170215-OK-A4-1.pdf
- [150]. P. HUMBERT. Prévenir l'alopecie chimio-induite. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. [2009]. Vol. 136, pp. 29-32.
- [151]. TG. PODER, J. HE, R. LEMIEUX. Efficacité du casque réfrigérant en chimiothérapie. *Bulletin du Cancer*. [2011]. Vol. 98, pp. 1119-1129.
- [152]. C. YEAGER, E. OLSEN. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatologic Therapy*. [2011]. Vol. 24, pp. 432-442.
- [153]. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Au quotidien avec sa perruque - Prendre soin des cheveux et de la peau. [en ligne]. [Consulté le 5 juin 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Au-quotidien-avec-sa-perruque>
- [154]. F. SCOTTE, JM. TOURANI, E. BANU, M. PEYROMAURE, E. LEVY, S. MARSAN, E. MAGHERINI, E. FABRE-GUILLEVIN, JM. ANDRIEU, S. OUDARD. Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand. *Journal of Clinical Oncology*. [2005]. Vol. 23, pp. 4424-4429.
- [155]. WI. FISHER, AK. JOHNSON, GR. ELKYNS, JL. OTTE, DS. BURNS, M. YU, J. CARPENTER. Risk Factors, Pathophysiology, and Treatment of Hot Flashes in Cancer. *A cancer journal for Clinicians*. [2013]. Vol. 63, pp. 167-192.

- [156]. J. IRANI, L. SALOMON, R. OBA, P. BOUCHARD, N. MOTTET. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* [2010]. Vol. 11, pp. 147-154.
- [157]. NCCIH. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? [en ligne]. [Consulté le 12 juin 2018]. Disponible à l'adresse : <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
- [158]. F. COUIC MARINNIER, A. LOBSTEIN. Mode d'utilisation des huiles essentielles. *Actualités pharmaceutiques.* [2013]. Vol. 525, pp. 26-30.
- [159]. I. HAY, M. JAMIESON, A. ORMEROD. Randomized trial of aromatherapy : Successful treatment for alopecia areata. *American Medical Association.* [1998]. Vol. 134, pp. 1349-1352.
- [160]. W. MADDOCKS-JENNINGS, J. WILKINSON, H. CAVANAGH, D. SHILLIGTON. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: A randomized, placebo controlled feasibility study. *European Journal of Oncology Nursing.* [2009]. Vol. 13, pp. 87-93.
- [161]. CHU DE LIMOGES. Peau de miel. [en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/peau_de_miel_2013w.pdf
- [162]. H. LEHMANN, JY. PABST. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* [2016]. Vol. 74, pp. 49-60.
- [163]. ANSES. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. [en ligne]. 2005. [Consulté le 14 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
- [164]. N. SCHAAD. Interactions entre les plantes médicinales et les médicaments. *Revue Médicale Suisse.* [2003]. Vol. 1, pp. 1011.
- [165]. CAC. ARAUJO, LL. LEON, C. a. C. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* [2001]. Vol. 96, pp. 723-728.
- [166]. EMA. Monographie curcuma Longa L. Rhizoma. [en ligne]. [Consulté le 23 juin 2018]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/02/WC500070703.pdf
- [167]. J. BRUNETON. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. *Lavoisier, 4ème édition.* [2009].
- [168]. V. ARMENIO SCONTRE, J. CAPOBIANGO MARTINS, C. VAZ DE MELO SETTE, H. MUTTI, D. CUBERO, F. FONSECA, A. DEL GIGLIO. Curcuma longa (Turmeric) for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Pilot Study. *Journal of Dietary Supplements.* [2017]. Vol. 5, pp. 1-7.

- [169]. S. SOMASUNDARAM, N. EDMUND, D. MOORE, G. SMALL, Y. SHI, R. ORLOWSKI. Dietary Curcumin Inhibits Chemotherapy-induced Apoptosis in Models of Human Breast Cancer. *Cancer Research*. [2002]. Vol. 62, pp. 3868-3875.
- [170]. XL. HOU, K. TAKAHASHI, K. TANAKA, K. TOUGOU, F. QIU, K. KOMATSU, K. TAKAHASHI, J. AZUMA. Curcuma drugs and curcumin regulate the expression and function of P-gp in Caco-2 cells in completely opposite ways. *International Journal of Pharmaceutics*. [2008]. Vol. 358, pp. 224-229.
- [171]. R. APPIAH-OPONG, JN. COMMANDEUR, B. VAN VUGT-LUSSENBURG, NP. VERMEULEN. Inhibition of human recombinant cytochrome P450s by curcumin and curcumin decomposition products. *Toxicology*. [2007]. Vol. 235, pp. 83-91.
- [172]. TELA BOTANICA. Souci officinal (Calendula officinalis L.). [en ligne]. [Consulté le 23 juin 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-12155-description>
- [173]. EMA. Monographie Calendula Officinalis L. capitule. [en ligne]. [Consulté le 23 juin 2018]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2018/06/WC500250591.pdf
- [174]. R. DELLA LOGGIA, A. TUBARO, S. SOSA, H. BECKER, ST. SAAR, O. ISAAC. The Role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of Calendula officinalis flowers. *Planta Medical*. [1994]. Vol. 60, pp. 516-520.
- [175]. KC. PREETHI, G. KUTTAN, R. KUTTAN. Anti-inflammatory activity of flower extract of Calendula officinalis Linn. and its possible mechanism of action. *Indian Journal of Experimental Biology*. [2009]. Vol. 47, pp. 113-120.
- [176]. V. DHWAJ ASHWLAYAN, A. KUMAR, M. VERMA, V. KUMAR GARG, SK GUPTA. Therapeutic potential of calendula officinalis. *Pharmacy & Pharmacology international journal*. [2018]. Vol. 6, pp. 149-155.
- [177]. A. SURJUSHE, R. VASANI, DG. SAPLE. Aloe vera : a short review. *Indian Journal of Dermatology*. [2008]. Vol. 53, pp. 163-166.
- [178]. JA. HUTTER, M. SALMAN, WB. STAVINOHA, N. SATSANGI, RF. WILLIAMS, RT. STREEPER, ST. WEINTRAUB. Anti-inflammatory C-glucosyl chromone from Aloe barbadensis. *J Nat Prod*. [1996]. Vol. 59, pp. 541-543.
- [179]. CK. LEE, SS. HAN, YK. SHIN, MH. CHUNG, YI. PARK, SK. LEE, YS. KIM, C. K. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by Aloe vera gel components. *International Journal of Immunopharmacology*. [1999]. Vol. 21, pp. 303-310.
- [180]. DP. WEST, YF. ZHU. Evaluation of aloe vera gel gloves in the treatment of dry skin associated with occupational exposure. *Am J Infect Control*. [2003]. Vol. 31, pp. 40-42.

- [181]. MS. WILLIAMS, M. BURK, CL. LOPRINZI, M. HILL, PJ, SCHOMENBERG, K. NEARHOOD, JR. O'FALLON, JA. LAURIE, TG. SHANAHAN, RL. MOORE, RE. URIAS, RR. KUSKE, RE. ENGEL, WD. EGGLESTON, M. S. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. [1996]. Vol. 36, pp. 345-349.
- [182]. DL. OLSEN, W. RAUB, C. BRADLEY, M. JOHNSON, JL. MACIAS, V. LOVE, A. MARKOE, D. L. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncology Nursing Forum*. [2001]. Vol. 28, pp. 543-547.
- [183]. TELA BOTANICA. Chardon-Marie (silybum Marianum L. Gaertn). [en ligne]. [Consulté le 26 juin 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-64454-synthese>
- [184]. EMA. Monographie Silybum Marianum L. fruit. [en ligne]. [Consulté le 23 juin 2018]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/11/WC500215751.pdf
- [185]. J. BRUNETON. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. *Lavoisier, 5ème édition*. [2016].
- [186]. IO. SHERIF, MM. AL-GAYYAR. Antioxydant, anti-inflammatoire et hépatoprotecteur effets de silymarin sur la dysfonction hépatique induite par le nitrite de sodium. *European Cytokine Network*. [2013]. Vol. 24, pp. 114-121.
- [187]. S. ELYASI, F. SADAT REZAZADEH SHOJAEE, A. ALLAHYARI, G. KARIMI. Topical Silymarin Administration for prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy research*. [2017]. Vol. 3, pp. 1323-1329.
- [188]. Y. COUQUET, A. DESMOULIERES, ML RIGAL, Yves. Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. *Actualités pharmaceutiques*. [2013]. Vol. 52, pp. 22-25.
- [189]. S. PEREIRA, L. FERREIRA, M. MAGALHAES. Utilisation de miel dans le traitement de plaies compliquées chez patients avec tumeurs « tête et cou ». *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale*. [2013]. Vol. 130, pp. 164.
- [190]. REPUBLIQUE FRANÇAISE. Etablissements thermaux. *Code la santé publique*. [en ligne]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=B95947FD29791FAEB390B602585A03FC.tplgfr36s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006190969&cidTexte=LEGITEXT00006072665&dateTexte=20180422

- [191]. REPUBLIQUE FRANÇAISE. Eaux minérales naturelles. *Code la santé publique*. [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006909663&idSectionTA=LEGISCTA000006190967&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180422>
- [192]. Y. FRULLANI. Les douze orientations de la médecine thermale. *Actualités Pharmaceutiques*. [2012]. Vol. 51, pp. 18-29.
- [193]. L'Eau thermale d'Avène - Station Thermale d'Avène. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.avenecenter.com/fr/eau-thermale>
- [194]. S. SEITE. Thermal waters as cosmeceuticals: La Roche-Posay thermal spring water example. *Clinique, Cosmétique, Dermatologie*. [2013]. Vol. 6, pp. 23-28.
- [195]. LA ROCHE POSAY. Bienfaits de l'eau thermale de la Roche Posay I Centre thermal. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2018]. Disponible à l'adresse : <http://www.thermes-laroche-posay.fr/eau-thermale-roche-posay/>
- [196]. L'eau Thermale d'Uriage. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2018]. Disponible à l'adresse : <http://centre-thermal.uriage.com/eau-thermale>
- [197]. Eaux thermales de la Bourboule – Thermes Municipaux de La Bourboule. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2018]. Disponible à l'adresse : <https://www.grandsthermes-bourboule.com/prorietes-eaux-thermales.html>
- [198]. L'eau thermale - Les thermes Saint- Gervais Mont Blanc. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2018]. Disponible à l'adresse : [/eau-thermale](#)
- [199]. F. DALENC, V. RIBET, AB. ROSSI, J. GUYONNAUD, C. BERNARD-MARTY, B. DE LAFONTAN, S. SALAS, A-L RANC ROYO, C. SARDA, N. LEVASSEUR, C. MASSABEAU, JM. LEVECQ, P. DULGUEROVA, D. GUERERO, V. SIBAUD. Efficacy of a global supportive skin care programme with hydrotherapy after non-metastatic breast cancer treatment: A randomised, controlled study. *European Journal of Cancer care*. [2017]. Vol. 27, pp. 1-10.

Officinal treatment of cutaneous, mucous and nail adverse events of anticancer therapies: prevention and management by cosmetic and other therapy.

Cancers are the first leading cause of death in France. They are characterized by uncontrolled multiplication of abnormal cells that escape regulation mechanisms. Many therapies exist to manage cancers and may cause cutaneous, mucous and nail adverse events. Often overlooked, they could be the reason of poor compliance, a decrease of dose or a stop of treatment. They represent a real burden for the patient. Dermocosmetic offers a lot of hygiene and care products as well as medical make-up. It can prevent and relieve symptoms and when combined with dietary and hygiene rules they improve the quality of life of the patients. Complementary medicines (phytotherapy and aromatherapy) cannot be recommend in practice because the studies on these subjects are limited.

AUTEUR : TROUVE Claire

TITRE : Les effets indésirables cutanés, cutanéomuqueux et des phanères des anticancéreux : prise en charge officinale en dermo cosmétique et autres thérapies complémentaires

DIRECTEUR DE THESE : VANSTEELANDT Marieke

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 13 septembre 2018, Toulouse

RESUME EN FRANÇAIS :

Les cancers, première cause de décès en France, sont caractérisés par une multiplication anarchique de cellules anormales échappant aux mécanismes de régulation. De nombreuses thérapeutiques existent afin de prendre en charge les cancers. Ces dernières entraînent de nombreux effets cutanés, cutéano-muqueux et des phanères. Souvent négligés ils peuvent être à l'origine d'une mauvaise observance, d'une diminution de la dose voire un arrêt de traitement. De plus ils représentent un réel fardeau pour le patient. Le domaine dermo-cosmétique offre un large choix de produits d'hygiène, de soins et de maquillage médical pouvant prévenir et soulager les symptômes, associés à des règles hygiéno-diététiques ils permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Les médecines complémentaires telles que la phytothérapie et l'aromathérapie ne peuvent être recommandées en pratique par le manque d'étude.

MOTS-CLES : Effets indésirables cutanés – chirurgie – radiothérapie – chimiothérapies – thérapies ciblées – immunothérapie – hormonothérapie - dermo-cosmétique – thérapies complémentaires – aromathérapie – phytothérapie – thermalisme

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**