

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

ANNEE : 2021

THESE 2021/TOU3/2091

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DELORY LAURIANNE

**EFFETS SECONDAIRES PALMOPLANTAIRES CUTANES ET ONGULAIRES DES
CHIMIOETHERAPIES : IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE ET
ACCOMPAGNEMENT A L'OFFICINE**

Date de soutenance : 19 novembre 2021

Directeur de thèse : Isabelle LAJOIE-MAZENC

JURY

Président : ROUSSIN, Anne
1er assesseur : LAJOIE-MAZENC, Isabelle
2ème assesseur : DE PLACE, Alice



REMERCIEMENTS

A Madame Isabelle Lajoie-MAZENC

Maître de conférences des Universités

Un grand merci pour votre soutien et votre accompagnement en tant que Directeur de thèse. Merci pour votre confiance, vos conseils et votre bonne humeur tout au long de la rédaction de ce travail.

A Madame Anne ROUSSIN

Professeur des universités

Merci d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse. Je vous adresse sincèrement ma reconnaissance et ma gratitude.

A Madame Alice DE PLACE

Docteur en pharmacie – Pharmacien industriel, coordinatrice d'études clinique chez Popsicube, Mission Tec

Ma chère Alice, merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse. Merci pour ton soutien pendant ce travail.

A mes parents et mon frère

Merci à mes parents qui ont cru en moi et m'ont toujours soutenu pendant mes études. Merci pour votre amour infini, votre patience, votre écoute attentive et vos conseils. Merci de m'avoir poussé vers le chemin de la pharmacie, de la première année que je me croyais incapable de réussir. Merci à vous et merci à Mathieu d'avoir été là dans les révisions comme dans les bons moments.

A mes grands-parents, ma tante, mes cousins

Mamie et Papi, merci d'avoir toujours été là, merci de m'avoir accueilli chez vous pendant mes nombreuses révisions. Merci de m'avoir permis de me ressourcer à Roses en famille chaque été. Merci à ma tante pour son humour et sa folie. Bon courage à ma cousine qui s'apprête à prendre le chemin des études de santé.

A Clément, mon meilleur ami, mon confident,

On s'est rencontré à la faculté de pharmacie le 17 septembre 2021. Depuis, tu as toujours été là pour me soutenir dans toutes mes décisions. Merci pour ton écoute (souvent passive), ta folie, ton humour qui illuminent ma vie depuis 10 ans. Merci pour ta tendresse et ton amour. Je dédie cette thèse à notre rencontre qui va bientôt nous offrir le plus beau des cadeaux, celui de devenir parents.

A mes Copains

Merci à tous d'avoir toujours été là depuis le collège, le lycée, les bancs de la PACES. Merci pour votre amitié, votre amour qui m'a toujours donné une force incroyable, un but à atteindre chaque mois d'Août.

Merci à Laurène d'avoir toujours été là depuis le collège, merci de comprendre mieux que personne ma folie. Merci à vous tous, Adrien, Alexis, David, François, Laurie, Léa, Lilas, Louis, Marion, Milena, Pauline, Rémi, Romain, Teddy et William. Vous êtes une des plus belles choses de ma vie.

A mes Pharma B,

Alice, Anaïs, Camille, Elena, Marion, Sophie et Sophie, merci pour ces années de pharmacie de folie. Merci pour ces heures passées à rigoler, tous ces souvenirs. Vous avez rendu mes années de fac inoubliables. Merci d'être

toujours là pour partager les nouvelles aventures de la vie avec l'arrivée de la relève avec les petits Mathéo, Charles, Guillaume et les autres...

A mes copines de Rosas,

Merci à vous Charlotte, Charlotte et Lucile. Merci d'avoir embelli tous mes étés, ces dimanches pétillants et pour tous ces souvenirs.

A mes camarades de l'ESSEC

Merci d'avoir été là pour cette dernière année d'étude. Merci pour cette belle année d'école de commerce qui aura clôturé parfaitement tout ce parcours. Merci à Morgane de l'avoir rendu exceptionnelle. Merci pour ta folie et ces bons moments qui nous ont permis de rattraper 6 années de pharmacie. Merci à toi et à Igor, pour être les seules personnes à comprendre mon métier. Merci pour votre amitié.

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

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. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
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 JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
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 C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE 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-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

EFFETS SECONDAIRES PALMOPLANTAIRES CUTANES ET ONGULAIRES DES CHIMIOThERAPIES : IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE ET ACCOMPAGNEMENT A L'OFFICINE

RESUME : Les mains et les pieds sont deux organes indispensables dans la réalisation des tâches quotidiennes. La main assure la préhension et l'utilisation d'objets. Le pied, la stabilité et la marche. Les toxicités cutanées et ongulaires palmoplantaires des chimiothérapies et des thérapies ciblées sont fréquentes et particulièrement invalidantes. Les tâches élémentaires et instrumentales peuvent devenir rapidement difficiles à exécuter. Le maintien de la qualité de vie des patients est un des deux objectifs de la prise en charge en oncologie. Ces effets secondaires dermatologiques peuvent être prévenus par des mesures d'hygiène et de soin, et par des conseils permettant de limiter les facteurs aggravants. En tant que professionnel de proximité, le pharmacien d'officine peut assurer cette étape de prévention lors d'entretiens pharmaceutiques dédiés.

PALMOPLANTAR SKIN AND NAILS CHEMOTHERAPY-INDUCED TOXICITIES: IMPACT ON QUALITY OF LIFE AND SUPPORTIVE CARE PROGRAM IN PHARMACY

ABSTRACT: The hands and feet are two essential organs in the performance of daily tasks. The hand is responsible for gripping and using objects. The foot for stability and walking. Palmoplantar skin and nails chemotherapy-induced toxicities are frequent and particularly debilitating. Elementary and instrumental tasks can quickly become difficult to perform. Maintaining the quality of life of patients is one of the two objectives of oncology care. These dermatological side effects can be prevented by hygiene and care measures, and by advice to limit aggravating factors. As a professional who know its patient, the pharmacist can ensure this prevention step during dedicated pharmaceutical interviews.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Chimiothérapies ; thérapies ciblées ; effets secondaires cutanées ; effets secondaires ongulaires ; mains ; pieds ; ongles ; phanères ; syndrome main-pieds ; onycholyse ; paronychie ; qualité de vie ; accompagnement.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Auteur : Laurianne DELORY
Directeur de thèse : Isabelle LAJOIE-MAZENC
Date et lieu de soutenance : 19 novembre 2021, Faculté des sciences pharmaceutiques

INTRODUCTION	11
I. LE CANCER ET RAPPEL SUR SES TRAITEMENTS	12
1. Epidémiologie	12
2. Physiopathologie	15
2.1. L'initiation	15
2.2. La promotion	16
2.3. La progression	16
3. Apparition de la tumeur et classification du stade	17
4. Les différents types de cancers	18
5. Les traitements du cancer et leur principaux effets secondaires dermatologiques	19
5.1. La chirurgie	19
5.2. La radiothérapie	20
5.3. La chimiothérapie	20
5.3.1. Les chimiothérapies conventionnelles ¹⁹	21
5.3.1.1. Agents alkylants	22
5.3.1.2. Antimétabolites	22
5.3.1.3. Poisons du fuseau ou alcaloïdes végétaux	22
5.3.1.4. Inhibiteurs de topoisomérase	22
5.3.1.5. Antibiotiques antitumoraux	23
5.3.2. Les thérapies ciblées	23
5.3.2.1. Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)	24
5.3.2.2. L'immunothérapie et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	24
5.3.3. L'hormonothérapie	26
5.4. Les effets secondaires dermatologiques des traitements anticancéreux	27
5.4.1. Les effets secondaires dermatologiques de la chirurgie	27
5.4.2. Les effets secondaires dermatologiques de la radiothérapie	27
5.4.3. Les effets secondaires dermatologiques des thérapies ciblées et des chimiothérapies conventionnelles	29
5.4.3.1. La xérose	31
5.4.3.2. Les folliculites	32
5.4.3.3. L'alopecie	32
5.4.4. Les effets secondaires survenant sur les mains et les pieds	33
II. LES MAINS ET LES PIEDS : FONCTIONS ET ORGANISATION	34
1. La main ou l'organe de la préhension	34
1.1. Organisation anatomique	34
1.2. Ostéologie de la main	35
1.3. Innervation de la main	35
2. Le pied ou l'organe du soutien	36
2.1. Organisation anatomique	36
2.2. Ostéologie du pied	36
2.3. Innervation du pied,	37
3. Les mains et les pieds : véritable système de thermorégulation	38
III. REVETEMENT CUTANE ET PHANERES PALMOPLANTAIRES	39

1. La peau	39
1.1. La structure de la peau	39
1.1.1. L'épiderme	39
1.1.2. Le derme	40
1.1.3. L'hypoderme	40
1.1.4. Les annexes cutanées	41
1.2. Les fonctions de la peau	42
1.2.1. Protection et résistance	42
1.2.1.1. Barrière physique	42
1.2.1.2. Barrière chimique et biologique	42
1.2.1.3. Barrière antioxydante et anti-UV	43
1.2.2. Thermo-régulation	43
1.2.3. Hydratation	43
1.2.4. Organe sensoriel	44
2. L'appareil unguéal	44
2.1. Anatomie de l'appareil unguéal	44
2.1.1. La tablette unguéale	45
2.1.2. Le lit de l'ongle ⁶¹	45
2.1.3. La matrice ⁶¹	46
2.1.4. Les replis unguéaux ⁶¹	46
2.2. Histologie et composition chimique de l'appareil unguéal	46
2.3. Innervation et vascularisation unguéales	47
3. Spécificité du revêtement cutané sur les mains et les pieds	47
3.1. Revêtement cutané des mains	47
3.2. Revêtement cutané des pieds	48
3.3. Caractéristiques sudorales des mains et des pieds	48
IV. LES EFFETS SECONDAIRES CUTANES ET ONGULAIRES PALMOPLANTAIRES ET LEUR IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE	50
1. Le syndrome main pied (SMP)	50
1.1. Description clinique	50
1.1.1. Le syndrome main pied induits par les chimiothérapies conventionnelles	51
1.1.2. Le syndrome main pied induit par les inhibiteurs de tyrosine kinase	51
1.2. Histologie ⁶⁷	52
1.3. Molécules impliquées et prévalence	53
2. Xéroses périphériques	55
3. Les toxicités unguéales et péri-unguérales	55
3.1. Atteintes de la matrice unguéale	56
3.1.1. Les lignes de Beau	56
3.1.2. Les leuconychies (coloration blanche)	56
3.2. Atteintes de la tablette	56
3.2.1. L'onychomadèse	57
3.2.2. L'onycolyse et photo-onycolyse	57
3.2.3. Les mélanonychies (coloration brun foncé)	57
3.3. Atteintes des replis unguéaux	57
3.3.1. Les paronychies ou périonyxis ⁷⁶ :	58
3.4. Atteintes du lit de l'ongle	58
3.4.1. Les hémorragies sous unguéales	58
3.5. Prévalence et traitements en cause	59
3.6. Physiopathologie	60

4. Mesure de l'impact sur la qualité de vie en oncologie	60
4.1. Impact sur la qualité de vie du syndrome main-pied	63
4.2. Impact sur la qualité de vie des toxicités ongulaires	64
V. ACCOMPAGNEMENT DES EFFETS SECONDAIRES CUTANES ET ONGULAIRES DES MAINS ET DES PIEDS A L'OFFICINE	66
1. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des effets secondaires cutanés des traitements anti-cancéreux	66
2. Prise en charge des effets secondaires cutanés et ongulaires en oncologie	67
2.1. Recommandation de prise en charge du syndrome main-pied	68
2.1.1. En prévention dès l'initiation du traitement	68
2.1.2. Traitements à l'apparition des symptômes	68
2.1.3. Eviction des facteurs aggravants	69
2.2. Recommandation de prise en charge des atteintes unguéales et péri-unguéales	70
2.2.1. Prévention avant et à l'initiation du traitement	70
2.2.2. Traitements à l'apparition des symptômes	71
2.2.3. Eviction des facteurs aggravants	72
3. Le choix des dermo-cosmétiques et conseils d'utilisation	73
3.1. Les produits d'hygiène	73
3.1.1. L'hygiène du corps et du visage	73
3.1.2. L'hygiène des mains et des pieds	73
3.2. Les produits de soins	74
3.2.1. Les produits visant à limiter la sécheresse	74
3.2.2. Les produits à base d'urée	75
3.3. Les vernis	75
4. Moment et mode de délivrance des conseils de prévention et d'accompagnement aux patients	76
5. Fiche d'accompagnement pour l'entretien à l'officine	77
CONCLUSION	78
ANNEXES	80
LISTE DES FIGURES	83
LISTE DES TABLEAUX	84
BIBLIOGRAPHIE	85

Introduction

Le cancer est une des pathologies les plus mortelles dans le monde. Il touche 18 millions de nouveaux patients chaque année. La prise en charge du cancer a considérablement évolué notamment au niveau thérapeutique. Les traitements sont de plus en plus ciblés et performants. Mais l'efficacité du traitement n'est pas le seul paramètre à prendre en compte dans la prise en charge. Le maintien de la qualité de vie du patient pendant toute la durée du traitement est également capital.

La qualité de vie se définit d'après Cook Gotay et al comme la « capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne » ou encore d'après Calman KC comme « l'écart entre les attentes du patient et ses réalisations ».

L'objectif de cette thèse est de montrer que les mains et les pieds représentent deux éléments anatomiques indispensables dans la réalisation des activités quotidiennes. Ainsi les toxicités cutanées et ongulaires qui touchent les mains et les pieds auront très rapidement un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Elles doivent être prises très au sérieux. En effet les formes sévères peuvent conduire à des interruptions thérapeutiques tant la peau ou les ongles sont endommagés. Cette discontinuité dans le protocole entraîne une perte de chance pour le patient.

La première partie de cette thèse apporte des éléments de contexte sur le cancer et ses traitements. La seconde partie aborde les rôles et spécificités anatomiques des mains et des pieds. Une troisième partie permet de comprendre la structure du revêtement cutané et ses spécificités sur les mains et les pieds. Elle apporte également des éléments de compréhension sur la structure de l'ongle. La quatrième partie décrit les principales toxicités cutanées et ongulaires palmoplantaires et leur impact sur la qualité de vie. Enfin, la cinquième partie regroupe l'ensemble des conseils pouvant être délivrés par les pharmaciens d'officine pour accompagner les patients touchés par ces toxicités.

I. Le cancer et rappel sur ses traitements

1. Epidémiologie

D'après l'organisation mondiale de la santé, il est estimé que les maladies non transmissibles ont entraîné 36 millions de décès en 2008. Cela représentait 63 % des 57 millions de décès survenus dans le monde. 21% de ces décès étaient attribuables aux cancers, deuxième cause de décès après les maladies cardio-vasculaires (48 %)¹.

Dans le monde, les cancers font 18 millions de nouveaux cas chaque année et 9,6 millions de décès d'après l'OMS². En 2018, les nouveaux cas de cancers les plus fréquents sont les cancers du poumon, du sein, et les cancers colorectaux [Fig.1]. La mortalité par cancer est en majorité attribuable aux cancers du poumon, aux cancers colorectaux, de l'estomac et aux cancers hépatiques [Fig.1].

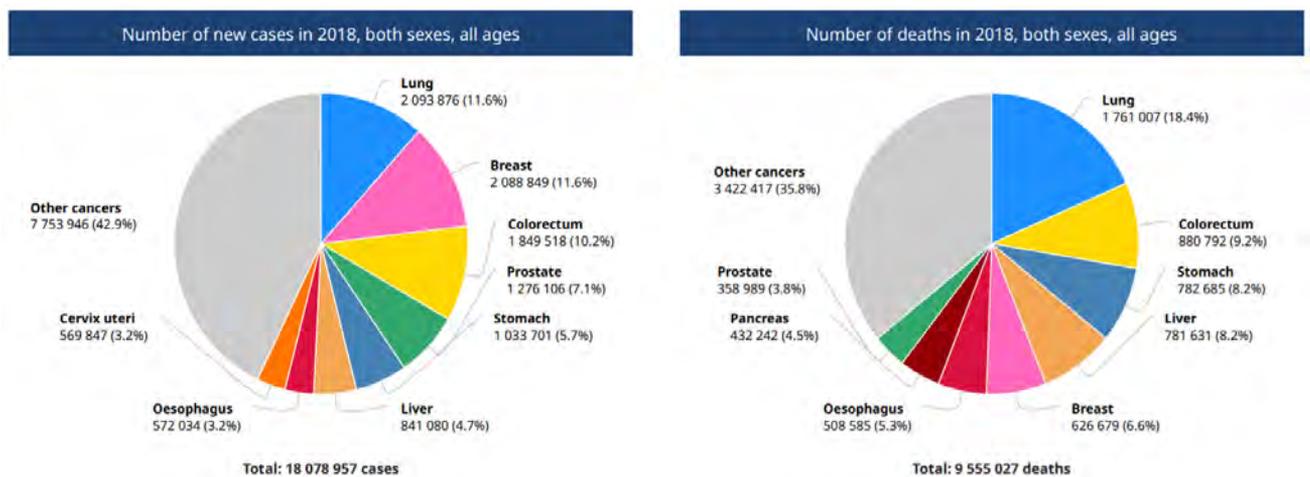


Figure 1 : Incidence et décès des différents cancers dans le monde en 2018

Chez les femmes, le cancer du sein représente 24,2% des cancers, ce qui représente 2 millions de femme. Alors que c'est le cancer du poumon chez l'homme qui est le

¹ World Health Organisation, 2013, SOIXANTE-SIXIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ - Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020, [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-fr.pdf?ua=1, consulté le 23.12.2019]

² International Agency for research on cancer ; All cancer fact sheet ; World Health organisation ; [<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>, consulté le 23.12.2019]

plus fréquent. Il touche 1,4 millions d'hommes et représente 14,5% des cancers masculins³.

A travers le monde, le cancer concerne l'ensemble des régions. L'Asie de l'est est la région la plus touchée avec 5,6 millions de nouveaux cas en 2018, suivi de l'Amérique du Nord⁴. En Europe, 2,6 millions de nouveaux cas de cancer ont été notifiés en 2018. L'ouest de l'Europe et le centre-est de l'Europe représentent respectivement 7,6% et 6,9% des nouveaux cas de cancer dans le monde [Fig.2].

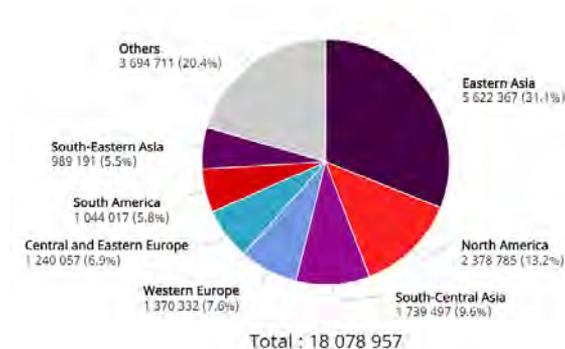


Figure 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2018 par région, OMS

En 2040, l'organisation mondiale de la santé estime que le cancer touchera 29,5 millions de personnes à travers le monde. Cela représente une augmentation de 63% en 22 ans.

En France en 2018, le cancer touche 382 000 nouveaux cas chaque année d'après santé public France⁵. Dans son 12^{ème} numéro du « Bulletin du cancer », la société française du Cancer prévoit une incidence de 399 500 nouveaux cas. Le nombre de cancer a donc diminué en France entre 2017 et 2018 de 4% comme le nombre de décès. Dans ce numéro, la société française du cancer note une amélioration nette des survies pour le cancer du sein et de la prostate. Cependant les cancers de la

³ World Health Organisation; International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN, 2020; <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>: Consulté le 16 octobre 2021

⁴ GLOBOCAN 2020; Global cancer Observatory; International Agency for Research on Cancer 2021; <http://gco.iarc.fr/>: Consulté le 11 octobre 2021.

⁵ Santé public France ; Maladies et traumatismes ; Cancer ; <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers> : Consulté le 11 octobre 2021.

prostate, du pancréas et du poumon sont encore de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 33%⁶.

Le cancer est donc une des maladies les plus fréquentes dans le monde comme en France et est donc un véritable enjeu de santé publique comme le montre l'initiation des différents plans cancer par le gouvernement. Le dernier plan 2014 – 2019 comportait 4 axes⁷ :

- › Guérir plus de personnes malades
- › Préserver la continuité et la qualité de vie
- › Investir dans la prévention et la recherche
- › Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers

Le plan a été clôturé fin 2019 et a atteint près de 90% des objectifs. Quelques chiffres marquants de ce plan peuvent être retenus : 3,8 millions de personnes vivent avec ou après un cancer, le taux de mortalité chez les femmes a diminué de 0,7% entre 2010 et 2018, et le taux de mortalité chez les hommes a diminué de 2% sur la même période. Ces chiffres encourageants sont suivis de différents engagements du gouvernement en termes de prévention. Dans la mesure où 40% des cancers peuvent être attribués au mode de vie, 700 000 € permettront de financer 5 projets visant à réduire la consommation d'alcool, de tabac et les inégalités sociales. Un autre engagement concerne le dépistage des cancers du sein, du col de l'utérus, du cancer colorectal et du poumon. Des engagements sont aussi réalisés au niveau du diagnostic et des traitements pour donner accès au plus grand nombre à une prise en charge plus innovante et plus personnalisée mais également donner accès à des traitements moins contraignants au quotidien comme les chimiothérapies orales. Le 4^{ème} engagement concerne l'accompagnement et la qualité de vie pendant, mais aussi après le cancer. Les actions mises en place concernent par exemple le remboursement des prothèses mammaires, le retour au travail, la mise à disposition de guides d'éducation thérapeutique ou encore la création du droit à l'oubli. Les deux derniers engagements concernent l'évolution du système de santé pour limiter les

⁶ Cowppli-Bony, Anne, et al. "Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence." *Bulletin du Cancer* (2019).

⁷ Synthèse plan cancer 2014-2019, Institut National du cancer, consulté le 06 mars 2021 [file:///C:/Users/BYW/Downloads/Synthese-plan-cancer2014.pdf]

inégalités et le développement de la recherche. Ils représentent un enjeu clé dans la lutte contre le cancer.

2. Physiopathologie

A l'origine du cancer on trouve une cellule normale altérée par un trop grand nombre de mutations. Ces dernières, échappent aux processus de réparation habituels et conduisent au développement d'une cellule anormale. Cette dernière en se multipliant forme une tumeur⁸.

Il existe trois grandes étapes dans ce processus de cancérisation : l'initiation, la promotion et la progression.

2.1. L'initiation

La première étape se déroule dans l'ADN de la future cellule cancéreuse avec l'apparition d'une lésion majeure qui échappera au processus de réparation. Cette évolution peut se faire sur plusieurs années et toucher différents types de gènes comme les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs. Ces gènes sont impliqués dans des étapes clés de la division cellulaire en jouant un rôle dans la transduction (transmission des signaux de contrôle de la membrane cellulaire au noyau) et notamment dans la différenciation et la mort cellulaire. La mort cellulaire est d'ailleurs capitale car elle assure l'intégrité des informations génétiques grâce à la réparation de l'ADN⁹. C'est durant cette étape d'initiation que la cellule porteuse de l'ADN muté va échapper au système de réparation et conduire à la réplication d'une cellule présentant des modifications des séquences d'ADN correspondant aux cellules initiées [Fig 3].

⁸ Institut national du cancer, Qu'est-ce qu'un cancer, consulté le 18 avril 2020 [<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/>]

⁹ Mécanisme du développement tumoral – IARC Publications, Consulté le 18 avril 2020 [file:///C:/Users/BYW/Downloads/wcrf-3.pdf]



Figure 3 : Etapes critiques du processus d'initiation induit par des produits chimiques génotoxiques
 Mécanisme du développement tumoral – IARC Publications, Consulté le 18 avril 2020
 [file:///C:/Users/BYW/Downloads/wcrf-3.pdf]

2.2. La promotion

La phase de promotion correspond à la phase de multiplication de la cellule initiée. Elle se réplique de manière strictement identique et forme ainsi un amas de cellules pré-cancéreuses. Ces dernières vont alors modifier leur potentiel de croissance de manière irréversible avant d'entamer la phase de progression.

2.3. La progression

Lors de la dernière phase de progression, les cellules issues de la cellule initiée qui ont modifié leur paramètre de croissance vont continuer à se diviser. Elles vont perdre au fur et à mesure leur caractère différencié et devenir des cellules cancéreuses. Elles présenteront un génome qui leur sera propre et qui se différenciera en partie du génome de la cellule initiée. Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une

indépendance aux signaux de contrôle de la division cellulaire, ce qui leur confère la possibilité d'échapper au processus d'apoptose et de se diviser de manière infinie.

3. Apparition de la tumeur et classification du stade

A partir de la cellule initiée, les cellules maintenant indifférenciées et autonomes vont proliférer. Elles sont capables de créer des connexions avec les cellules saines avoisinantes et notamment d'activer l'angiogénèse. Elles stimulent la croissance des vaisseaux sanguins alentour pour avoir un accès à l'oxygène et aux nutriments transportés par la circulation sanguine. Cette phase est indispensable dans le processus de développement d'une tumeur.

Les différentes étapes décrites précédemment sont capitales pour attribuer au cancer un stade. Ils sont définis selon la classification T.N.M édité par *l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)* et utilisée depuis des dizaines d'années en oncologie¹⁰. Cette classification repose sur 3 critères¹¹ :

- T (Tumor) : extension locale de la tumeur primaire. Ce critère permet de définir la taille de la tumeur selon 4 grades (1 à 4)
- N (Node) : atteinte métastatique des ganglions régionaux. Cela permet de décrire la propagation de la tumeur aux ganglions proches de l'organe initialement atteint de N0 à N3 selon la taille et le nombre de ganglions¹²
- M (Metastasis) : atteinte métastatique à distance

¹⁰ Compérat, Eva, et al. "Comparaison des classifications TNM des 8es éditions de l'UICC et de l'AJCC en uropathologie." *Annales de Pathologie*. Vol. 39. No. 2. Elsevier Masson, 2019.

¹¹ Lambiel, S. I. L. V. I. A., and P. Dulguerov. "Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale." *Revue Médicale Suisse* 13.577 (2017): 1684-1689.

¹² Société canadienne du cancer, Qu'est ce que le cancer ?, stade et grade, Stadification, consulté le 28 avril 2020 [<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/stage-and-grade/staging/>]

Les stades du cancer selon le degré d'infiltration de la tumeur

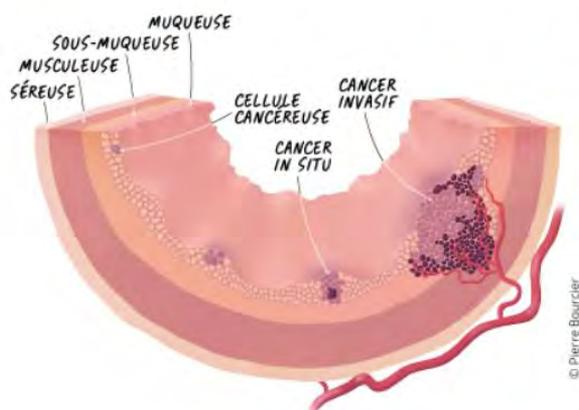


Figure 4 : Les stades du cancer colorectal selon la classification TNM

Institut National du Cancer, *Patients et proches, Les cancers, Cancer du rectum* ; <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Les-traitements> : consulté le 30.10.21

A partir de cette classification très utilisée pour établir le diagnostic et le pronostic, on peut définir 5 grades de 0 à 4 (du moins avancé au plus avancé) :

- Stade 0 : Cancer in situ (non invasif)
- Stade 1 : Invasion très localisée, sans métastases à distance
- Stade 2 : Extension limitée localement et/ou atteinte ganglionnaire satellite minime
- Stade 3 : Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure
- Stade 4 : Tumeur avancée localement et/ou métastases à distance

4. Les différents types de cancers

Les cancers sont classés selon la nature histologique du tissu dont est issu la cellule cancéreuse initiale. On peut classer les cancers selon deux grandes catégories. Les tumeurs solides et les tumeurs dites liquides^{13,14} :

1. Les tumeurs solides sont les plus fréquentes et se développent dans tous les tissus (peau, muqueuses, glandes). Elles peuvent entraîner l'apparition de carcinomes (issus de tissus épithéliaux), d'adénocarcinomes (issus de tissus épithéliaux glandulaires) ou sarcomes (issus de tissus conjonctifs). Les cellules

¹³ Fondation contre le cancer, les types de cancer [consulté le 23/12/2020 : <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-cancers/les-types-de-cancers>]

¹⁴ Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Liste des types de cancer [consulté le 23/12/20 <https://www.fondation-arc.org/cancer/liste>]

cancéreuses peuvent présenter des récepteurs à certains facteurs de croissance comme l'EFR, le VEGF ou encore le récepteur HER2.

2. Les tumeurs liquides ou cancers hématologiques sont moins fréquentes et se développent à partir des cellules sanguines. On peut observer les leucémies qui se développent dans la moelle osseuse à partir des cellules précurseurs des globules blancs. Les lymphomes se développent dans les ganglions et les vaisseaux lymphatiques à partir des lymphocytes.

5. Les traitements du cancer et leur principaux effets secondaires dermatologiques

Il y a trois grandes catégories de traitements du cancer : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie comprenant également l'immunothérapie, les thérapies ciblées, et l'hormonothérapie. L'objectif du traitement est l'éradication des cellules cancéreuses. Les traitements sont souvent utilisés en combiné pour une meilleure efficacité. Selon l'institut national du cancer : « *Près de 370 000 patients sont traités chaque année par chirurgie, environ 270 000 par chimiothérapie et 170 000 par radiothérapie.* »¹⁵. Au vu de la multitude des traitements mis à disposition pour les patients atteints de cancer, le protocole est établi lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

5.1. La chirurgie

La chirurgie est un traitement très efficace pour traiter les tumeurs. L'objectif de ce traitement dans le protocole est l'exérèse de la tumeur maligne et des ganglions loco régionaux dans le cas des cancers *in situ*. Quand le cancer est au stade tumeur métastatique, le chirurgien peut également procéder à l'exérèse des métastases. La chirurgie permet ainsi de réduire la taille de la masse tumorale afin d'optimiser l'efficacité des traitements adjuvants tel que la chimiothérapie et la radiothérapie (Les traitements, Institut National du cancer). Il est intéressant de noter que la chirurgie du cancer se réalise de plus en plus en ambulatoire en particulier pour les cancers

¹⁵ Institut National du cancer ; les professionnels de santé ; les traitements [consulté le 23/12/20
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>]

cutanés et les cancers du sein. Depuis 2010, les séjours ambulatoires ont augmenté de 63,9% avec une évolution de 329,4 % pour les cancers du sein et de 46,2 % pour les cancers de la peau hors mélanome¹⁶.

5.2. La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement régional des cancers dont l'objectif est de détruire les cellules cancéreuses pour limiter leur croissance. Elle utilise des rayonnements pour cibler le plus précisément possible la tumeur. Elle peut être interne ou externe. Dans la radiothérapie externe, les rayons sont appliqués en faisceaux depuis l'extérieur du patient. Dans la radiothérapie interne, ils sont émis depuis l'intérieur du patient grâce à des sources radioactives¹⁷. D'autres méthodes existent comme la radiothérapie métabolique correspondant à l'administration d'un radioélément couplé à une molécule spécifique de l'organe que l'on veut irradier. De plus, la radiothérapie guidée par image se développe de plus en plus de manière à réaliser une irradiation de plus en plus précise¹⁸.

5.3. La chimiothérapie

Les traitements de chimiothérapie auront différents objectifs selon la stratégie de traitement définie pour le patient. Elles pourront avoir un but curatif ou seulement palliatif. Les chimiothérapies curatives pourront être décrites comme adjuvantes, néo-adjuvantes ou métastatiques curatives selon leur position par rapport au traitement local (chirurgie ou radiothérapie) comme décrit ci-dessous [Fig 5]¹⁹.



¹⁶ Institut National du cancer ; Professionnels de santé ; Les traitements ; La chirurgie des cancers [consulté le 23/12/20 : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>]

¹⁷ Institut National du cancer ; Qu'est ce que la radiothérapie ? ; [consulté le 27/12/20 : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>]

¹⁸ Badey, A., et al. "État des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019: de la mise en place à l'utilisation clinique." *Cancer/Radiothérapie* 23.6-7 (2019): 581-591.

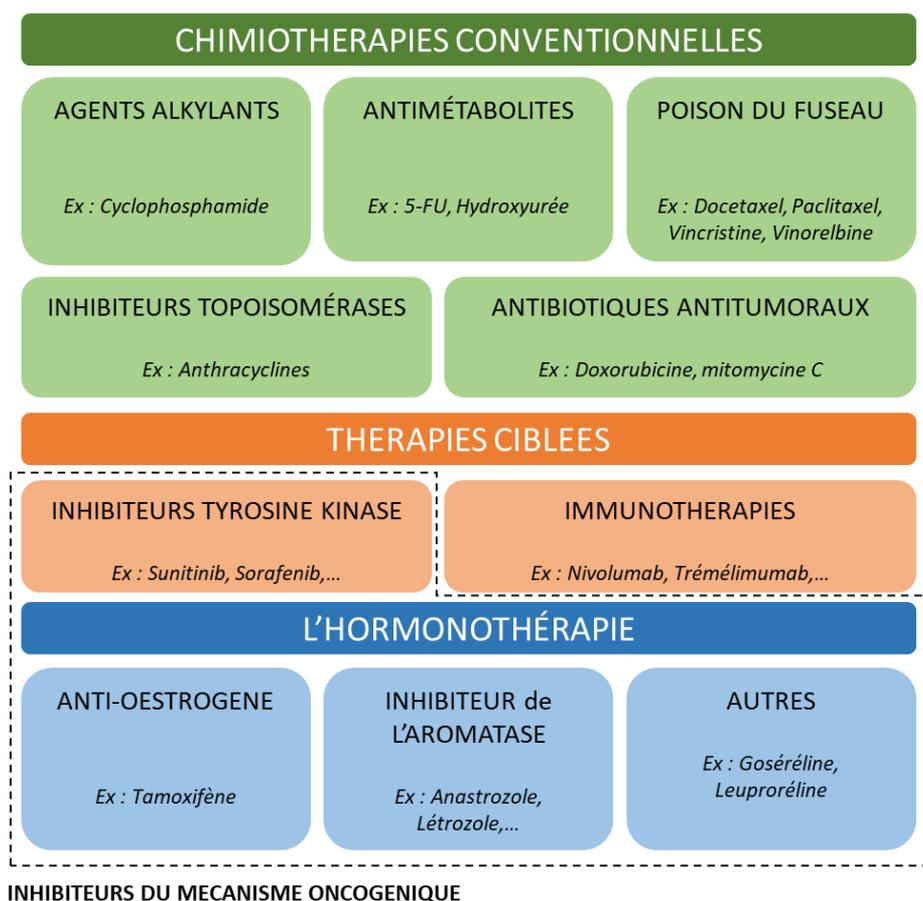
¹⁹ AVENIN, Danièle. "Principes de la chimiothérapie." *Présentation, Capacité de gériatrie* (2014).

Figure 5 : Stratégies de traitement des chimiothérapies¹⁹

Selon l'Institut national du cancer, les médicaments anticancéreux peuvent être classés en 3 grandes familles [Fig 6]²⁰ : Les chimiothérapies conventionnelles, les immunothérapies et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques comprenant les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. Les immunothérapies sont néanmoins de plus en plus considérées comme des thérapies ciblées.

5.3.1. Les chimiothérapies conventionnelles¹⁹

Les chimiothérapies classiques dites conventionnelles sont des traitements cytotoxiques ayant comme cible pharmacologique l'ADN, l'ARN et certaines protéines. Six grandes familles de cytotoxiques existent, et vont cibler la progression des cellules tumorales dans le cycle cellulaire [Fig. 6 et 7].



²⁰ LE POINT DE VUE DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa) Première rencontre occitane d'oncopharmacie Muriel DAHAN ; [consulté le 27/12/20 : file:///C:/Users/BYW/Downloads/Point-Vue-INCa-DrDahan.pdf]

Figure 6 : Classification des chimiothérapies (inspiré de la classification des médicaments anticancéreux de l'INCa)

5.3.1.1. Agents alkylants

Les agents alkylants comme le cyclophosphamide sont des médicaments ayant la capacité d'ajouter un groupe alkyle à l'ADN des cellules cancéreuses et d'arrêter leur division. Ils stoppent ainsi la croissance de la tumeur en attaquant directement l'ADN. Ils peuvent agir sur l'ensemble des phases du cycle cellulaire [Fig. 7].

5.3.1.2. Antimétabolites

Les antimétabolites arrêtent le développement et la division cellulaire par inhibition de la synthèse d'ADN. Ils peuvent s'incorporer dans l'ADN à la place de nucléotides (purines et pyrimidines) ou agir sur des enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN ou des nucléotides. Ils exercent donc leur action sur la phase S du cycle cellulaire [Fig. 7]. Il existe différentes classes selon leurs cibles : les antipyrimidines (5-fluorouracile (5FU)) ; les antipurines (la fludarabine inhibe l'ADN polymérase, l'ADN primase et l'ADN ligase I ; les antifolates (le méthotrexate (antagoniste du folate) inhibe la dihydrofolate réductase) ; l'hydroxyurée qui inhibe la ribonucléotide réductase.

5.3.1.3. Poisons du fuseau ou alcaloïdes végétaux

Toutes dérivés de végétaux, ces molécules bloquent la division cellulaire en modifiant la dynamique d'assemblage des microtubules et ainsi la formation du fuseau mitotique. Il existe différentes catégories : les vinca-alcaloïdes qui se fixent à des sites spécifiques de la tubuline et empêchent son assemblage en microtubules (vincristine, vinblastine ou vinorelbine) ; les taxanes (paclitaxel, docétaxel] augmentent la stabilité des microtubules qui ne sont plus désassemblés. Ils bloquent ainsi la migration des chromosomes. Ils bloquent ainsi la phase M du cycle cellulaire [Fig. 7].

5.3.1.4. Inhibiteurs de topoisomérases

Ces molécules inhibent les topoisomérases, des enzymes indispensables au maintien de la structure de l'ADN. Ils inhibent les phases de transcription et de réplication et la phase S du cycle cellulaire [Fig. 7]. Certaines molécules inhibent la topoisomérase de type I (dérivés de la camptothécine), d'autre la topoisomérase de type II (amsacrine, anthracyclines, dérivés de l'épipodophyllotoxine).

5.3.1.5. Antibiotiques antitumoraux

Ils sont issus de différentes souches de la bactérie *Streptomyces* et sont capables d'empêcher la division cellulaire par différents mécanismes. Certains se lient à l'ADN, d'autres inhibent la synthèse des enzymes en se liant à l'ARN, d'autres gênent la réplication. Ils agissent donc sur différentes phases du cycle selon leur cible [Fig.7]. Dans cette classe, on retrouve : les anthracyclines (doxorubicine et daunorubicine), l'actinomycine D, la mitomycine C, la plicamycine, la bléomycine.

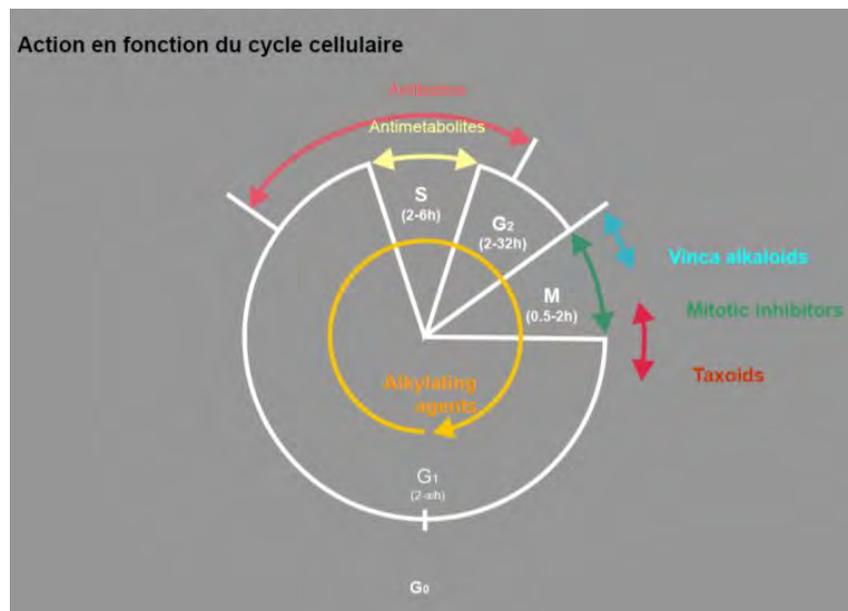


Figure 7 : Action des cytotoxiques sur le cycle cellulaire¹⁹

5.3.2. Les thérapies ciblées

Elles ont fait évoluer la prise en charge en permettant notamment pour certaines une administration par voie orale mais également une amélioration de la survie des patients. Il existe deux grands types de thérapies ciblées : les anticorps monoclonaux

et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)²¹. En effet, selon les publications, les thérapies ciblées peuvent être classées différemment selon leur ligand ou encore la voie qu'elles inhibent. Quand la voie est inhibée par un anticorps monoclonal on peut parler d'immunothérapie anticancéreuse. Quand la molécule cible directement une tyrosine kinase intra-cellulaire ou un récepteur tyrosine kinase on parle d'inhibiteur de tyrosine kinase. Parmi les thérapies ciblées, on retrouve également le mécanisme anti-angiogénique qui consiste à inhiber la vascularisation de la tumeur en ciblant des kinases impliquant des facteurs de croissance comme le VEGF²².

5.3.2.1. Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)

Ces molécules ciblent des éléments extra- ou intracellulaires comme des récepteurs ou des facteurs impliqués dans des voies de signalisation. Dans les deux cas, une voie impliquant des kinases est une cible majeure de ces molécules. Les tyrosines kinases sont des enzymes jouant un rôle dans de nombreuses voies de signalisation intercellulaire et intracellulaire. Elles assurent grâce à leurs récepteurs transmembranaires l'activation de voie de signalisation à l'origine de processus cellulaire. Les ITK en se liant à ces récepteurs bloquent la signalisation cellulaire aval²¹. Ces voies de signalisation impliquent de nombreux facteurs de croissance et hormones de différents types cellulaires. Ces ITK peuvent être classés selon leur cible :

- Extracellulaire : récepteurs membranaires aux facteurs de croissance (VEGF, EGFR),
- Intracellulaire : kinases intracellulaires type BCR-ABL, B-Raf ou encore mTOR.

Ces molécules présentent le suffixe « -inib » comme le sunitinib ou le sorafénib. Quand le médicament cible la protéine m-Tor, il présente le suffixe « imus » comme Everolimus ou le temsirolimus.

5.3.2.2. L'immunothérapie et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

²¹ Sibaud, Vincent, and Emmanuelle Vigarios. "Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses." *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* 21.3 (2015): 149-155.

²² Merlin, Jean-Louis. "Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie." *Lett. pharmacol* 22.2 (2008): 51-62.

L'objectif de l'immunothérapie par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est de rétablir le système immunitaire antitumoral du patient. En effet, les tumeurs sont capables d'échapper au système immunitaire en inhibant le mécanisme de présentation des antigènes de surface. Les cellules tumorales deviennent indétectables et les lymphocytes T ne sont plus capables de les localiser²³. Les principales molécules d'immunothérapie sont basées sur les voies de signalisation impliquées dans l'échappement immunitaire des tumeurs comme les voies CTLA-4, PD-1 ou PDL-1. Cette stratégie thérapeutique consiste à développer des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire soit des anticorps anti-PD1, -PDL-1 ou -CTLA-4. Ils permettent de lever l'inhibition immunitaire tumorale et de restaurer la réponse immunitaire du patient. Plusieurs molécules ont été développées selon leur cible comme décrit dans la figure 8²⁴. En 2020, il y a de plus en plus de molécules de ce type. De nouvelles générations d'anticorps monoclonaux inhibent les points de contrôle immunitaire et amplifient la réponse immunitaire anti tumorale comme LAG-3, TIM3, TIGIT, VISTA ou encore B7/H3²⁵. De nouvelles molécules de co-activation comme CD28, CD137, OX40, CD40 ou GITR permettent de stimuler des points de contrôle activateur.

Molécule	Isotype	Cible
Nivolumab (Opdivo®)	IgG4	PD-1
Pembrolizumab (Keytruda®)	IgG4	PD-1
Cémiplimab (Libtayo®)	IgG4	PD-1
Atézolizumab (Tecentriq®)	IgG1	PD-L1
Durvalumab (Imfinzi®)	IgG1	PD-L1
Avélumab (Bavencio®)	IgG1	PD-L1
Ipilimumab (Yervoy®)	IgG1	CTLA-4
Trémélimumab	IgG2	CTLA-4

Figure 8 : Molécules inhibitrices des points de contrôle immunitaire et leurs cibles²⁴

²³ Bockel, S., et al. "Immunothérapie et radiothérapie." *Cancer/Radiothérapie* 21.3 (2017): 244-255.

²⁴ Dubois, Manon, et al. "L'immunothérapie, une révolution en oncologie-Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire." *médecine/sciences* 35.12 (2019): 937-945.

²⁵ Bonnefoy, Nathalie, Daniel Olive, and Bernard Vanhove. "Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire." *médecine/sciences* 35.12 (2019): 966-974.

5.3.3. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie représente une autre stratégie thérapeutique visant à ralentir la croissance des cancers sensibles aux hormones stéroïdes (oestrogène, progestérone, testostérone). Ces molécules sont particulièrement utilisées dans la prise en charge des cancers hormonodépendants du sein et de la prostate²⁶. En effet 70 à 75% des cancers du sein expriment les récepteurs à l'oestrogène (ER) et/ou à la progestérone (PR)²⁷. Le but des traitements d'hormonothérapie est d'inhiber l'action de ces hormones pour ralentir la croissance de la tumeur et l'invasion tumorale. Avant d'instaurer un traitement par hormonothérapie, il sera essentiel de vérifier l'hormonosensibilité de la tumeur. En effet, toutes les cellules cancéreuses ne développent pas de récepteurs hormonaux. Particulièrement utilisée pour éviter les récurrences, l'hormonothérapie s'administre par voie orale. Elle fait partie des traitements généraux du cancer. Il existe trois stratégies de traitements d'hormonothérapie : les antioestrogènes (Tamoxifène), les inhibiteurs de l'aromatase (Anastrozole (ARIMIDEX®), Létrozole (FEMARA®), Exémestane (AROMASIN®)) et la suppression de la fonction ovarienne (Goséréline (ZOLADAX®) et Leuproréline (LUCRIN®)) (Odermatt, Rahel, 2013). Ces molécules ont un rôle important dans le pronostic des patientes, pourtant les effets secondaires sont importants et peuvent affecter la qualité de vie. En effet, les traitements entraînent des symptômes ménopausiques comme des bouffées de chaleur, des troubles articulaires ou sexuels, une sécheresse vaginale, et parfois des cancers de l'utérus²⁸. Ces effets sont d'autant plus importants que les traitements durent environ 5 ans. L'hormonothérapie n'est pas reconnue comme un traitement inducteur de toxicités cutanées spécifiques comme c'est le cas pour les chimiothérapies ou les thérapies ciblées.

²⁶ Balian, Roger, Jean-François Bach, and François Baccelli. "CHAPITRE 1. Les cancers hormonodépendants." *Hormones, santé publique et environnement*. EDP Sciences, 2020. 11-66.

²⁷ Odermatt, Rahel, Anita Wolfer, and Khalil Zaman. "Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets adverses." *Rev Med Suisse* 9.387 (2013): 1090-1094.

²⁸ Saghatchian, Mahasti, and Anne Lesur. "Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune." *Bulletin du Cancer* 106.12 (2019): S37-S42.

5.4. Les effets secondaires dermatologiques des traitements anticancéreux

Tous les traitements anticancéreux peuvent entraîner un panel d'effets secondaires pouvant être gênant pour le patient. La peau est un organe qui n'est pas épargné tout comme les phanères (cheveux et ongles). Nous allons dans cette partie aborder les toxicités dermatologiques et les réactions cutanées les plus fréquentes secondaires aux traitements présentés précédemment.

5.4.1. Les effets secondaires dermatologiques de la chirurgie

Le principal effet secondaire cutané de la chirurgie est la cicatrice. Elle peut mettre du temps à disparaître en particulier quand le traitement est couplé à de la chimiothérapie. L'alimentation joue également un rôle important dans la qualité de la cicatrisation. Ces cicatrices, selon leur taille et leur localisation peuvent représenter un stigmate physique pour les patients et affecter leur qualité de vie. Dans le cas du cancer du sein, la mastectomie totale est très difficile à vivre pour les patientes. Une reconstruction mammaire peut être proposée mais après les traitements de chimio- et de radiothérapies²⁹.

5.4.2. Les effets secondaires dermatologiques de la radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie sont liés à la destruction des tissus sains avoisinants la tumeur ou se trouvant sur le chemin des faisceaux d'irradiation. Ils sont liés à une action directe de mort cellulaire (apoptose) ou à une action indirecte liée à une réaction inflammatoire, vasculaire ou immunologique locale. Selon la radiosensibilité des cellules touchées, les effets secondaires sont plus ou moins importants³⁰. La radiosensibilité des cellules est directement liée à leur vitesse de division. Plus les cellules se divisent régulièrement, plus la radiosensibilité est élevée. On peut observer des effets aigus et des effets tardifs/chroniques³⁰. La peau et les muqueuses sont fréquemment touchées par l'irradiation. Les patients peuvent

²⁹ Clere, Nicolas. "Les traitements du cancer du sein." *Actualités Pharmaceutiques* 55.558 (2016): 20-25.

³⁰ Chargari, C., et al. "Traitement des effets tardifs après la radiothérapie : quoi de neuf?." *Cancer/Radiothérapie* (2020).

développer des radiodermites aiguës directement après le traitement ou chroniques, plusieurs mois ou années après l'arrêt de la radiothérapie. Les radiodermites ou radio-épithélites doivent être prises en charge et prévenues pour favoriser l'observance des traitements. En effet, même si les méthodes d'irradiation se sont améliorées, les radiodermites peuvent encore être responsables d'espacement des séances ou d'arrêt de traitement. Cliniquement les radiodermites aiguës sont décrites selon les grades CTCAE (tableau 1). Le grade 1 se présente sous la forme d'une desquamation sèche associée à un érythème. A partir du grade 2, les lésions commencent à suinter et sont alors plus douloureuses. Les grades 4 et 5 sont beaucoup plus rares et graves avec l'apparition d'une nécrose pouvant conduire au décès du patient.

Tableau 1 : description clinique de la radiodermite selon la classification CTCAE version 5.0 (nov 2017)³¹

CTACAE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Radiodermites	Érythème discret, desquamation sèche	Érythème plus marqué ; desquamation suintante éparse, principalement limité aux plis cutanés ; œdème modéré	Desquamation suintante non limitée aux plis ; saignements induit par un traumatisme et une intrusion cutanée mineure	Engagement du pronostic vital ; nécrose cutanée et ulcération du derme ; saignement spontané de la zone concernée ; nécessité de pratiquer une greffe de peau	Décès

Au niveau des muqueuses, les patients peuvent développer des affections inflammatoires aiguës pouvant affecter les activités de la vie quotidienne : les mucites. Ces effets secondaires peuvent apparaître au niveau des muqueuses ORL, digestives ou génitales conduisant à des mucites œsophagiennes, des iléites (muqueuse de l'intestin grêle), des vaginites, des vulvites ou des rectites³². Ces mucites apparaissent sur différentes parties du corps selon l'emplacement de la tumeur et selon le type de radiothérapie choisi.

³¹ US Department of Health and Human Services. "National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0." (2018).

³² POINTREAU, Yoann. "Radiothérapie : toxicité et gestion (1/2)."

5.4.3. Les effets secondaires dermatologiques des thérapies ciblées et des chimiothérapies conventionnelles

Les chimiothérapies conventionnelles ont considérablement amélioré la prise en charge du cancer. Elles sont pourtant responsables de nombreux effets indésirables. Elles sont peu sélectives, détruisant aussi bien les cellules tumorales que les cellules saines. Dans les années 90, les thérapies ciblées sont apparues et avec elles des perspectives très positives dans la prise en charge de nombreux cancers mais également dans l'amélioration des effets secondaires. En effet, via l'inhibition de récepteurs et voies de signalisation spécifiques, elles limitent un grand nombre d'effets secondaires comme les nausées/vomissements, l'alopécie totale, les mucites ou encore les aplasie²¹.

Pourtant leur utilisation a révélé que malgré un profil de tolérance favorable elles étaient aussi responsables d'effets secondaires cutanés et phanériens²¹. En effet, les cellules cutanées sont des cellules à renouvellement rapide particulièrement sensibles aux chimiothérapies conventionnelles. De plus, elles portent à leur surface de nombreux récepteurs notamment à tyrosine kinase ciblés par les thérapies ciblées.

La peau est donc un organe particulièrement sensible aux chimiothérapies quel que soit leur type. Les chimiothérapies conventionnelles sont responsables de différentes toxicités cutanées et unguéales récapitulés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Chimiothérapies conventionnelles impliquées dans les toxicités cutanées³³

Toxicités	Chimiothérapies conventionnelles en cause
Xérose	Tous les traitements
Folliculites	• Dactinomycine, methotrexate, anthracyclines, 5FU
Syndrome main pieds	• Taxanes, capécitabine, 5-fluorouracile, anthracyclines
Onycholyse	Taxanes, capécitabine, 5-fluorouracile, anthracyclines
Paronychies	• Taxanes, capécitabine, 5-fluorouracile, anthracyclines

³³ MATEUS, C., and M. THOMAS. Prise en charge dermo-esthétique dans les soins de support en oncologie "DERMATOLOGIE PRATIQUE." Cahier 2 – DP 409 (Avril 2017)

Les thérapies ciblées sont donc aussi responsables de toxicités cutanées. Ces dernières toucheraient 50 à 90% des patients sous thérapies ciblées³⁴. Ces toxicités sont rarement graves mais impactent considérablement la qualité de vie du patient. Il s'agit essentiellement d'ITK. Dans la figure 9³⁵, on constate que se sont notamment les ITK qui sont en grande majorité responsables de toxicités cutanées quelques soient leur cible thérapeutique.

Tableau 1
Principales thérapies ciblées, toxicités associées et indications thérapeutiques.

DCI/Nom commercial	Cible	Posologie	Voie	Indications	Toxicités
Cétuximab/Erbitux [®]	EGFR	250–400 mg/m ² /heb	IV	T&C, CCR	C/D
Panitumumab/Vectibix [®]	EGFR	6 mg/kg j1–j14	IV	CCR	C/D
Trastuzumab/Herceptin [®]	erB-2	8 mg/kg–6 mg/kg/21j	IV	CS,Est	CV
Rituximab/Mabthéra [®]	CD20	375 mg/m ² /21–28j	IV	LNH	D
Bévacizumab/Avastin [®]	VEGFR	5 mg/kg/14j	IV	CCR, CS, CBP	CV/D
Alemtuzumab/Mabcampath [®]	CD52	30 mg/j1/j2	IV	LLC-B	CV/P/C
Erlotinib/Tareeva [®]	EGFR/Erb B1	150 mg/j	PO	CBP	D/P
Imatinib/Gleevec [®]	Abl/PDGFR/C-Kit	400–800 mg/j	PO	GIST, LMC	D
Géfitinib/Iressa [®]	EGFR	250 mg/j	PO	CBP	C/D
Sunitinib/Sutent [®]	PDGFR/VEGFR	50 mg/j	PO	CR,GIST,LMC	C
Sorafénib/Nexavar [®]	PDGFR/VEGFR	400 mg × 2/j	PO	CHC, CR	C/CV
Vemurafénib/Zelboraf [®]	B-Raf	960 mg × 2/j	PO	Mél	C/CV
Crizotinib/Xalkori [®]	EM-Alk	250 mg × 2/j	PO	CBP	C
Évérolimus/Afinitor [®]	m-TOR	10 mg/j	PO	CR,CS	CV/D/P
Temsirolimus/Torisel [®]	m-TOR	25 mg/s	IV	CR	CV/D/P
Dasatinib/Sprycel [®]	SPK, Abl, Kit, PDGFR	100 mg/j	PO	LMC	C CV H
Lapatinib/Tyverb [®]	erB-1/erB-2	1250 mg/j	PO	CS	D/C
Pazopanib/Votrient [®]	VEGFR	800 mg/j	PO	CR,CS	HP/C

Toxicité : C : cutanée; D : digestive; CV : cardiovasculaire; P : pulmonaire; H : hématologique; HP : hépatique ; Heb : hebdomadaire; s : semaine; j : jour ; T&C : tête et cou ; CCR : cancer colorectal ; CS : cancer du sein ; Est : estomac ; LNH : lymphomes non hodgkiniens ; CBP : cancer bronchopulmonaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; Mél : mélanome ; CR : cancer du rein ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; GIST : *gastrointestinal tumors*.

Figure 9 : Principales thérapies ciblées, toxicités associées et indications thérapeutiques³⁵

La physiopathologie de ces effets secondaires n'est pas toujours bien établie. On retrouve un panel d'effets parfois commun entre les chimiothérapies conventionnelles (tableau 2) et les thérapies ciblées (tableau 3) : les sécheresse ou xérose, les folliculites, l'alopecie, le syndrome mains pieds et les toxicités ongulaires. Les effets secondaires affectant spécifiquement les mains et les pieds seront abordés dans une partie dédiée de cette thèse.

Tableau 3 : Thérapies ciblées impliquées dans les toxicités cutanées³³

Toxicités	Thérapies ciblées en cause
Xérose	Tous les traitements
Folliculites	• Anti-EGFR, anti-MEK, anti-mTOR
Syndrome main pieds	• Anti-angiogéniques anti-BRAF
Paronychies	• Anti EGFR, anti-MEK anti-mTOR

³⁴ Malbos, Damien, and Jacques Buxeraud. "Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne des anticancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 59.597 (2020): 47-51.

³⁵ Aissi, S., et al. "Thérapies anticancéreuses ciblées: vers une nouvelle toxicologie?." *Pathologie Biologie* 60.4 (2012): 234-238.

5.4.3.1. La xérose

Les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées peuvent entraîner des xéroses. Il s'agit de l'effet secondaire cutané le plus fréquemment retrouvé en oncologie. Il s'agit d'une sécheresse liée à un déficit de desquamation de la couche cornée³⁶. Les grades de xéroses, comme tous les effets secondaires des chimiothérapies sont répertoriés dans le référentiel CTCAE ou *Common Terminology Criteria for Adverse Events (Tableau 2)*. Selon le grade, la xérose sera plus ou moins étendue et associée ou non à un érythème et à du prurit. L'adaptation des produits d'hygiène ainsi que l'application d'émollient permet d'éviter l'évolution de cette sécheresse³⁷. La prise en charge est importante car le prurit peut devenir gênant quand la xérose atteint le grade 3 en limitant notamment les activités élémentaires.

Tableau 4 : description clinique de quelques effets secondaires induites par chimiothérapies ou thérapies ciblées selon la classification CTCAE version 5.0³¹

CTCAE term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Xérose	Xéroses <10% SC sans érythème ou prurit	Xérose : 10 - 30% SC associée à de l'érythème et du prurit avec limitation des ADL instrumentales	Xérose >30% SC associée à du prurit ; limitation des ADL élémentaires	-	-
Eruption maculo-papuleuse	Papules et/ou pustules couvrant < 10% SC,	Papules et/ou pustules couvrant 10-30% de la SC, associées ou non à du prurit ou des tiraillements, impact psychosocial et limitation des AVQ instrumentales	Papules et/ou pustules couvrant > 30% associées à des symptômes modérés ou sévères limitant les AVQ élémentaires, associé à une surinfection local nécessitant des antibiotiques locaux	Engagement du pronostic vitale, papules et/ou pustules couvrant 100% SC pouvant être associées à des symptômes de prurit ou de tiraillement associées à une vaste surinfection traité par antibiotiques en IV	Décès

³⁶ Uhoda, Emmanuelle, et al. "La peau dite sèche du patient diabétique." *Revue Médicale de Liège* 60.5-6 (2005): 560-3.

³⁷ Voilliot-Trotot, C., et al. "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*. Vol. 140. No. 5. Elsevier Masson, 2013.

Alopécie	Perte de cheveux < 50 % de la masse totale	Perte de cheveux > ou = à 50% de la masse totale avec impact psychosocial	-	-	-
-----------------	--	---	---	---	---

* AVQ = *Activité de la vie quotidienne*

** SC : *surface corporelle*

5.4.3.2. Les folliculites

Les folliculites aussi appelée éruptions acnéiformes ou rash acnéiforme sont assez spécifiques des anti-EGFR comme le cetuximab ou de certains ITK comme l'erlotinib. Elles apparaîtraient avec ces molécules chez 50 à 80% des patients. Elles se manifestent par l'apparition d'un rash qui n'est pas de l'acné. Il s'agit d'une éruption papulo-pustuleuse monomorphe qui apparaît sur les zones séborrhéiques donc principalement sur le visage, le torse, le haut du dos et les épaules. Selon le grade (tableau 2), la surface corporelle présentera plus ou moins de papules et/ou pustules. L'étendue des lésions est un signe de mauvaise évolution tout comme la surinfection des boutons. Enfin, le rash aura un fort impact psychosocial dès le grade 2 car les lésions sur le visage sont très stigmatisantes. Elles sont également douloureuses ce qui pourra limiter les activités instrumentales de la vie quotidienne puis élémentaires dans les grades 3 et 4. Les surinfections se traitent par antibiothérapie orale ou IV quand le pronostic vital est engagé (grade 4). Son évolution est favorable mais l'apparition d'un grade 3 peut conduire à un arrêt de traitement. D'après Boone, Susan L, et al. Cela peut survenir dans 1/3 des cas³⁸. Il est donc primordial de les prévenir et de surveiller leur évolution.

5.4.3.3. L'alopécie

L'alopécie ou la chute des cheveux est un effet secondaire tristement connu des chimiothérapies. Le retentissement sur la qualité de vie est très important car l'alopécie est très stigmatisante. Elle renvoie l'image d'une personne malade et la maladie ne

³⁸ Boone, Susan L., et al. "Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results." *Oncology* 72.3-4 (2007): 152-159.

peut donc plus être cachée. Selon les traitements la gravité peut être variable comme rapporté dans le tableau 3 ci-dessous. Le CTCAE (tableau) décrit deux grades selon la quantité de cheveux perdus (> ou >= à 50% de la masse de départ). A partir du grade 2 l'impact psychosocial est important et pourra nécessiter le port d'une perruque³¹.

Tableau 5 : Grade de sévérité de l'alopecie et chimiothérapies³⁹

GRADE 1		GRADE 2
Alopecie minime	Alopecie modérée	Alopecie sévère
Bléomycine, Carmustine, Fluorouracil, Hydroxyurée, Melphalan, Dacarbazine, Cisplatine, Cytosine arabinoside, Tioguanine, Streptozocine, Chlorambucil, L-asparaginase, Thiotépa, Mercaptopurine, Hexaméthylmélanine	Busulphan, Mitomycine, Méthotrexate, Téniposide, Actinomycine, Camptothécine.	Cyclophosphamide, Daunorubicine, Adriamycine, Vinblastine, Vincristine, Vindésine, Ifosfamide, Étoposide, Paclitaxel, Docétaxel.

5.4.4. Les effets secondaires survenant sur les mains et les pieds

Les extrémités ne sont pas une zone épargnée du corps pendant les traitements oncologiques. En effet, les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées entraînent souvent des effets secondaires à ce niveau. On retrouve au niveau cutané le syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmoplantaire, et les atteintes des ongles qui peuvent être diverses. Le syndrome main pied apparaît dans 15 à 60% des cas selon les traitements. Il apparaît de manière localisée sur les mains et les pieds. Il peut considérablement affecter la qualité de vie et comme la folliculite conduire à des arrêts de traitements. Les troubles des ongles sont nombreux allant de la chute de l'ongle à une simple décoloration. Les toxicités cutanées et ongulaires des chimiothérapies survenant spécifiquement au niveau des mains et des pieds seront abordées dans une partie spécifique de cette thèse. Quand le cancer est localisé sur la main ou le pied, il sera également possible d'observer des cicatrices ou des radiodermes à ce niveau.

³⁹ Scotté, F., et al. "Toxicité chimio-induite des phanères." *La Lettre du Cancérologue* 16.8 (2007): 367-371.

II. Les mains et les pieds : fonctions et organisation

1. La main ou l'organe de la préhension⁴⁰

La main est un élément anatomique multifonctions extrêmement fin grâce à ses fonctions sensorielles et motrices. C'est un organe de fonction et d'information qui donne au membre supérieur sa singularité. Extrêmement bien innervée, elle nous permet différents types de sensibilité, proprioceptive, épicrotique ou encore protopathique et a donc un rôle d'information entre le corps et le reste de l'environnement. Grâce à son anatomie et donc à ses fonctions motrices, elle est aussi un organe d'exécution. Elle permet en effet la prise et la préhension. Cela est en partie permis par l'opposition du pouce. La main assure des fonctions de communication et d'expression grâce à l'écriture mais également de création. Elle permet l'alimentation et l'hygiène car c'est le seul membre à pouvoir atteindre toutes les autres parties du corps. On peut également attribuer à la face dorsale de la main une fonction sociale et esthétique. En effet, constamment visible des autres, elle peut communiquer des informations sur notre âge, notre profession mais également notre état de santé. La main est donc une des parties les plus utilisées de notre corps et est très sujette aux traumatismes⁴¹.

1.1. Organisation anatomique

La main présente une face palmaire (la paume) et une face dorsale. Elle est également divisée en une partie proximale et en une partie distale composée des doigts. La partie proximale de la main se divise en trois parties, l'éminence thénar, le creux et l'éminence hypothénar. L'éminence thénar correspond à la partie de la paume prolongée par le pouce. Elle forme la base de la colonne du pouce. L'éminence hypothénar correspond à la partie de la paume prolongée par le doigt. La main est

⁴⁰ Sémiologie – Examen clinique de la main et du poignet, Auteurs : Professeur Jean-Michel Laffosse, Institut Locomoteur, Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique. Professeur Arnaud Constantin, Institut Locomoteur, Centre de Rhumatologie. [Consulté 16/02/2020 : http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/semiologie/main_poignet/cours.pdf]

⁴¹ Drs NADIA Carità Cambon, OLIVIER PASCHE et LAURENT WEHRLI. « La main : revue des pathologies les plus fréquentes pour le médecin de premier recours », Revue Médicale Suisse 12. 1625-1633 (2016)

composée de 5 doigts : pouce (Doigt I), l'index (Doigt II), le majeur (Doigt III), l'annulaire (Doigt IV) et l'auriculaire (Doigt V).⁴² La partie postérieure des doigts est composée au niveau distal par les ongles.

1.2. Ostéologie de la main

Le poignet permet de relier la main au reste du membre supérieur. Il est composé des 8 os du carpe organisés en deux rangées ; la première mobile et la seconde plus stable permettent la mobilité et la canalisation de contraintes⁴³. Les mains sont ensuite composées de 5 métacarpiens reliés à la deuxième rangée de carpes. Ces métacarpiens se prolongent par les phalanges : 2 pour le pouce et 3 pour les autres doigts. Le poignet et la main sont donc organisés en 27 petits os. Pour assurer l'intégralité des mouvements permis par la main, les os se coordonnent grâce aux muscles, aux tendons et aux ligaments. La main renferme un très grand nombre d'éléments et la moindre blessure pourra être grave⁴¹.

1.3. Innervation de la main

Six nerfs issus du plexus brachial sont impliqués dans l'innervation de la main⁴⁴ : le nerf ulnaire, le nerf radial, le nerf médian, le nerf musculo cutané, le nerf cutané médial du bras et le nerf cutané médial de l'avant-bras. La main représente la plus grande zone sensitive du cortex cérébral. Les branches sensibles de ces différents nerfs innervent la peau des différentes zones de la main et vont assurer la discrimination fine de la main⁴⁵.

La main est également recouverte d'une structure tégumentaire jouant un rôle important dans le maintien de ses fonctions. Ces téguments enveloppent les différents

⁴² Pierre Devos. Thèse UTC ; Consulté le 3 septembre 2021 ; file:///C:/Users/BYW/Downloads/These_UTC_Pierre_Devos.pdf

⁴³ Bonnel, François, and Yves Allieu. "Les articulations radio-cubito-carpienne et médio-carpienne: Organisation anatomique et bases biomécaniques." *Annales de Chirurgie de la Main*. Vol. 3. No. 4. Elsevier Masson, 1984.

⁴⁴ Le Saché, Frédéric, et al. "Anesthésie pour la chirurgie de la main." *Anesthésie & Réanimation* (2019).

⁴⁵ Segond, Hervé. "Le toucher en développement : perception tactile et continuité transnatale." *Cognition, santé et vie quotidienne* 1 (2008): 75-108.

éléments anatomiques décrits précédemment et pourront être fragilisés par de nombreux traitements.

La main est une partie très complexe de notre corps. Elle joue un rôle capital dans nos relations et dans l'exécution de nos besoins primaires. Les atteintes de la main dans le cadre du cancer entraîneront des répercussions considérables sur la qualité de vie des patients en limitant un grand nombre d'activités essentielles. Elles pourront également être la source de nombreux stigmates.

2. Le pied ou l'organe du soutien

Le pied est l'organe de soutien de notre corps. Il permet d'assurer la stabilité et la mobilité. C'est une structure adaptable qui permet de maintenir l'appui sur le plan statique et dynamique. Il est composé de deux parties très différentes : une semi rigide (os et ligaments) et une assurant la motricité (muscles et tendons). C'est également un organe sensoriel qui se base sur ses points d'appui pour assurer toutes les adaptations posturales⁴⁶. Toutes les pathologies du pied sont connues pour affecter de manière importante la qualité de vie des patients en ayant notamment des répercussions sur les déplacements et donc l'autonomie.

2.1. Organisation anatomique

Le pied est constitué de 38 articulations, 28 muscles et 26 petits os, ce qui témoigne de sa complexité structurelle^{47, 48}. Le pied se compose d'une face supérieure ou le dos du pied et d'une face inférieure appelée la plante. En distal, le pied est composé de 5 orteils et en proximal du talon. Comme pour la main, les orteils sont numérotés de I à V.

2.2. Ostéologie du pied

⁴⁶ Lamoulié, M. "Cartographie de la sensibilité discriminatoire de la plante du pied chez l'adulte sain." *Ann Kinésithér* 7 (1980): 9-24.

⁴⁷ Buelna, Luis. "Étude par pressions, activité musculaire et imagerie du pied pathologique en charge." (2006).

⁴⁸ Captier, G., et al. "Organisation anatomique et biomécanique de la sole plantaire." *Med Chir Pied* 19 (2003): 9-12.

On retrouve 3 classes d'os au sein du pied : les os intermédiaires, les os formant les orteils et les os du tarse. Les orteils se présentent de proximal en distal : un os métatarsien et trois phalanges P1, P2 et P3. A l'exception du gros orteil qui n'en a que deux. Le tarse est composé du talus et du calcanéum. Enfin, les os intermédiaires sont les cunéiformes, les naviculaires et le cuboïde⁴⁹.

2.3. Innervation du pied^{50, 51}

Les nerfs plantaires sont composés des branches du nerf tibial et du nerf fibulaire. Le nerf fibulaire superficiel forme une branche dorsale intermédiaire innervant la zone cutanée latérale antérieure du pied, une branche médiale à l'origine des nerfs I, IV et V digitaux dorsaux des orteils et enfin une branche intermédiaire à l'origine des VI et IX nerfs digitaux dorsaux des orteils. Le nerf fibulaire profond forme une branche latérale terminale motrice et une branche médiale terminale sensitive. Cette dernière, forme ensuite les nerfs digitaux dorsaux latéraux de l'hallux et les II et III nerfs digitaux dorsaux. Le nerf sural situé à l'arrière de la jambe et sa branche terminale formant le nerf cutané dorsal latéral innervent la zone cutanée latérale du pied. Il donne également les nerfs calcanéens latéraux. Le nerf tibial forme deux branches postérieures qui innervent la plante du pied. Le premier, le nerf plantaire médial se divise en deux rameaux : le cutané plantaire médial et un second innervant différents muscles de l'hallux. La branche latérale du nerf tibial forme deux nerfs interosseux qui eux même se divisent pour former les nerfs digitaux collatéraux médiaux et latéraux des autres orteils.

⁴⁹ Olson, T.R., (1996), A.D.A.M Student Atlas of Anatomy. Williams & Wilkins, p.132- 147.

⁵⁰ WANG, François-Charles. "Symptômes neurologiques du bord latéral du pied et de la cheville." *Médecine et Chirurgie du Pied* 31 (2015): 129-131.

⁵¹ Wang, François-Charles, et al. "L'ENMG... autour du pied." *ENMG 2010-XVIIèmes Journées Francophones d'Electroneuromyographie* (2010): 371-388.

3. Les mains et les pieds : véritable système de thermorégulation⁵²

Les mains et les pieds jouent un rôle essentiel dans la thermorégulation du corps. Ils renferment un grand nombre de thermorécepteurs. Les faces dorsales des mains et des pieds renferment une concentration en thermo récepteurs au froid plus importante que sur les faces palmaires. Quant aux récepteurs à la chaleur, ils sont uniformément répartis. Les mains et les pieds sont capables de réaliser une vasodilatation ou une vasoconstriction réflexe en réponse respectivement, à un environnement chaud ou froid. Par rapport à leur surface les mains et les pieds sont capables de réaliser de très importants échanges d'énergie thermique. Pour les mains, le rapport surface/masse est 4 à 5 fois supérieur au reste du corps quand ce dernier est 3 fois supérieur pour les pieds. Par ailleurs, ces extrémités sont systématiquement isolées en cas d'hyperthermie pour réduire les échanges caloriques de 120W m^2 à $> 0,1\text{ W}$.

⁵² Taylor, Nigel AS, et al. "Hands and feet: physiological insulators, radiators and evaporators." *European journal of applied physiology* 114.10 (2014): 2037-2060.

III. Revêtement cutané et phanères palmoplantaires

1. La peau^{53, 54}

La peau est un organe d'environ 2m² et de 5Kg jouant un rôle de barrière protectrice pour l'organisme. Elle est organisée en strates et renferme un grand nombre de cellules lui conférant de nombreuses fonctions indispensables à l'organisme.

1.1. La structure de la peau

La peau est composée de trois tissus : l'épiderme, le derme et l'hypoderme du moins au plus profond [Fig. 10].

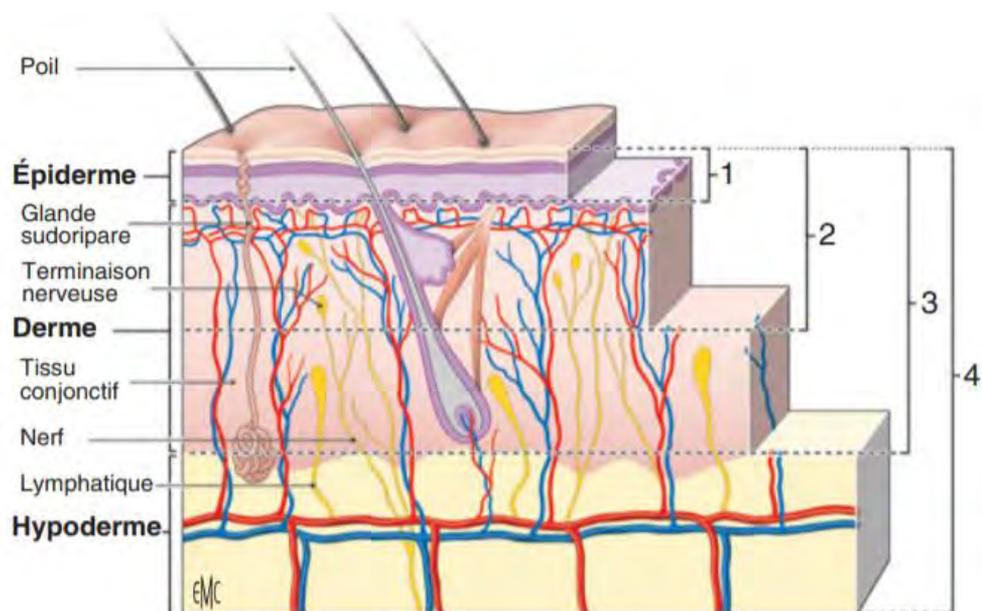


Figure 10 : Coupe histologique du derme et de l'épiderme⁵⁵

1.1.1. L'épiderme

L'épiderme représente la couche supérieure de la peau. Cette couche est composée majoritairement de kératinocytes emprisonnés dans un ciment lipidique

⁵³ Dréno, Brigitte. "Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes." *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Vol. 136. Elsevier Masson, 2009.

⁵⁴ Romanovsky, Andrej A. "Skin temperature: its role in thermoregulation." *Acta physiologica* 210.3 (2014): 498-507.

intercornéocytaire revêtu d'un film hydrolipidique de surface. Les lipides sont majoritairement des céramides, des acides gras libres et du cholestérol⁵⁸. Cet ensemble forme la couche cornée. La couche supérieure de l'épiderme est le stratum corneum. Il confère à la peau son imperméabilité. Il est composé d'un empilement de cellules aplaties kératinisées, les cornéocytes. Ces cellules sont issues des kératinocytes de la couche basale. Ces cellules ont subi une maturation biochimique et morphologique progressive pour donner les cornéocytes de la couche basale. Son épaisseur peut varier selon la zone du corps⁵⁵. Il est relativement fin sauf au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds où cette couche est plus épaisse⁵⁵. Il faut noter que l'épiderme est un tissu non vascularisé⁵³.

1.1.2. Le derme

Le derme est positionné sous l'épiderme et majoritairement composé d'élastine et de collagène qui lui donne ses propriétés mécaniques. Les cellules majoritaires sont les fibroblastes. Il est également composé d'un réseau vasculaire et de fibres nerveuses. Il contient également les follicules pilosébacés. A sa jonction avec l'hypoderme, on trouve les glandes sudoripares⁵⁵. L'ensemble est maintenu grâce à la substance fondamentale⁵³.

1.1.3. L'hypoderme

C'est le tissu le plus profond de la peau. La fonction de cette dernière couche est d'amortir les chocs et d'isoler du froid⁵³. En effet, elle est composée de lobules d'adipocytes. La quantité d'adipocytes est plus ou moins importante selon les zones du corps. Il est plus épais sur l'abdomen alors qu'il est très fin sur le dos des mains et des pieds⁵⁵.

⁵⁵ Elsevier Masson, Chirurgie des brûlures graves au stade aigu, A Baus, F. Combes, A. Lakhel, J.-P Pradier, M.Brachet, A. Duhoux, P. Duhamel, S.Fossat, E. Bey. Article 45-157, 2017.

1.1.4. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les phanères (ongles / poils/cheveux) et les glandes cutanées.

- Les glandes cutanées

La peau renferme trois grands types de glandes cutanées qui jouent un rôle dans les différentes fonctions cutanées : glandes sudoripares apocrines-ou eccrines, et glandes sébacées. Les glandes sébacées sont rattachées aux poils et forment le follicule pilosébacé. Les glandes sudoripares apocrines sont reliées aux follicules pilo-sébacés. Elles sont apocrines car le canal excréteur fusionne avec le canal pilosébacé. Elles apparaissent à la puberté et sont majoritairement présentes au niveau des aisselles et des organes génitaux⁵⁶. Enfin les glandes sudoripares eccrines sont responsables de la production de sueur qui est sécrétée à l'extérieur du corps⁵³.

- Les phanères

Les poils comme les cheveux sont composés de kératine. Ces deux annexes cutanées s'insèrent au niveau des follicules pilo-sébacés. Ils suivent un cycle individuel de 3 phases : anagène, catagène et télogène. Durant ces trois phases le poil subit une phase de croissance, de régression puis de repos où il tombe et est ensuite remplacé par un nouveau poil⁵³. Pendant les chimiothérapies les cheveux sont particulièrement touchés. En effet, le cuir chevelu est très vascularisé et les molécules de chimiothérapies vont s'y localiser et stopper l'activité mitotique des follicules pileux. Comme vu dans la partie précédente, cela entraîne selon les molécules des alopecies partielles ou modérées⁵⁷.

L'ongle est une partie essentielle des mains et des pieds comme vu précédemment. Il représente une protection pour la partie la plus distale des doigts et des orteils. Pendant les chimiothérapies, les ongles sont particulièrement touchés. Cette thèse

⁵⁶ Martini, M-C. "Déodorants et antitranspirants." *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier Masson, 2020.

⁵⁷ De Hoorne, Frédérique, and A. Decoster. "L'alopecie." *Bulletin infirmier du cancer* 3.2 (2003): 8-17.

consacre une sous-partie à l'ongle. La description de sa structure et de son rôle qui permettra de bien comprendre les mécanismes en cause dans les atteintes unguéales et les conséquences pour les patients.

1.2. Les fonctions de la peau

1.2.1. Protection et résistance⁵⁸

Une des principales fonctions de la peau est la protection de l'organisme vis-à-vis du milieu extérieur. Grâce à sa structure et notamment à l'épiderme (couche la plus extérieure), elle va pouvoir à la fois échanger avec le milieu extérieur tout en jouant un rôle de barrière. Dans l'épiderme c'est le stratum corneum qui donne à la peau son imperméabilité. Vis-à-vis du milieu extérieur, la peau et ses différentes couches sont donc à la fois une barrière physique, chimique et biologique.

1.2.1.1. Barrière physique

L'épaisseur du stratum corneum lui confère selon les zones du corps une fonction de protection et de résistance aux chocs physiques. Sur les pieds par exemple, il est composé de plus d'une centaine d'assises cellulaires contre seulement huit au niveau des paupières. On comprend donc que les pieds sont soumis à des agressions mécaniques très importantes.

1.2.1.2. Barrière chimique et biologique

Le stratum assure une protection contre les micro-organismes, les allergènes et les produits chimiques. Le pH acide et les fonctions immunitaires lui confèrent des propriétés antibactériennes grâce à un système d'acidification et à des peptides antimicrobiens. Les espaces lipidiques intercornéocytaires assurent la régulation de la perméabilité cutanée et le contrôle du passage des molécules étrangères.

⁵⁸ V. Sibaud, D. Redoules. La barrière épidermique. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2008:1-7 [Article 50-020-B-10].

1.2.1.3. Barrière antioxydante et anti-UV

La peau va également nous protéger des rayonnements UV grâce à la pigmentation. En effet, la quantité de mélanocytes responsables des différents phototypes mais également du bronzage vont assurer une protection physique contre les UV. En effet, le stratum corneum absorbe 70% des UVB⁵⁸. Par ailleurs, le stratum corneum possède des propriétés anti- oxydantes qui permettront l'élimination des radicaux libres produits en permanence dans la peau notamment à la suite d'agressions chimiques ou physiques comme la pollution ou les UVs.

1.2.2. Thermo-régulation

La peau contribue à l'homéostasie corporelle notamment via la sécrétion de la sueur. Par ce biais, elle assure la régulation de la température en détectant, grâce à des nerfs, la température interne et externe. En réaction aux variations de température, on observera une vasoconstriction ou une vasodilatation des vaisseaux sanguins. En cas d'augmentation de la température corporelle, on observera une sécrétion de sueur ayant pour but de rafraichir l'organisme ainsi qu'une vasodilatation des vaisseaux cutanés. A contrario, en cas de baisse de la température, on observe une diminution de la sueur et une vasoconstriction des vaisseaux. Dans les doigts par exemple, on peut observer des augmentations du débit sanguin de 500% en cas d'augmentation de la température⁵⁹. Ce qui montre l'extrême sensibilité à la chaleur des extrémités. D'un point de vue cellulaire, il est décrit que les espaces lipidiques entre les cornéocytes du stratum corneum vont être en mesure de se fluidifier pour permettre une augmentation de la perméabilité cutanée⁵⁸.

1.2.3. Hydratation

Une autre fonction principale de la peau est sa perméabilité. En effet, elle est au niveau du stratum corneum composée de lipides qui lui confèrent son imperméabilité. Cette fonction est essentielle non seulement pour le maintien en bon état de la peau mais

⁵⁹ Nagasaka, T. E. T. S. U. O., et al. "Control of local heat gain by vasomotor response of the hand." *Journal of Applied Physiology* 63.4 (1987): 1335-1338.

également pour limiter le passage de molécules chimiques ou de certains microorganismes. Une peau en bonne santé maintient son niveau hydrique et ne se déshydrate pas. Ces mouvements hydriques peuvent être observés par la mesure de la perte insensible en eau (PIE). On constate que cette dernière peut être très augmentée quand la peau est altérée dans certaines pathologies cutanées. Cela témoigne d'une altération de la fonction barrière de la peau⁵⁸.

1.2.4. Organe sensoriel

La peau est l'organe sensoriel le plus vaste de notre corps. De nombreuses terminaisons nerveuses sont présentes dans la peau. Elles assurent une sensibilité à la pression, à la chaleur ou encore à la douleur. Cette fonction de la peau est essentielle pour assurer la communication du corps avec l'extérieur. Les différentes terminaisons nerveuses présentes en sous-cutané assurent ces échanges essentiels avec le cerveau⁵³.

2. L'appareil unguéal

2.1. Anatomie de l'appareil unguéal⁶⁰

L'appareil unguéal assure une fonction de protection de la partie distale des doigts et des orteils. Dans ses autres fonctions, on peut citer ; la dextérité, le grattage et une fonction esthétique. C'est un élément complètement kératinisé, rectangulaire, plat et translucide.

⁶⁰ Baswan, Sudhir, et al. "Understanding the formidable nail barrier: a review of the nail microstructure, composition and diseases." *Mycoses* 60.5 (2017): 284-295.

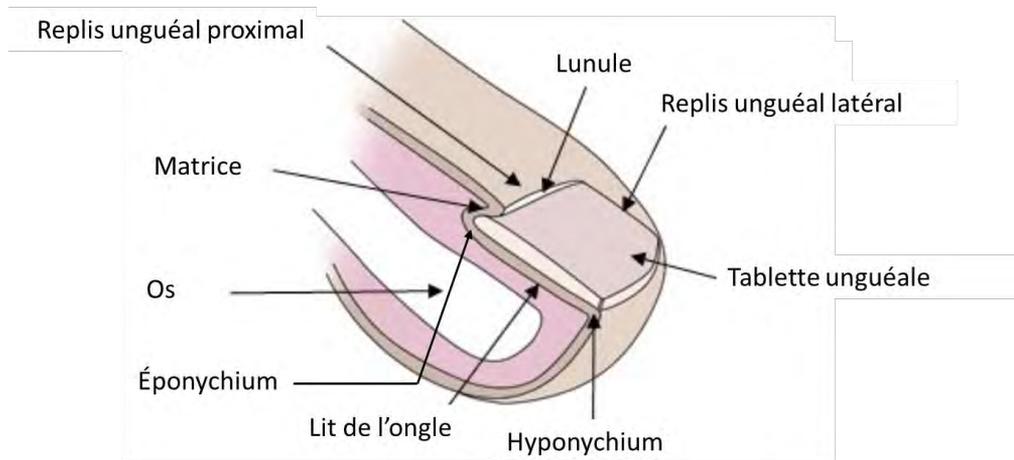


Figure 11 : Schéma de la structure de l'ongle (Traduit et adapté d'après S.Baswan et al, 2017).

L'ongle peut être divisé en quatre parties⁶¹ :

- La plaquette ou tablette unguéale
- Le lit unguéal
- La matrice
- Les replis unguéaux

2.1.1. La tablette unguéale

Elle est constituée de 4 parties. De proximal en distal, on retrouve la racine, la lunule, le plateau de l'ongle et enfin le bord libre de l'ongle séparé du plateau par la ligne de division. Elle est recouverte par la cuticule et est enfoncé dans un repli correspondant à la matrice. C'est une partie non visible de l'ongle. La lunule représente la partie blanche visible. Le plateau correspond à la partie rose. C'est le lit de l'ongle très innervé en regard qui lui donne cette couleur. Enfin le bord libre est la seule partie de la tablette à ne pas être relié au lit de l'ongle.

2.1.2. Le lit de l'ongle⁶¹

Il correspond à la partie située en dessous de la tablette. Il enveloppe en proximal la matrice. Cette zone est appelée l'éponychium. En distal à l'endroit où se forme le bord libre se forme une seconde partie du lit de l'ongle : l'hyponychium.

⁶¹ Slouma, M., N. Litaïem, and I. Gharsallah. "L'ongle psoriasique: de l'anatomie à l'échographie." *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* (2020).

2.1.3. La matrice⁶¹

La matrice est un bourrelet du lit de l'ongle qui enveloppe la racine en arrière. Elle est à l'origine de la production de tablette. Au niveau des mains la plaquette pousse d'environ 0,1mm par jour. C'est deux fois moins rapide au niveau des orteils (0,05 mm par jour).

2.1.4. Les replis unguéaux⁶¹

Les replis sont des tissus mous. Ils forment des bourrelets pour permettre l'ancrage de la tablette. Il y a trois replis. Le premier permet le plaquage de la matrice à la racine. Il est situé en arrière. C'est le replis sus-unguéal. Ensuite l'ongle présente deux bourrelets à droite et à gauche, les replis latéraux.

2.2. Histologie et composition chimique de l'appareil unguéal

L'ongle est un élément fortement kératinisé. La présence de kératine est dû aux nombreuses couches de cellules cornées superposées. Le plateau de l'ongle est composé de trois couches (ventrale, intermédiaire, dorsale). La kératine est une scléroprotéine contenant un taux élevé d'acide aminés soufrés. Il existe différentes formes : alpha et la bêta kératine. L'ongle est composé d'alpha-kératine qui se présente à 80% sous forme d'alpha kératine dure et à 20% d'alpha kératine molle⁶⁰. L'ongle contient également de l'eau mais contrairement à la peau, l'eau présente dans l'ongle se retrouve majoritairement sous forme liée. En conséquence, la quantité de lipides influe très peu sur le niveau d'hydratation de l'ongle. C'est très différent de ce qu'il se passe dans la peau. En effet, la peau est composée à 10% de lipides et contient 20 à 40% d'eau sous forme libre au niveau du stratum corneum. La plaquette unguéale est composée de 0,1 à 1% de lipides et seulement 7 à 12% d'eau. Le lipide majoritairement retrouvé est le cholestérol. Et les variations d'eau contrairement à la peau sont liées à l'humidité ambiante⁶⁰.

2.3. Innervation et vascularisation unguéales⁶²

Le lit de l'ongle est très riche en vaisseaux sanguins, c'est d'ailleurs pour cette raison que l'ongle a une couleur rose. La vascularisation de l'ongle vient en continuité des vaisseaux sanguins digitaux palmaires ou plantaires. En plus d'être richement vascularisé, l'ongle est également une zone du corps très innervée. Il contribue avec la pulpe des doigts au sens du tact fin.

3. Spécificité du revêtement cutané sur les mains et les pieds

3.1. Revêtement cutané des mains

La main est donc l'organe d'information et d'exécution. Tous les éléments anatomiques de la main sont protégés par la peau. Comme nous l'avons vu précédemment, la peau est un véritable organe. Elle présente des caractéristiques différentes sur sa face dorsale ou palmaire. Sur la face dorsale, la peau de la main a une fonction esthétique et d'échanges avec l'environnement⁶³. Elle est très souple, fine et non adhérente pour permettre les mouvements des doigts. Elle ne présente pas de rôle sensitif. L'hypoderme sur cette face est pauvre en tissu adipeux. Les glandes sébacées sont également faiblement représentées au niveau du dos de la main⁶⁴. La fragilité cutanée du dos de la main augmente avec l'âge et également sous corticothérapie⁶³. C'est intéressant car les patients sous chimiothérapies peuvent régulièrement avoir une corticothérapie concomitante. L'effet des corticoïdes pouvant ainsi se surajouter à l'effet de certaines chimiothérapies.

Au niveau de la paume, les caractéristiques de la peau sont très différentes pour assurer les fonctions tactiles et la préhension. La peau sur la face palmaire est épaisse, résistante et adhérente pour permettre la prise d'objet. Elle est riche en tissu graisseux et en glandes sudoripares. L'innervation est très importante au niveau de la pulpe des doigts et présente beaucoup de mécanorécepteurs⁵³. On peut également

⁶² Baran, Robert. "Sémiologie unguéale." *La Presse Médicale* 43.11 (2014): 1208-1215.

⁶³ Fontaine, C., et al. "Anatomie chirurgicale de la face dorsale de la main et du poignet." *Chirurgie de la main* 24.2 (2005): 64-78.

⁶⁴ Ruelle, P. "Main et cicatrices: prise en charge kinésithérapique." *GEMMSOR, Rééducation de la main et du poignet. Elsevier Masson* (2013): 103-136.

noter que contrairement à la face dorsale, la face palmaire est complètement dépourvue de follicules pilo-sébacées.

3.2. Revêtement cutané des pieds

Comme sur la main les caractéristiques cutanées divergent entre la face dorsale et la face palmaire. La peau de la plante du pied est épaisse et rigide. Elle est riche en tissus graisseux qui assure une fonction de stabilité au pied et d'amortissement. L'épiderme est riche en mécanorécepteurs qui permettent l'adaptation rapide des mouvements. C'est au niveau du pied que l'épiderme est le plus épais du corps. Il peut atteindre 1 millimètre⁵³. Selon la zone, la peau peut être très différente. Elle peut être localement très fine comme au niveau des creux plantaires. Sur les zones d'appuis, elle pourra être très dure. Comme sur les mains, la plante des pieds ne contient pas de glandes pilosébacées mais est riche en glandes sudoripares⁶⁵.

3.3. Caractéristiques sudorales des mains et des pieds⁶⁶

Comme nous l'avons vu précédemment, la peau est perméable et en particulier au niveau des mains et des pieds. En effet, chez un individu au repos la perte en eau est 2 à 4 fois supérieure aux extrémités par rapport au reste du corps. Encore une fois, les faces dorsales et palmaires présentent des différences. Les faces palmaires perdent deux fois plus d'eau trans-épidermique que les faces dorsales. De plus, les faces palmaires des mains et des pieds concentrent respectivement 67 et 77% des glandes eccrines [Fig.12].

⁶⁵ Bonnel, F., and P. Teissier. "Anatomie topographique du pied." *EMC-Podologie* 8 (2012): 1-13.

⁶⁶ Taylor, Nigel AS, and Christiano A. Machado-Moreira. "Regional variations in transepidermal water loss, eccrine sweat gland density, sweat secretion rates and electrolyte composition in resting and exercising humans." *Extreme physiology & medicine* 2.1 (2013): 1-30.

Sites	Gland density	Data sets
Finger (volar: distal phalanx)	530 (\pm 113)	14
Toe (volar: distal phalanx)	526	2
Foot (plantar surface)	467	2
Hand (palmar surface)	307 (\pm 94)	6
Hand (dorsal surface)	167 (\pm 45)	14
Foot (dorsal surface)	119 (\pm 41)	9

Figure 12 : Distribution des glandes eccrines (cm^{-2}) sur mains et les pieds⁶⁶

Après avoir compris les rôles et différentes parties anatomiques des mains et des pieds, l'étude des particularités de la peau en dorsale et palmaire est intéressante. En effet, ces différences permettent d'expliquer en partie la localisation très particulière du syndrome main-pied.

IV. Les effets secondaires cutanés et ongulaires palmoplantaires et leur impact sur la qualité de vie

Les traitements anti-cancéreux et en particulier les chimiothérapies et les thérapies ciblées peuvent toucher différentes parties des mains et des pieds. Les parties précédentes de cette thèse nous montrent la complexité anatomique des mains et des pieds. Ils jouent un rôle clé dans la mobilité et la préhension, deux actions essentielles dans la réalisation des tâches quotidiennes. Le revêtement cutané également complexe présente des spécificités sur les mains et les pieds expliquant en partie l'apparition de ces toxicités. Les atteintes cutanées observées sous traitements anticancéreux pourront causer un inconfort au quotidien pour le patient. Sur les faces dorsales, les ongles sont présents et sont aussi le siège d'effets secondaires. Dans les formes sévères ces toxicités pourront entraîner des conséquences importantes sur la qualité de vie en altérant les activités élémentaires ou instrumentales. Dans certains cas cela peut conduire à des arrêts de traitements.

1. Le syndrome main pied (SMP)

Le syndrome main pied est une érythrodysesthésie palmoplantaire. Il fait partie d'une des toxicités cutanées bien connue des chimiothérapies et des thérapies ciblées. Il existe différentes formes de syndromes mains-pied. En effet, avec l'apparition des thérapies ciblées, on observe une forme de syndrome main pied différente cliniquement de l'érythrodysesthésie classique. La connaissance et la compréhension de ces effets secondaires est capitale car les grades sévères ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients et peuvent dans certains cas conduire à des arrêts de traitements mettant en péril la réussite du protocole.

1.1. Description clinique

Il faut avoir conscience que la physiopathologie n'est pas clairement établie et peut différer d'une molécule à l'autre. La classification CTCAE récapitulée en tableau 7 donne néanmoins une description clinique de ce syndrome. Le syndrome main pied apparaît entre le deuxième jour et la troisième semaine après le début du traitement.

Cela est variable selon la ou les molécules choisies. L'apparition est également dose dépendante et il pourrait y avoir une corrélation entre l'apparition de la toxicité et l'efficacité du traitement⁶⁷. A la fin du traitement, les symptômes peuvent perdurer jusqu'à 10 mois⁶⁸.

1.1.1. Le syndrome main pied induits par les chimiothérapies conventionnelles

Il s'agit de l'érythrodysesthésie palmoplantaire ou la forme classique du syndrome main-pied (SMP). Il se caractérise par une dysesthésie se traduisant chez les patients par des engourdissements des doigts et des orteils et des sensations de fourmillement. Ce syndrome apparaît de manière spécifique sur la paume des mains et la plante des pieds⁶⁹. D'après certains papiers, les pieds seraient plus souvent affectés que les mains même si les deux sont fréquemment touchés. Une inflammation très localisée peut ensuite apparaître se traduisant par des sensations d'échauffement et de brûlures. Au niveau cutané, un érythème associé à un œdème et à une xérose apparaissent dans les premiers grades. A partir des grades 2 et 3, on peut observer des érosions, fissures et ulcérations importantes⁷⁰.

1.1.2. Le syndrome main pied induit par les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les thérapies ciblées et notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent aussi conduire à l'apparition d'un SMP mais différent cliniquement du SMP secondaire aux chimiothérapies conventionnelles. En anglais il porte même un autre nom : Hand-Foot skin reaction⁷¹. La symptomatologie est proche mais on retrouve avec les ITK un plus haut niveau d'hyperkératose notamment avec le sunitinib⁷¹ et le sorafenib⁷². On parle alors parfois de SMP hyperkératosique par opposition au SMP inflammatoire causé

⁶⁷ Milano, G., et al. "Sorafenib et syndrome main-pied." *Bulletin du cancer* 96.2 (2009): 191-197.

⁶⁸ Nikolaou, V., K. Syrigos, and M. W. Saif. "Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome." *Expert opinion on drug safety* 15.12 (2016): 1625-1633.

⁶⁹ Hsu, Ya-Hui, et al. "Hand-foot syndrome and its impact on daily activities in breast cancer patients receiving docetaxel-based chemotherapy." *European Journal of Oncology Nursing* 43 (2019): 101670.

⁷⁰ DESMEDT, E. "Syndrome mains-pieds.", *Len medical, Dermatologie Pratique*, Novembre 2017

⁷¹ Lipworth, Adam D., Caroline Robert, and Andrew X. Zhu. "Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib." *Oncology* 77.5 (2009): 257-271.

⁷² Reaksiyonu, Benzeri İlaç. "Palmoplantar Keratoderma Like Drug Eruption Due to Sorafenib." *Turk J Dermatol* 12 (2018): 50-1.

par les chimiothérapies conventionnelles. En effet, les patients présentent des plaques hyperkératosiques pouvant être douloureuses et plus à risque de conduire à des fissures pour les grades avancés.

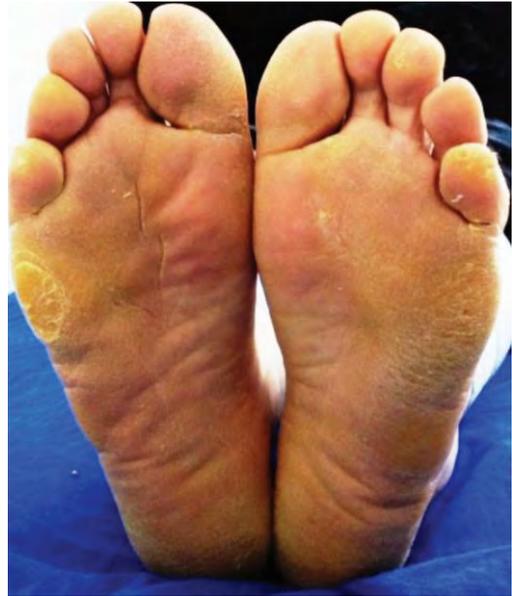


Figure 13 : Plaques hyperkératosiques sous sorafenib⁷²

1.2. Histologie⁶⁷

Histologiquement, les syndromes main pied ne sont pas précisément décrits mais plusieurs phénomènes seraient en cause. On peut observer une toxicité directe sur les kératinocytes de l'épiderme. Cela entraîne notamment une anomalie de différenciation des kératinocytes qui se manifeste localement par de l'hyperkératose. Cliniquement cela est à l'origine d'un épaissement cutané. D'après G. Milano et al., la voie des RAF pourrait être impliquée. En effet, cette voie de signalisation implique des kinases présentes sur les cellules cancéreuses mais surtout sur les cellules endothéliales comme les cellules de l'épiderme. Cette voie de signalisation joue un rôle dans l'équilibre entre la prolifération et la différenciation de l'épiderme. Un déséquilibre à ce niveau peut entraîner un désordre au niveau cutané. Dans l'étude G.Milano et al. visait à comparer le tissu épidermique de la paume de la main et du bas du dos. Le marqueur Ki-67 et la thymidine-phosphorylase étaient significativement plus élevés au niveau de la main. Ki-67 est un marqueur lié à l'index de prolifération des cellules épidermiques. La thymidine-phosphorylase est notamment impliquée

dans une voie d'activation de la capécitabine expliquant en partie l'incidence importante du SMP avec cette molécule.

Au niveau du derme, on peut observer un infiltrat lymphocytaire. On voit également une nécrose des canaux sudoripares. C'est un point intéressant car nous avons décrit plus tôt dans cette thèse une particularité de la structure cutanée des paumes des mains et plantes des pieds. En effet, elles sont très riches en glandes sudoripares contrairement au dos des mains et des pieds. Cela pourrait donc expliquer pourquoi ce syndrome apparaît très localement sur les faces palmaires. Jacobi et al. ont d'ailleurs comparé plusieurs zones cutanées chez 10 patients et observé une accumulation de la chimiothérapie dans les zones acrales⁷³. D'après une autre étude, les zones d'appui seraient plus touchées car on observe une rupture des capillaires cutanés et donc une libération des molécules toxiques dans ces zones⁷¹. Enfin, comme vu précédemment, les bouts des doigts et des orteils sont plus innervés que le reste des mains et des pieds suggérant que les traitements pourraient avoir un impact direct sur les nerfs présents dans ces zones. Cela pourrait expliquer la dysesthésie sous chimiothérapies conventionnelles.

1.3. Molécules impliquées et prévalence

Ce syndrome varie d'une molécule à l'autre mais se retrouve fréquemment avec les chimiothérapies conventionnelles sous Capécitabine, doxorubicine et avec les taxanes. D'autres chimiothérapies peuvent être plus rarement impliquées comme l'irinotécan, le méthotrexate ou encore le cyclophosphamide⁷⁴. Les inhibiteurs de tyrosine kinase comme le sorafenib ou le sunitinib entraînent également beaucoup de syndrome main pied. La prévalence varie selon les molécules de 30 à 89%⁶⁹. Le syndrome main pied est le plus souvent mineur et la prévalence des formes graves est majoritairement inférieure à 10%⁶⁷. Le grade 3 peut néanmoins concerner entre 4 et 12% des patients sous Sunitinib et 2 et 36% avec le Sorafenib⁷¹. La gravité du

⁷³ Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM: Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest* 2002;20:3–10.

⁷⁴ JEHRANE, I., et al. "induits: Etude prospective à propos de 55 cas."

syndrome dépend de la dose, des molécules, des associations et de la durée du traitement⁷⁵.

Tableau 6 : Chimiothérapies conventionnelles impliquées dans le syndrome main-pied

Famille	Molécules	Prévalence	Sources
Cytotoxiques	Docétaxel	6-58%	<i>Hsu, Ya-Hui et al. 2019</i>
	Capecitabine	28-74%	<i>Adam D. Lipworth et al. 2009</i>
	5-FU	34%	<i>Adam D. Lipworth et al. 2009</i>
	Cytarabine	19,7%	<i>Adam D. Lipworth et al. 2009</i>
	Docétaxel + 5FU	89%	<i>Hsu, Ya-Hui et al. 2019</i>
	Docétaxel + Capecitabine	56-63%	<i>Hsu, Ya-Hui et al. 2019</i>
Thérapies ciblées	Sunitinib	10-28% Grade 3: 4 à 12%	<i>Adam D. Lipworth et al. 2009</i>
	Sorafenib (Nexavar®)	10-62% Grade 3: 2 à 36%	<i>Adam D. Lipworth et al. 2009</i>

Tableau 7 : description clinique du syndrome main-pied et des troubles des ongles induites par chimiothérapies ou thérapies ciblées selon la classification CTCAE version 5.0 (nov 2017)

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Erythrodysesthésie palma-plantaire ou syndrome main-pied	Erythème, œdème ou hyperkératose sans douleur	Desquamation, ampoules, saignements, fissures, œdème ou hyperkératoses associés à de la douleur avec limitation des AVQ instrumentales	Problèmes cutanés sévères : desquamation, ampoules, saignements, fissures, œdème ou hyperkératoses associés à de la douleur avec limitation des AVQ élémentaires	-	-
Changements des ongles	Présent	-	-	-	-
Perte de l'ongles	Séparation asymptomatique du lit de l'ongle et de la tablette unguéale	Séparation symptomatique du lit de l'ongle et de la tablette limitant les AVQ	-	-	-
Troubles coloriels l'ongle	Asymptomatique ; simple observation clinique	-	-	-	-
Rigidification de l'ongles	Séparation asymptomatique du	-	-	-	-

⁷⁵ HADJ, S. OULD, E. KERBOUA, and K. BOUZID. "Soins de support." = ; EL HAKIM N°24 Vol.IV. Octobre 2019

	lit de l'ongle et de la tablette unguéale jusqu'à la chute				
Paronychie	Œdème du replis unguéale ou érythème ; disruption de la cuticule	Une intervention chirurgicale locale est nécessaire ou la prise orale (antibiotiques, antifongiques ou antiviral). L'œdème et l'érythème du plis de l'ongle sont associés à de la douleur et à la séparation de la tablette. On note également une altération des activités instrumentales	Une intervention chirurgicale est nécessaire et/ou la prise d'antibiotiques en IV. Les activités élémentaires sont affectées.	-	-

2. Xéroses périphériques

Un autre effet secondaire moins décrit dans la littérature est cité dans le MASCC. Il s'agit d'une xérose périphérique se localisant au bout des doigts. La physiopathologie est identique à la xérose décrite en partie 1. C'est la localisation ici qui est particulièrement gênante car à partir du grade 2, le patient peut développer des fissures au niveau de la pulpe des doigts qui limiteront les activités instrumentales, puis élémentaires en grades 3.

3. Les toxicités unguéales et péri-unguérales

On connaît bien les atteintes des cheveux dans le cancer. En effet, leur chute, très visible et stigmatisante passe rarement inaperçue. Pourtant, les ongles comme les cheveux sont des phanères et ne sont pas épargnés par les traitements. Les toxicités unguéales regroupent différentes toxicités pouvant survenir au niveau ongulaire sous traitements anti-cancéreux. Elles sont de différents types. Comme le syndrome main pied elles peuvent affecter la qualité de vie et conduire à des arrêts de traitement. C'est pourquoi leur surveillance et leur prise en charge est essentielle. Ces anomalies touchent les mains et les pieds mais plus régulièrement les mains. On peut observer des chromonychies, des hyperkératoses sous-unguérales, des lignes de Beau-Reil, des onycholyses ou encore des paronychies. Les symptômes que nous allons décrire

peuvent aller d'une simple altération colorielle à des douleurs intenses et invalidantes allant jusqu'à une chute de l'ongle.

Différentes zones de l'ongle peuvent être concernées par ces toxicités. La matrice, le lit ou les replis unguéaux peuvent être touchés. Comme vu dans la partie précédente, on peut utiliser la classification CTCAE pour définir le grade des lésions (Tableau 7). Elle décrit les toxicités onguaires par problématiques (chute, rigidification, altération colorielle, etc). On peut également utiliser pour la gradation l'échelle proposée par le MASCC qui propose une classification par zone atteinte et qui prend mieux en considération l'impact sur la qualité de vie (tableau 8)³⁷.

3.1. Atteintes de la matrice unguéale

3.1.1. Les lignes de Beau

Les lignes de Beau sont le reflet d'une souffrance de la matrice dont la croissance a été stoppée pendant une durée relativement longue. Leur apparition est isolée. Ce sont les chimiothérapies qui entraînent un arrêt de l'activité mitotique de l'ongle⁷⁶. Cela se manifeste par des lignes transversales qui apparaissent à intervalles réguliers entre les séances de chimiothérapie sur la tablette. Ces lignes ne sont pas graves mais pourront impacter psychologiquement le patient.

3.1.2. Les leuconychies (coloration blanche)

Il s'agit d'une anomalie colorielle de la tablette unguéale soit une chromonychie. On observe chez le patient une coloration blanche de la tablette en ligne transversale appelé ligne de Mees. Elle survient suite à une parakératose secondaire à une agression de la matrice par les molécules anticancéreuse. La kératine subit des altérations et donne à longue cet aspect décoloré.

3.2. Atteintes de la tablette

⁷⁶ Lebrun-Vignes, Bénédicte, et al. "Ongles et médicaments." *Revue Francophone des Laboratoires* 2011.432 (2011): 77-81.

3.2.1. L'onychomadèse

Dans certains cas on peut observer une onychomadèse. Il s'agit d'une chute distale et partielle de la tablette unguéale. Cette dernière tombe partiellement. En effet, les parties adhérentes de la tablette sont préservées.

3.2.2. L'onycholyse et photo-onycholyse

L'onycholyse est une chute complète de la tablette. Quand la matrice est beaucoup trop altérée, la tablette peut alors tomber dans son intégralité. Par ailleurs, cette chute peut être accélérée par l'exposition au soleil. On parle alors de photo-onycholyse. Il s'agit d'une réaction de photosensibilité. Cette dernière peut être associée à des hémorragies sous unguéales. Il existe trois types de photo-onycholyse :

- Type I : décollement de la partie distale en forme d'arc de cercle. Cela peut apparaître sur plusieurs doigts.
- Type II : décollement décrit en « chapeau de brioche » sur la partie distale. On observe un décollement très localisé sur un seul doigt. Cela serait dû à une concentration d'UV par effet loupe.
- Type III : décollement central de la tablette

3.2.3. Les mélanonychies (coloration brun foncé)

Contrairement aux leuconychies qui donnent une coloration blanche à l'ongle, les mélanonychies sont caractérisées par une coloration brun foncé à noir de la tablette. Dans ce cas-là, ce n'est pas la matrice qui est touchée mais la tablette. En effet, cette coloration foncée est liée à une accumulation de mélanine. Elle est sans gravité pour le patient mais aura des répercussions esthétiques pouvant affecter le patient psychologiquement.

3.3. Atteintes des replis unguéaux⁷⁷

⁷⁷ Duhard, Édith. "Les paronychies." *La Presse Médicale* 43.11 (2014): 1216-1222.

3.3.1. Les paronychies ou périonyxis⁷⁶ :

Les paronychies sont une atteinte des replis unguéaux caractérisées par une inflammation et un érythème douloureux. Elles apparaissent sur les mains ou les pieds et peuvent conduire à des bourgeons appelés granulomes pyogéniques ou botryomycomes.

Ces paronychies sont décrites dans le CTCAE (Tableau 7) et le MASCC (Tableau 8) :

- Grade I : œdème ou érythème du pli de l'ongle, perturbation de la cuticule
- Grade II : requiert une intervention locale ou orale par antibiotiques, antifongiques ou antiviral. L'œdème et l'érythème du plis de l'ongle sont associés à de la douleur et à la séparation de la tablette. On note également une altération des activités instrumentales
- Grade III : Une intervention chirurgicale est nécessaire et/ou la prise d'antibiotiques en IV. Les activités élémentaires sont affectées.

3.4. Atteintes du lit de l'ongle

3.4.1. Les hémorragies sous unguéales

Certaines molécules anticancéreuses notamment les ITK peuvent entraîner l'apparition d'hémorragies au niveau du lit de l'ongle. Souvent indolores, ces dernières prennent la forme d'échardes sous unguéales.

Tableau 8 : description clinique des toxicités onguaires induites par chimiothérapies ou thérapies ciblées selon la classification MASCC³⁷

MASCC	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Atteinte de la tablette unguéale	Onycholyse simple Accentuation du relief des lignes longitudinales	Onycholyse avec douleur légère à modérée Limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Limitation des activités indispensables de la vie quotidienne
Atteinte des replis péri-unguéraux	Rupture ou absence de cuticule ou rougeur des replis	Paronychie avec douleur légère à modérée Granulome pyogénique Toute lésion limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Abcès péri-unguéal ou limitation des activités indispensables de la vie quotidienne
Atteintes des extrémités phalangiennes	Xérose et/ou érythème	Xérose et/ou érythème avec douleur modérée et/ou fissure de l'extrémité phalangienne ou lésion limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Limitation des activités indispensables de la vie quotidienne

3.5. Prévalence et traitements en cause

Les troubles unguéraux sont plus fréquemment observés avec les cytotoxiques. Néanmoins les thérapies ciblées peuvent également entraîner une toxicité au niveau des ongles^{78,79}. La plus haute incidence de toxicité unguéale est retrouvée avec les taxanes. Ils sont responsables de différentes atteintes unguéales dont les hyperpigmentations, les lignes de Beau, les onychomadèse ou les paronychies. Cela concerne entre 40 et 80% des patients⁷⁸. Les molécules cytotoxiques impliquées sont décrites dans le tableau 9.

Concernant les thérapies ciblées, les anti-EGFR et les inhibiteurs m-Tor peuvent entraîner des paronychies mais également des onycholyse et des hémorragies sous-unguérales⁷⁸. Certaines études rapportent une incidence des onycholyse de 45% avec les inhibiteurs m-Tor³⁷.

⁷⁸ Battu, Caroline. "L'accompagnement de l'atteinte unguéale secondaire à un traitement anticancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 58.583 (2019): 55-58.

⁷⁹ Saraswat, Neerja, et al. "Nail changes induced by chemotherapeutic agents." *Indian journal of dermatology* 65.3 (2020): 193.

Bien que l'incidence et le nombre de thérapies ciblées à l'origine de toxicités unguéales soit inférieure, il est intéressant de constater qu'elles sont responsables des effets les plus limitants pour les activités de la vie quotidienne.

Tableau 9 : Chimiothérapies conventionnelles et thérapies ciblées impliquées dans les toxicités unguéales, données issues d'une étude observationnelle sur 205 patients⁷⁹

Toxicités unguéales	Incidence	Molécules impliquées
Hyperpigmentation	81,5%	Cytotoxiques (Cyclophosphamide, adriamycine, docetaxel, paclitaxel, carboplatine, hydroxyurée, bléomycine)
Hyperkératoses	40,6%	Cytotoxiques (docétaxel et fluorouracil)
Mélanonychies	29%	Cytotoxiques (Cyclophosphamide, adriamycine, docetaxel, paclitaxel, carboplatine, hydroxyurée, bléomycine)
Lignes de Beau	25%	Cytotoxiques (Docetaxel, paclitaxel, Epirubicine, cyclophosphamide, fluorouracil)
Onychomadèse	13,7%	Cytotoxiques (Paclitaxel, capecitabine, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine) Thérapies ciblées (Imatinib)
Paronychie	9,7%	Cytotoxiques (Docetaxel, Fluorouracil) Thérapies ciblées (Cetuximab, Gefitinib)
Onycholyse	1,6%	Cytotoxiques

3.6. Physiopathologie

La physiopathologie de ces différents effets secondaires n'est pas clairement décrite mais des études toxicologiques montrent que les médicaments peuvent s'incorporer directement dans la tablette via les vaisseaux présents dans le lit de l'ongle. En effet, nous avons vu précédemment que la tablette était richement vascularisée. De plus, les médicaments peuvent s'accumuler dans la matrice au moment de la formation de la tablette.

4. Mesure de l'impact sur la qualité de vie en oncologie

On observe depuis de nombreuses années un accroissement de la durée de vie. Ce phénomène s'est malheureusement accompagné d'une augmentation des maladies chroniques. Cela a été permis par de grands progrès thérapeutiques. Malgré leur efficacité, ces nouveaux traitements peuvent impacter la qualité de vie du patient. C'est dans les années 80 que les recherches dans ce domaine se sont développées. En oncologie, l'évaluation de la qualité de vie est un paramètre essentiel dans le suivi du protocole mais également dans sa mise en place. La prise en charge des patients oncologiques présente deux objectifs indissociables : guérir ou prolonger la vie et

préserver ou améliorer la qualité de vie. L'apparition des effets secondaires est un critère important dans l'évaluation de la qualité de vie de ces patients. Ils sont à prendre en compte dans le rapport bénéfices/risques suivi tout au long du traitement⁸⁰. Au démarrage les échelles de mesures de la qualité de vie ne tenaient compte que d'une analyse de la capacité physique réalisée par le clinicien. Depuis, il s'agit d'une mesure multidimensionnelle et subjective tenant également compte de la perception du patient. Différentes définitions existent tenant compte soit de la « capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne »⁸¹, soit de « l'écart entre les attentes du patient et ses réalisations »⁸². Dans les deux cas on tient compte de l'impact physique, psychosocial et social de la maladie et des traitements mis en place.

La classification CTCAE utilisée par les oncologues pour classer les grades des effets secondaires mentionne l'impact sur les activités de la vie quotidienne (ADL) instrumentales ou élémentaires. C'est le même rationnel que celui utilisé en gériatrie pour définir si une personne a besoin d'aide pour exécuter les gestes de base de la vie quotidienne comme se nourrir, aller aux toilettes, s'habiller ou se faire la toilette. Ces gestes de bases représentent les activités élémentaires. L'IADL permet d'évaluer les activités instrumentales de la vie quotidienne. Il définit si une personne présente une indépendance altérée ou préservée. Il mesure la capacité à effectuer des tâches simples ou complexes utilisant des instruments comme écrire, téléphoner, faire les courses, faire le ménage, préparer son repas, prendre ses médicaments, manipuler de l'argent ou encore faire la lessive⁸³. La classification CTCAE spécifique à l'oncologie mentionne donc ces impacts sur les ADL et IADL. Pourtant certains papiers déplorent le manque de précisions du CTCAE pour évaluer le retentissement sur la qualité de vie de certains effets secondaires comme les effets secondaires ongulaires⁸⁴.

⁸⁰ Brédart, A., and S. Dolbeault. "Évaluation de la qualité de vie en oncologie: I—Définitions et objectifs." *Revue francophone de psycho-oncologie* 4.1 (2005): 7-12.

⁸¹ Cook Gotay C, Korn EL, McCabe MS, et al. (1992) Quality of life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *J Natl Cancer Inst* 84: 575-7

⁸² Calman KC (1984) Quality of life in cancer patients – an hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 10: 124-7

⁸³ Belmin, Joël, et al. *Gériatrie: pour le praticien*. Elsevier Health Sciences, 2016.

⁸⁴ Voilliot-Trotot, C., et al. "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*. Vol. 140. No. 5. Elsevier Masson, 2013.

En 2013, C. Voilliot-Trotot et al. ont réalisé une étude sur 18 patients traités par inhibiteurs m-TOR pour un carcinome rénal⁸⁴. L'impact sur la qualité de vie était mesuré grâce au questionnaire Skindex 30. Ce questionnaire permet d'évaluer l'impact sur la qualité de vie des effets secondaires cutanés et muqueux. Il se compose d'une trentaine de questions permettant de mesurer l'impact physique et psychosocial des effets secondaires [Fig.14]⁸⁵. Les résultats sont exprimés en trois scores représentant trois dimensions de la qualité de vie⁸⁵ : Symptômes physiques, émotions et capacités fonctionnelles [Fig.15]. Pour les effets indésirables ongulaires, une autre échelle était utilisée lors de l'étude. Il s'agissait d'une échelle proposée par le Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)⁸⁴. Cette échelle contrairement au CTCAE tient compte de l'impact des effets secondaires ongulaires sur les activités de la vie quotidienne (Tableau 7 et 8). Il est également très pratique car il propose une classification selon la zone de l'ongle atteinte.



Figure 14 : Schéma des questions abordées dans le questionnaire Skindex



Figure 15 : Scores utilisés dans les résultats du questionnaire Skindex⁸⁵

⁸⁵ Chren, Mary-Margaret. "The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life." *Dermatologic clinics* 30.2 (2012): 231.

Ainsi, pour évaluer l'impact sur la qualité de vie des effets secondaires touchant les mains et les pieds on pourra utiliser différentes classifications. Le CTCAE pour le syndrome main-pied et la classification proposée par le MASCC pour les problèmes ongulaires. Ces deux échelles permettent de définir un grade. Pour compléter le Skindex peut également être utilisé car il prend en compte plusieurs dimensions de la qualité de vie comme la dimension psychosociale quand le CTCAE se limite à l'impact sur la capacité du patient à réaliser une activité.

4.1. Impact sur la qualité de vie du syndrome main-pied

L'impact sur la qualité de vie est un des facteurs pris en compte pour définir le grade du SMP. Selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), le SMP se décrit en 3 grades (Tableau 7) :

› Grade 1 : les altérations cutanées sont minimales. On observe un érythème léger, un œdème ou de l'hyperkératose selon le type de molécules impliquées. Les patients pourront décrire leur peau comme cartonneuse mais ne présentent pas de fissures ou de douleur. A ce stade l'altération de la qualité de vie est considérée comme mineure car s'apparente plus à une gêne.

› Grade 2 et 3 : les altérations cutanées sont plus importantes. Les patients développent des desquamations et ampoules pouvant aller jusqu'à des fissures. Sous ITK, les patients développeront des zones d'hyperkératoses importantes en particulier sur les zones d'appui sur les pieds. Ces lésions sont plus ou moins douloureuses. Ici l'impact sur la vie quotidienne sera clé pour dans la définition du grade. Ce qui distingue un grade 2 d'un grade 3, c'est justement l'impact sur la vie quotidienne. En effet, si les lésions impactent les activités instrumentales le patient est considéré en grade 2. Ils pourront rapporter une gêne à l'utilisation de certains instruments comme des stylos, la carte bleue ou la préhension d'objets (sac de courses). Si les lésions s'aggravent le patient pourra alors mentionner une gêne voire un empêchement de la marche ou encore une difficulté à utiliser une fourchette. A ce stade le patient sera considéré en grade 3. Il sera en effet compliqué pour lui de réaliser les tâches élémentaires de la vie quotidienne comme se vêtir et se nourrir.

4.2. Impact sur la qualité de vie des toxicités ongulaires

Quand on étudie les classification CTCAE (tableau 6) et de la MASCC (tableau 7), on constate que l'ensemble des modifications des ongles peuvent être évaluées selon 3 grades mesurant notamment l'impact sur la qualité de vie. Ce sont les atteintes de la tablette et des replis unguéaux qui auront le plus gros impact sur la qualité de vie. Les atteintes du lit et de la matrice souvent indolore auront peu ou pas d'impact. Les onycholyse et les paronychies seront donc les atteintes unguéales avec le plus d'impact sur la qualité de vie et la continuité des traitements.

› Les paronychies : le CTCAE (Tableau 6) et le MASCC (Tableau 7) classe les paronychies en 3 grades selon l'impact sur la qualité de vie. Grade 2 en cas de limitation des activités instrumentales et grade 3 en cas de limitation des activités élémentaires. En cas de paronychie sévère, une réduction de dose ou une interruption thérapeutique pourront être envisagées⁸⁶.

› Les onycholyse, contrairement à d'autres atteintes unguéales peuvent être graves car douloureuses. Leur impact sur les activités quotidiennes peut être importantes et conduire dans certains cas à des arrêts de traitements. Selon le MASCC, une limitation des activités instrumentales positionnera le patient en grade 2 et une limitation des activité élémentaires en grade 3 (Tableau 7).

Les autres altérations notamment colorielles entraîneront plutôt des conséquences psychologiques en raison des modifications esthétiques qu'elles provoquent. Il est souvent rapporté que les effets secondaires les plus fréquents survenant au niveau des ongles n'entraînent que des désordres esthétiques⁷⁹. Pourtant l'impact psychosocial en particulier chez les femmes n'est pas à négliger. En effet, le regard porté sur les mains et les pieds change. Les mains notamment jouent un rôle clé dans la communication et l'atteinte visible des ongles peut être difficile à vivre pour certains patients⁷⁸.

⁸⁶ Goto, Hiroyuki, et al. "Effective treatments for paronychia caused by oncology pharmacotherapy." *The Journal of dermatology* 43.6 (2016): 670-673.

Cette troisième partie montre la diversité de toxicités pouvant toucher très spécifiquement les mains et les pieds. Elles sont particulièrement gênantes car elles sont rapidement responsables d'une limitation des tâches quotidiennes élémentaires et instrumentales. En effet, les mains et les pieds sont deux éléments anatomiques essentiels dans la vie quotidienne. On voit que les thérapies conventionnelles comme ciblées peuvent entraîner ces toxicités et que l'impact sur la qualité de vie doit être pris en compte dans l'évaluation des grades. La prise de conscience sur les risques d'aggravation est essentielle pour assurer la continuité des traitements mais également pour préserver la qualité de vie du patient, deux composantes essentielles dans le traitement des patients cancéreux. En tant que professionnel de proximité, le pharmacien d'officine pourra jouer un rôle clé dans le conseil et la prévention pour limiter et surveiller ces toxicités.

V. Accompagnement des effets secondaires cutanés et ongulaires des mains et des pieds à l'officine

1. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des effets secondaires cutanés des traitements anti-cancéreux

Avec l'apparition des thérapies ciblées, le nombre d'anticancéreux administrés par voie orale a augmenté comme le nombre de ces traitements délivrés en pharmacie d'officine. Le pharmacien de ville a donc un rôle croissant à jouer dans la prise en charge des patients cancéreux et notamment dans l'accompagnement des effets secondaires dermatologiques⁸⁷. 66% des patients recherchent de l'aide concernant ces effets secondaires⁸⁸. Dans ce contexte, les patients se tournent vers différents professionnels du parcours de soin dont 20% vers leur pharmacien d'officine⁸⁸. La prise en charge des patients doit être pluridisciplinaire entre la ville et l'hôpital, pourtant les échanges concernent trop souvent des problèmes de disponibilité de certains médicaments. Bien que l'accompagnement des effets secondaires dermatologiques reste occasionnel à l'officine, il sera important que le pharmacien ait à sa disposition des outils d'aide à la décision lui permettant d'assurer son rôle dans la prévention et dans l'identification des signes d'alerte⁸⁹. En effet, il sera en contact avec de nombreux patients cancéreux et aura accès à de nombreuses prescriptions. De plus, les équipes officinales ont avec les patients ou les aidants des relations plus étroites car les contacts sont réguliers et privilégiés⁹⁰.

D'après un rapport Arcane publié en septembre 2021, 97% des pharmaciens affirment délivrer des anticancéreux oraux et 52% déclarent que la prescription de ces traitements est en augmentation. Pourtant la quasi-totalité d'entre eux se trouve en

⁸⁷ Sicard, Jérôme. "Le pharmacien d'officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale." *Actualités Pharmaceutiques* 56.564 (2017): 49-53.

⁸⁸ Mas, Elodie. *Prise en charge dermatologique à l'officine des patients sous thérapie ciblée anticancéreuse*. Diss. Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2017.

⁸⁹ Sicard, Jérôme, and Fabrice Veron. "Le congrès européen du cancer sous le regard du pharmacien d'officine." *Actualités Pharmaceutiques* 58.582 (2019): 38-43.

⁹⁰ Juvin, Sylvie. "Accompagnement dermocosmétique du patient cancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 55.561 (2016): 39-43.

attente d'information pour améliorer leur mission d'accompagnement des patients⁹¹. Concernant les effets secondaires, une étude conduite lors d'une thèse de pharmacie en 2016⁸⁸ rapporte que 61,1% des pharmaciens considèrent leur niveau de connaissance sur les effets indésirables insuffisant. En effet, d'après la même étude ils étaient 67% à ignorer que les toxicités cutanées étaient l'un des principaux effets indésirables des thérapies ciblées.

Concernant les effets secondaires cutanés et unguéaux des mains et des pieds abordés dans cette thèse, les pharmaciens estiment leur capacité à délivrer des conseils insuffisante notamment sur le syndrome main-pied et les paronychies. La xérose serait le seul effet secondaire où le pharmacien estimerait qu'il a un bon niveau pour délivrer des conseils. Pourtant, le syndrome main-pied et les paronychies seraient le troisième et quatrième effets secondaires dermatologiques sur lesquels sont le plus souvent interrogés les pharmaciens⁸⁸. D'après le congrès Européen du cancer, le syndrome main pied est un effet secondaire souvent rapporté au comptoir.

L'impact des effets secondaires cutanés et ongulaires des mains et des pieds sur la qualité de vie pouvant être déterminant dans la poursuite du traitement, le pharmacien peut jouer un rôle important dans la prévention de ces toxicités. La prévention et la prise en charge reposant en grande partie sur la prescription et la recommandation de produits dermo-cosmétiques accessibles à l'officine.

2. Prise en charge des effets secondaires cutanés et ongulaires en oncologie

Afin de bien accompagner ses patients, il est primordial pour le pharmacien d'officine de connaître la stratégie thérapeutique pour prévenir, accompagner et prendre en charge le syndrome main-pied et les toxicités ongulaires.

⁹¹ Anti-Cancéreux Orlaux 2021 : Comment accompagner le pharmacien d'officine au suivi des patients pour améliorer l'adhésion thérapeutique ? - 1ère édition, réalisée par ARCANE Research auprès de 208 responsables d'officine entre le 20 et le 29 avril 2021

2.1. Recommandation de prise en charge du syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est reconnu comme un effet secondaire important des chimiothérapies et des thérapies ciblées. Il conduit en effet à des interruptions thérapeutiques. Par ailleurs, les lésions douloureuses qu'il provoque impactent la qualité de vie des patients. Le contrôle de cette toxicité chez les patients cancéreux sera une des clés de la réussite du protocole global qui est de guérir ou prolonger la vie du patient tout en assurant sa qualité de vie⁸⁰. L'objectif de la prise en charge est toujours de limiter l'apparition et l'aggravation de la toxicité cutanée. D'une part pour maintenir la qualité de vie du patient et d'autre part pour ne pas impacter la continuité des traitements. Selon les grades différentes stratégies seront envisagées.

2.1.1. En prévention dès l'initiation du traitement

Dès l'initiation du traitement, il sera évidemment capital de prévenir le patient des risques. Pour le syndrome main pied, un traitement des zones hyperkératosiques pourra être envisagé pour éviter l'apparition précoce de lésions. Pour traiter ces zones, un rendez-vous avec un podologue peut être prescrit. De manière générale, un rendez-vous de contrôle à l'initiation du traitement sera bénéfique afin d'évaluer l'état de la peau et de préparer le patient⁹². La mise en place de conseils d'hygiène pourra également être faite. Selon la typologie de patient, des soins topiques pourront être envisagés. L'hydratation plusieurs fois par jour avec des émoullients est recommandée. Il est également possible de recommander des crèmes à base d'urée à une concentration maximum de 10%⁷⁵.

2.1.2. Traitements à l'apparition des symptômes

- Grade 1 et 2 :

Les grades 1 et 2 sont traités avec des topiques kératolytiques et des émoullients. Ces produits visent à limiter l'hyperkératose et les desquamations tout en assurant une bonne hydratation de l'épiderme. La stratégie thérapeutique est de limiter l'apparition

⁹² Battu, Caroline. "L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds." *Actualités Pharmaceutiques* 57.577 (2018): 57-60.

d'un grade 3 notamment en contrôlant l'état de la peau. A l'utilisation des topiques s'ajoute la limitation des facteurs aggravants. Pour les patients en grade 2, des corticoïdes et analgésiques topiques ou systémiques pourront être prescrits. En cas de persistance du grade 2, une diminution de dose peut être envisagée en seconde intention.

- Grade 3 :

Quand le patient atteint un grade 3 il est recommandé de pratiquer une interruption du traitement la plupart du temps. Lors d'une étude réalisée au JAPON sur 36 patients traitée par Sorafenib, une réduction de dose était nécessaire dans 81% des cas. Pour 92% d'entre eux le traitement était suspendu. Dans 42% des cas cela était dû à une toxicité inacceptable au traitement. Lors de cette étude le syndrome main-pied était l'effet secondaire le plus fréquent (52%) devant l'hypertension (15%), l'alopécie (8%) et la diarrhée par exemple (15%)⁹³. D'autres traitements ont été étudiés comme la vasoconstriction avec gants et chaussettes de froid, l'utilisation d'inhibiteurs COX 2 ou encore de pyroxidine. Rien n'a réellement fait ses preuves et c'est pourquoi la prévention reste essentielle.

- Nourrir la peau :

Quel que soit le grade, la nutrition restera très importante afin de permettre à la barrière cutanée de se restaurer. Des émoullients et/ou des produits kératolytiques pourront être recommandés de manière pluriquotidienne. Cela permettra également d'apporter au patient du confort et de soulager les tiraillements et sensations d'inflammation. En cas d'apparition de fissures notamment durant les grades 2 et 3, il sera possible d'orienter le patient vers des produits réparateurs.

2.1.3. Eviction des facteurs aggravants

L'objectif tout au long du traitement sera de limiter les traumatismes et comportements pouvant accélérer l'apparition du syndrome main-pied ou le passage à un grade plus

⁹³ Nakano, Kazuhiko, et al. "Hand-foot skin reaction is associated with the clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib." *Japanese journal of clinical oncology* 43.10 (2013): 1023-1029.

élevé. La limitation de ces facteurs peut être mis en place dès le début du traitement comme mesure prophylactique. Il sera néanmoins important que le patient suive ces recommandations tout au long du traitement afin de préserver l'état de ses mains et de ses pieds et donc sa qualité de vie⁹² :

- Porter de chaussures souples et confortables et éviter les chaussures trop serrées
- Porter des gants pendant les activités manuelles et tâches ménagère
- Porter des semelles orthopédiques de décharge pour limiter la pression sur les zones d'hyper-appui qui favorise le développement de fissures
- Limiter l'exposition des mains et des pieds à des sources de chaleurs notamment le soleil qui aggrave l'inflammation
- Favoriser les douches tièdes et limiter les bains prolongés et chauds qui abîment la peau
- De manière générale, il conviendra de recommander au patient de limiter toute activité favorisant les traumatismes et les agressions au niveau des mains et des pieds.

2.2. Recommandation de prise en charge des atteintes unguéales et péri-unguéales

2.2.1. Prévention avant et à l'initiation du traitement

- Avant l'instauration du traitement

La première prévention reste l'information. Il sera donc très important d'informer le patient sur les toxicités de son traitement. Cela permettra d'une part de le préparer à leur apparition et d'autre part de limiter les situations pouvant entraîner des traumatismes au niveau des mains et des pieds⁷⁸. Avant l'instauration de la chimiothérapie, on peut également recommander au patient d'appliquer des vernis au silicium afin de renforcer l'ongle⁹⁴. Une consultation chez un pédicure podologue peut également être recommandée afin de vérifier l'état initial des ongles et de prodiguer quelques informations sur les soins aux patients. En effet, durant tout le traitement il sera essentiel de réaliser les bons gestes pour couper ses ongles notamment pour

⁹⁴ Scotté, F., et al. "Toxicité chimio-induite des phanères." La Lettre du Cancérologue 16.8 (2007): 367-371.

éviter une surinfection. Pour limiter les risques de toxicités au niveau des replis unguéaux, il peut être recommandé d'appliquer de manière prophylactique une crème hydratante sur le pourtour de l'ongle.

- A l'initiation du traitement

En plus des mesures précédentes, il est possible de proposer aux patients le port de gants et de chaussettes réfrigérés pendant l'injection de la chimiothérapie ou des bains d'eau glacée pour les mains et les pieds⁹⁴. Cela peut aider mais ces techniques n'ont pas fait entièrement leurs preuves. Il est également recommandé aux patients d'appliquer tous les 3 à 4 jours des vernis durcisseurs au silicium⁹⁵. L'efficacité des vernis n'est pas prouvée mais largement recommandée. Pendant les traitements, ajouter l'application d'un vernis opaque toutes les semaines afin de limiter la pénétration des UV⁷⁸.

2.2.2. Traitements à l'apparition des symptômes

› En cas de dyschromie, il n'y aura pas de traitement mais seulement du camouflage. L'application d'un vernis coloré au silicium pourra être recommandé aux patients ainsi qu'une consultation de socio-esthétique.

› En cas de paronychies ou d'inflammation du replis unguéal, l'utilisation d'antiseptiques, d'antibiotiques, d'antifongiques ou de corticoïdes locaux se réalisera en première intention. Les corticoïdes permettront une réduction de l'œdème et de l'inflammation afin de redonner du confort au patient. En seconde intention, un traitement antibiotique systémique ou des antifongiques pourront être utilisés. Une analyse par prélèvement sera toujours idéale afin de définir rapidement le bon traitement⁷⁸. En cas d'atteinte sévère et notamment l'apparition d'un granulome pyogénique une chirurgie locale peut être envisagée afin de supprimer le bourgeon. Dans certains cas l'arrêt temporaire du traitement anti-cancéreux peut être nécessaire³³.

⁹⁵ Malbos, Damien, and Jacques Buxeraud. "Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne des anticancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 59.597 (2020): 47-51.

› En cas d'onycholyse, c'est le décollement de la tablette unguéale du lit de l'ongle qui provoque les douleurs ressenties par le patient. Une coupe de l'ongle réalisée par l'équipe médicale permettra un soulagement et limitera les gênes ressenties par le patient au moindre effleurement⁷⁸.

› En cas d'hémorragies sous unguéales, il sera possible de réaliser une découpe de l'ongle afin d'évacuer l'abcès ou le sang⁹⁶. Cela permettra de réduire la pression au niveau de l'ongle et de limiter la douleur si cette dernière était présente. En l'absence de douleur, cela régresse spontanément.

2.2.3. Eviction des facteurs aggravants

Une mesure essentielle du traitement sera l'éviction des facteurs aggravants⁷⁶. Il faudra rappeler au patient que les traumatismes, la mauvaise découpe de l'ongle et la manipulation des lésions aggraveront les toxicités au niveau des ongles voire les favoriseront³³. Le port de gants lors de certaines activités et de chaussures adaptées fait partie des mesures de prévention essentielles. La réalisation régulière de manucures non agressives est préconisée. Il peut également être recommandé d'éviter l'utilisation d'acétone présent notamment dans les dissolvants⁹⁵. Si la manucure est difficile pour le patient, il sera préférable de lui conseiller de se limer les ongles et de ne pas couper les ongles ou les cuticules. Conseiller également l'application de crème hydratante et l'utilisation d'hygiène douce. Quelques consignes élémentaires pourront être rappeler aux patients⁹⁶ :

- Pour couper les ongles utiliser des instruments propres désinfectés à l'alcool à 90°. Si cela est complexe ou douloureux, préférez l'utilisation d'une lime ou une consultation chez un professionnel
- Prendre des douches tièdes
- Afin de limiter les frottements, porter des chaussures confortables souples et larges
- Porter des gants pendant les travaux de jardinage et les tâches ménagères
- Surveiller quotidiennement ses pieds

⁹⁶ Baran-Dermatologue-Cannes, Robert, et al. "Focus sur. Traitements du cancer et atteintes des phanères"

- Eviter de s'exposer au soleil
- Eviter les bains prolongés et chauds
- Eviter les activités pouvant augmenter les traumatismes comme la course à pied
- Eviter de pousser les cuticules et de marcher pieds nus

3. Le choix des dermo-cosmétiques et conseils d'utilisation

3.1. Les produits d'hygiène⁹⁷

3.1.1. L'hygiène du corps et du visage

Il est recommandé de réaliser un nettoyage régulier avec des produits nettoyants doux respectant le pH cutané sans parfum et nourrissant. Les huiles de douche et les syndets sont particulièrement recommandés. Au moment de la délivrance, le pharmacien pourra donner les règles d'hygiène ci-dessous :

- Appliquer le produit sur l'ensemble du corps en massant puis rincer avec une eau à température ambiante ;
- Eviter l'utilisation d'eau trop chaude pendant les toilettes car cela peut altérer la barrière cutanée et aggraver l'inflammation ;
- Rester délicat pendant le séchage : préférer tamponner plutôt que frotter pour limiter les irritations.

Pour le démaquillage, il sera important également d'utiliser des produits doux comme des eaux micellaires enrichies en corps gras ou des laits démaquillants.

3.1.2. L'hygiène des mains et des pieds

- Hygiène des mains : Depuis le début de la pandémie du COVID, l'hygiène des mains est devenue particulièrement importante. Cela est difficile pour les

⁹⁷ Battu, Caroline. "La prise en charge précoce des toxicités cutanées en oncologie par une hygiène et des soins dédiés." *Actualités Pharmaceutiques* 58.587 (2019): 55-58.

patients en oncologie souffrant d'effets secondaires sur les mains⁹⁸. En effet, l'hygiène intensive avec de l'eau ou du savon ou des produits à base d'alcool agresse énormément la peau. Ces produits utilisés de manière répétée entraînent un épuisement du film hydrolipidique de surface. La peau n'assure plus son rôle d'effet barrière et va se déshydrater. Il est donc capital que les patients utilisent des produits enrichis en corps gras qui pourront nettoyer tout en préservant ce film hydrolipidique de surface⁹⁹.

- Hygiène des pieds : ne pas se laver les pieds à l'eau trop chaude et bien se sécher entre les orteils. Comme sur le reste du corps préférer des produits enrichis en corps gras et non irritants.

3.2. Les produits de soins

3.2.1. Les produits visant à limiter la sécheresse

Dans les publications, les produits cosmétiques à conseiller sont décrits avec différents termes : hydratant, émollient ou encore nourrissant. Ces termes décrivent pourtant des produits ayant des actions différentes. Si les oncologues ne sont pas toujours en mesure de faire la différence, le pharmacien qui conseille au quotidien ces produits doit pouvoir orienter le patient vers le produit le plus adapté à sa situation.

- Les hydratants¹⁰⁰ :

Ils ont la capacité de fixer l'eau aux cornéocytes. Ils apportent de l'eau à l'épiderme qui assure en permanence des échanges hydriques avec l'extérieur. Ces hydratants peuvent être enrichis en actifs hygroscopiques et hydrophiles permettant d'augmenter la fixation de l'eau aux cornéocytes ou d'augmenter son passage trans-épidermique. Parmi ces ingrédients, on trouve notamment le glycérol et l'urée. Les hydratants seront adaptés à une peau déshydratée.

⁹⁸ Interview Hédi CHABANOL ; Magazine rose up ; consulté le 07/10/2021 ; <https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-soin-ongles/>

⁹⁹ Brigitte Dréno. COVID-19 hand hygiene measures for health care workers. *European Journal of Dermatology*. 2021;31(3):418-420. doi:10.1684/ejd.2021.4064

¹⁰⁰ Xhaufnaire, Emmanuelle, et al. "Qualité de vie, émollients et agents hydratants." *Revue médicale de Liège* 61.4 (2006): 233-6.

- Les émoullients¹⁰⁰:

En plus d'être hydratants, ils assurent l'adoucissement et le relâchement de l'épiderme. Ils sont caractérisés par l'ajout de substances filmogènes hydrophiles ou hydrophobes comme les huiles. Ils limitent la perte insensible en eau correspondant à une mesure de la déshydratation cutanée. Un émoullient peut être hydratant et/ou nourrissant. Quand des corps gras sont présents ils sont considérés comme nourrissants. Ils contribuent ainsi à réparer la barrière cutanée et seront donc plutôt conseillés si cette dernière est altérée.

3.2.2. Les produits à base d'urée

Selon sa concentration dans le produit fini, l'urée n'aura pas la même fonction¹⁰¹. Jusqu'à 10% elle confère à la formule une action hydratante. Au-delà, elle confère au produit fini une action kératolytique¹⁰¹. Les produits à base d'urée seront très intéressants dans la prise en charge du syndrome main-pied. En effet, concentré à 10% l'urée a montré son efficacité en prévention sur des syndrome main-pied chez des patients sous Sorafénib¹⁰². En cas de grade 2 avec plaques d'hyperkératoses en particulier en cas de thérapies ciblées, l'utilisation de produits concentrés à 30 ou 50% pourra être intéressante. L'utilisation devra néanmoins être limitée aux zones hyperkératosiques⁷⁰.

3.3. Les vernis

Il est recommandé d'utiliser des vernis opaques pour assurer une protection UV. Le silicium et l'urée sont également deux ingrédients intéressants même si leur efficacité n'a pas été prouvée. Les patients peuvent trouver en pharmacie des bases transparentes contenant du silicium et utiliser des vernis de couleur plus classiques pour l'effet opaque. L'application doit être hebdomadaire⁷⁸. Pour le retirer, préférer des dissolvant doux sans acétone.

¹⁰¹ Celleno, Leonardo. "Topical urea in skincare: a review." *Dermatologic therapy* 31.6 (2018): e12690.

¹⁰² Ren Z et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(8) : 894-900.

4. Moment et mode de délivrance des conseils de prévention et d'accompagnement aux patients

Même si les centres hospitaliers mettent en place des ateliers d'éducation thérapeutique (ETP), les professionnels de proximité comme les pharmaciens d'officine peuvent participer à l'ETP. Les informations relatives aux gestes de prévention doivent être délivrées aussitôt que possible. La prévention devant être mise en place dès l'initiation de la chimiothérapie ou de la thérapie ciblée et parfois même avant. De même l'utilisation des dermo-cosmétiques doit être initiée rapidement. Les patients ne reçoivent pas systématiquement d'ordonnance spécifique sur les produits à utiliser. Le pharmacien d'officine a donc un rôle important de conseil sur le choix des produits et leur utilisation.

Dans le cadre du cancer, le contexte est difficile et l'information arrive en masse au moment du diagnostic. Il pourra donc être intéressant de planifier rapidement un moment pour informer le patient et lui recommander des produits adaptés. Certains hôpitaux assurent ces rendez-vous mais ce n'est malheureusement pas la majorité. L'institut Curie à Paris a d'ailleurs ouvert en 2019 l'Espace de soin et d'étude de la peau pour les patients atteints de cancer. La genèse de ce centre c'est l'amélioration de la prise en charge global. Concrètement, il s'agit d'un espace dédié d'accompagnement du patient et de recherche sur les effets secondaires dermatologiques en oncologie¹⁰³. Il permet une optimisation du parcours de soin en intégrant un moment dédié à la prévention et la prise ce charge de ces derniers.

Aujourd'hui 96% des pharmacies disposeraient d'un espace de confidentialité⁹¹. Le pharmacien d'officine pourrait donc complètement assurer cette étape d'information, de prévention et de conseil. La mise en place d'un rendez-vous dédié pour délivrer ce conseil en dermo-cosmétique pourra être bénéfique pour s'assurer de l'intégration de l'information par le patient⁹⁰.

¹⁰³ Institut Curie : <https://curie.fr/actualite/parteneriat/linstitut-curie-et-bioderma-sassocient-et-ouvrent-un-espace-de-soins-et> consulté le 330.10.21

5. Fiche d'accompagnement pour l'entretien à l'officine

Les annexes 1, 2 et 3 de cette thèse reprennent sous forme de fiches l'ensemble des sujets devant être abordé lors des entretiens avec les patients concernés par les toxicités cutanées et onguaires palmoplantaires. Ces dernières sont organisées en trois parties :

- La première partie vise à redonner au pharmacien d'officine les informations essentielles sur le syndrome main pieds et les toxicités onguaires (description clinique, grades, molécules couramment impliquées) (annexe 1 et 2).
- La seconde partie a pour objectif de donner une base pour guider l'entretien avec le patient. Penser à présenter au patient les différents symptômes devant l'alerter, définir l'état de sa peau, le niveau de risque, ses habitudes d'hygiène et de soin. Enfin, essayer d'appréhender l'impact sur sa qualité de vie tant d'un point de vue physique que psycho-social (annexe 1 et 2).
- La troisième partie vise à redonner les conseils d'hygiène et de soin devant être rappelés au patient selon l'état de sa peau et de ses ongles. Elle rappelle également les conseils quotidiens de limitation des facteurs aggravants. (Annexe 3)

Contrairement aux annexes 1 et 2 qui abordent séparément le syndrome main pied et les toxicités onguaires, l'annexe 3 sur les conseils est commune à l'ensemble des toxicités palmoplantaires.

CONCLUSION

Les effets secondaires dermatologiques des traitements anti-cancéreux touchent la quasi-totalité des patients. Quand ils touchent les mains et les pieds la qualité de vie peut être rapidement altérée. En effet, ces deux éléments anatomiques permettent la réalisation de nombreuses tâches de la vie quotidienne. La main est un organe extrêmement fin jouant à la fois un rôle d'information et d'exécution. Elle est indispensable pour réaliser de nombreuses activités comme se nourrir, écrire, se laver ou encore faire ses courses. Les pieds sont très adaptables d'un point de vue anatomique et jouent un rôle dans la stabilité et les déplacements. Ils sont indispensables pour réaliser de nombreuses tâches. Les mains et les pieds sont des structures anatomiques très complexes. La peau en surface renferme et protège tous les éléments qui les composent. En distale, ils sont recouverts par les ongles.

Les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées sont responsables de nombreux effets secondaires. Au niveau des mains et de pieds, la peau et les ongles sont fréquemment atteints. Le revêtement cutané présente à leur niveau des spécificités pour leur permettre d'assurer leurs différents rôles. En distale, les ongles sont présents et permettent également aux mains et pieds d'assurer leurs fonctions. La structure de la peau et des ongles aide en partie à comprendre l'apparition de ces effets. Néanmoins, la physiopathologie reste à ce jour partiellement comprise. Le syndrome mains pieds, les onycholyses et les paronychies représentent les effets secondaires les plus invalidants. Ils impactent très négativement la qualité de vie en limitant l'utilisation des mains et des pieds. Selon les grades, ils pourront affecter les activités instrumentales dans un premier temps puis élémentaires. Ils affectent toutes les composantes de la qualité de vie en limitant physiquement et socialement le patient. Ce dernier éprouvera des difficultés dans l'accomplissement de tâches simples. Il pourra également ressentir un isolement social directement lié à la limitation des activités. En cas de sévérité extrême, l'arrêt du traitement restera la seule alternative avec une perte de chance pour le patient. D'autres effets secondaires comme les troubles coloriels des ongles sont considérés comme moins gênant mais peuvent avoir des conséquences psychologiques. Ils doivent être pris en compte dans le rapport bénéfices risques. En effet, la qualité de vie tient compte non seulement de

l'impact physique mais également psychosocial des toxicités. Le maintien de la qualité de vie étant l'un des deux objectifs de la prise en charge des patients sous anti-cancéreux, l'information et la prévention de ces toxicités seront essentielles pour assurer une prise en charge optimale.

Les thérapies ciblées par voie orale se sont développées ces dernières années exposant de plus en plus les pharmaciens d'officine à ces problématiques. La prise en charge se veut de plus en plus pluridisciplinaire avec un vrai objectif de collaboration entre la ville et l'hôpital. En tant que professionnel de proximité, le pharmacien d'officine peut assurer l'information et la prévention de ces toxicités. Pourtant, ces derniers se considèrent insuffisamment formés sur ces problématiques bien qu'ils disposent à l'officine de nombreux produits recommandés pour prévenir et traiter ces toxicités. De plus, avec le développement des espaces de confidentialité en pharmacie de ville, ils peuvent offrir aux patients un moment dédié hors de l'hôpital pour les informer sur ces sujets. Le rôle du pharmacien devrait être amené à évoluer dans les prochaines années avec l'augmentation de la collaboration ville-hôpital notamment en oncologie dans la prévention des effets secondaires cutanés et ongulaires palmoplantaires.

SYNDROME MAIN PIED (SMP) FICHE D'ACCOMPAGNEMENT

Le syndrome main pied est une toxicité cutanée causée par certaines chimiothérapies conventionnelles ou thérapies ciblées. Sa localisation particulière sur les mains et les pieds conduit rapidement à une altération de la qualité de vie des patients.

DESCRIPTION CLINIQUE

Zones : Paumes des mains et plantes des pieds

Délai d'apparition : Entre le 2^{ème} jour et la 3^{ème} semaine de traitement. Peut perdurer jusqu'à 10 mois.

Signes cliniques :

SMP Inflammatoire ou érythrodysesthésie palmoplantaire :

- Dysesthésie (engourdissements et fourmillements des doigts et des orteils)
- Sécheresse importante pouvant évoluer vers des fissures et ulcérations
- Inflammation localisée avec sensations d'échauffement / brûlures
- Œdème
- SMP hyperkératosique :
- Symptômes similaires au SMP inflammatoire
- + Plaques hyperkératosiques localisées / douloureuses pouvant conduire à des fissures



GRADES CTGAE* ET IMPACT SUR LES ACTIVITES

Grade 1	Grade 2	Grade 3
Erythème, œdème ou hyperkératose sans douleur	Desquamation, ampoules, saignements, fissures, œdème ou hyperkératose associés à de la douleur	Problèmes cutanés sévères : desquamation, ampoules, saignements, fissures, œdème ou hyperkératose associés à de la douleur
/	Limitation des activités de la vie quotidienne instrumentales	Limitation des activités de la vie quotidienne élémentaires



MOLECULES IMPLIQUÉES

Thérapies ciblées : Sunitinib, Sorafénib, ...
Chimiothérapies conventionnelles : Docétaxel, Capécitabine, 5-FU, Cytarabine, ...

*CTCAE : Common terminology criteria for adverse events
Photo : 73. Reaksiyon, Benzeri ilag. "Palmoplantar Kevadema Lile Drug Emplion Due to Sorafenib." Turk J Dermatol 12 (2018): 86-1.

GUIDE D'ENTRETIEN PATIENT

Pour l'entretien, convenir d'un moment dédié dans un espace de confidentialité. Le planifier au plus tôt si possible avant même le début de la chimiothérapie.
L'objectif est de préserver aux patients les différents symptômes devant l'alterer, définir l'état de sa peau, le niveau de risque, ses habitudes d'hygiène et de soin. Enfin, l'impact sur sa qualité de vie tout d'un point de vue physique que psycho-social.

1/ Evaluation de l'état cutané du patient

Objectif : évaluer l'état de la peau du patient

- Quand a débuté votre chimiothérapie ?
- Avez-vous la peau plus sèche depuis le début du traitement ?
- Ressentez-vous des fourmillements/ engourdissements ?
- Ressentez-vous des sensations d'échauffement ou de brûlures ?
- Présentez-vous de la cornes ? En avez-vous plus depuis le début de votre traitement ?

2/ Evaluation du risque

Objectif : questionner le patient pour lui délivrer des conseils adaptés à sa situation et pour limiter les facteurs aggravants

- Quels sont vos loisirs ?
- Quel type de chaussures portez-vous au quotidien ?
- Avez-vous l'habitude de prendre soin de vos pieds ?
- Si oui, quels produit d'hygiène et de soin utilisez-vous ?

3/ Impact sur la qualité de vie

Objectif : échanger sur la capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne et l'impact psychosocial

- Vous sentez-vous limité dans la réalisation de l'une de ces tâches ?

Activités élémentaires	Activités instrumentales
<input type="checkbox"/> Manger	<input type="checkbox"/> Cuisiner
<input type="checkbox"/> S'habiller	<input type="checkbox"/> Faire les courses
<input type="checkbox"/> Se laver	<input type="checkbox"/> Faire le ménage
<input type="checkbox"/> Aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> Prendre ses médicaments
<input type="checkbox"/> Se déplacer dans la maison	<input type="checkbox"/> Conduire
	<input type="checkbox"/> Téléphoner

- Considérez-vous que ce problème de peau entraine un isolement social ?
- Observez-vous un impact sur votre vie sociale ?

Emotions pouvant être évoquées par le patient quand il décrit son problème de peau

- Gêne
- Frustration
- Colère
- Je reste chez moi
- Difficile d'aller au travail / de travailler
- Sommeil difficile
- Autres :

Les questions doivent être adaptées selon le niveau d'avancement du patient dans son traitement

TOXICITES UNGUEALES ET PERI-UNGEALES

FICHE D'ACCOMPAGNEMENT

Les toxicités unguéales et péri-unguérales regroupent les toxicités survenant au niveau de l'ongle sous certains traitements de chimiothérapie. Toutes les parties de l'ongle peuvent être atteintes. Ces toxicités peuvent aller d'une simple modification colorielle à des douleurs intenses et invalidantes au quotidien pour le patient.

DESCRIPTION CLINIQUE

Zones : ongles et contour de l'ongle

Délai d'apparition : dans les premières semaines de traitement

Signes cliniques :

- Atteintes de la tablette : l'onychomadose (chute partielle de la tablette), onycholyse (chute complète), mélanonychie (coloration brune)
- Atteintes des replis unguéaux : paronychie ou périonyx
- Atteintes de la matrice : lignes de Beau, Leuconychies (coloration blanche)
- Atteintes du lit : hémorragies



Bon à savoir : ce sont les atteintes de la tablette et des replis unguéaux qui auront l'impact le plus important sur la qualité de vie. Les autres atteintes notamment colorielles entraîneront plutôt des conséquences psychologiques en raison des modifications esthétiques qu'elles provoquent.

GRADES CTCAE* ET IMPACT SUR LES ACTIVITES

MASC	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Atteinte de la tablette unguéale	Onycholyse simple Accentuation du relief des lignes longitudinales	Onycholyse avec douleur légère à modérée Limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Limitation des activités indispensables de la vie quotidienne
Atteinte des replis péri-unguéraux	Rupture ou absence de cuticule ou rougeur des replis	Paronychie avec douleur légère à modérée Granulome pyogénique Toute lésion limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Accès péri-unguéal ou limitation des activités indispensables de la vie quotidienne

MOLÉCULES IMPLIQUÉES

Thérapies ciblées : Imatinib, Cetuximab, ...
Chimiothérapies conventionnelles : Cyclophosphamide, Docetaxel, Paaclitaxel, Fluorouracil, capecitabine,...



*CTCAE : Common terminology criteria for adverse events
Photo : Duhard, Edith. "Les paronychies." La Presse Médicale 43.11 (2014): 1216-1222.

GUIDE D'ENTRETIEN PATIENT

Pour l'entretien, convenir d'un moment dédié dans un espace de confidentialité. Le planifier au plus tôt si possible avant même le début de la chimiothérapie.

L'objectif est de présenter aux patients les différents symptômes devant valent, décrire l'état de ses ongles, le niveau de risque, ses habitudes d'hygiène et de soin. Enfin, l'impact sur sa qualité de vie tant d'un point de vue physique que psycho-social.

1/ Evaluation de l'état cutané du patient

Objectif : évaluer l'état de la peau du patient

- Quand a débuté votre chimiothérapie ?
- Avez-vous observé des modifications au niveau de vos ongles ?
- Avez-vous observé des modifications de couleurs ? Êtes-vous gêné par ce changement ?
- Ressentez-vous des sensations douloureuses ?

2/ Evaluation du risque

Objectif : questionner le patient pour lui délivrer des conseils adaptés à sa situation et pour limiter les facteurs aggravants

- Quels sont vos loisirs ?
- Quel type de chaussures portez-vous au quotidien ?
- Avez-vous l'habitude de prendre soin de vos ongles seul ?
- Avez-vous l'habitude d'appliquer des vernis ?
- Comment coupez-vous vos ongles ?

3/ Impact sur la qualité de vie

Objectif : échanger sur la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne et l'impact psychosocial

- Vous sentez-vous limité dans la réalisation de l'une de ces tâches ?

Activités élémentaires <input type="checkbox"/> Manger <input type="checkbox"/> S'habiller <input type="checkbox"/> Se laver <input type="checkbox"/> Aller aux toilettes <input type="checkbox"/> Se déplacer dans la maison	Activités instrumentales <input type="checkbox"/> Cuisiner <input type="checkbox"/> Faire les courses <input type="checkbox"/> Faire le ménage <input type="checkbox"/> Prendre ses médicaments <input type="checkbox"/> Conduire <input type="checkbox"/> Téléphoner
--	---
- Considérez-vous que ce problème entraîne un isolement social ?
- Observez-vous un impact sur votre vie sociale ?

Emotions pouvant être évoquées par le patient quand il décrit son problème de peau

 Gêne
 Frustration
 Colère
 Je reste chez moi
 Difficile d'aller au travail / de travailler
 Sommeil difficile
 Autres :

Les questions doivent être adaptées selon le niveau d'avancement du patient dans son traitement

ATTEINTES PALMOPLANTAIRES ET ONGULAIRES

RÈGLES D'HYGIÈNE ET DE SOIN

HYGIÈNE



Corps et du visage

- Utiliser un produit d'hygiène doux respectant le pH de la peau, sans parfum et nourrissant (huile de douche, syndet,...)

1. Appliquer le produit sur l'ensemble du corps en massant puis rincer avec une eau à température ambiante ;
2. Éviter l'utilisation d'eau trop chaude pendant les toilettes car cela peut altérer la barrière cutanée et aggraver l'inflammation ;
3. Rester délicat pendant le séchage : préférer tamponner plutôt que frotter pour limiter les irritations.



Mains et des pieds

- **MAINS** : préférer le lavage à l'eau et au savon avec des produits doux sans parfum, enrichis en corps gras. Limiter l'utilisation de gels et solutions/hydroalcooliques simples: préférez l'utilisation de produit à base de corps gras également.

- **PIEDS** : éviter l'eau trop chaude, sécher délicatement entre les orteils.

SOIN DE LA PEAU EN CAS DE SYNDROME MAINS PIEDS



A l'initiation du traitement

- Rdv préalable chez un pédicure podologue si présence de zones hyperkératosiques (cornes)
- Hydratation au moins deux fois par jours avec un émollient
- En cas de cornes, des produits à base d'urée peuvent être recommandés

A l'apparition des premiers symptômes

- Topiques kératolytiques (urée > 10%) et émollients

En cas d'aggravation

- En cas d'hyperkératose importante, appliquer uniquement sur les zones avec de la corne un topique hautement kératolytique (30 à 50% d'urée)
- En cas de fissure, saignement ou ulcération, recommander un produit réparateur.



SOIN DES ONGLES ET DU CONTOUR DE L'ONGLE



A l'initiation du traitement

- Rdv préalable chez un pédicure podologue pour vérifier l'état des ongles
- Application prophylactique tous les 3 à 4 jours un vernis silicium pour renforcer l'ongle
- Application prophylactique d'une crème hydratante sur le pourtour de l'ongle

A l'apparition des premiers symptômes

- Application tous les trois à 4 jours d'un vernis au silicium
- Application d'un vernis opaque en complément afin de limiter l'impact des UV

En cas de paronychies : prescription par le médecin d'antiseptique, antibiotiques, antifongiques ou corticoïdes locaux selon analyse des souches. Si aggravation en granulome pyogénique, une chirurgie locale peut être envisagée.

En cas d'onycholyse : une découpe de l'ongle peut être envisagée pour limiter la douleur du patient

CONSEILS QUOTIDIEN POUR PROTÉGER SES MAINS ET SES PIEDS

- Afin de limiter les frottements, porter des chaussures confortables, souples et larges
- Porter des gants pendant les travaux de jardinage et les tâches ménagères
- Porter des semelles orthopédiques de décharge pour limiter la pression sur les zones d'hyper-appui qui favorise le développement de fissures (syndrome main pied)
- Pour couper les ongles utiliser des instruments propres désinfectés à l'alcool à 90°. Si cela est complexe ou douloureux, préférez l'utilisation d'une lime ou une consultation chez un professionnel
- Limiter l'exposition des mains et des pieds à des sources de chaleurs notamment le soleil qui aggrave l'inflammation et peut accentuer les onycholyses
- Favoriser les douches tièdes et limiter les bains prolongés et chauds qui abîment la peau et les ongles
- De manière générale, il conviendra de recommander au patient de limiter toute activité favorisant les traumatismes et les agressions au niveau des mains et des pieds.
- Éviter de pousser les cuticules et de marcher pieds nus
- En cas d'aggravation des symptômes, consulter un professionnel de santé

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence et décès des différents cancers dans le monde en 2018 : International Agency for research on cancer ; All cancer fact sheet ; World Health organisation ; [<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>; consulté le 23.12.2019]

Figure 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2018 par région, OMS : International Agency for research on cancer ; All cancer fact sheet ; World Health organisation ; [<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>; consulté le 23.12.2019]

Figure 3 : Etapes critiques du processus d'initiation induit par des produits chimiques génotoxiques Mécanisme du développement tumoral – IARC Publications, Consulté le 18 avril 2020 [<file:///C:/Users/BYW/Downloads/wcrf-3.pdf>]

Figure 4 : Institut National du Cancer, Patients et proches, Les cancers, Cancer du rectum ; <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Les-traitements> : consulté le 30.10.21

Figure 11 : Stratégies de traitement des chimiothérapies (AVENIN, 2014)

Figure 12 : Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa)

Figure 13 : Action des cytotoxiques sur le cycle cellulaire (ANEVIN 2014)

Figure 14 : Molécules inhibitrices des points de contrôle immunitaire et leurs cibles (Dubois, Manon, et al. 2019).

Figure 15 : Principales thérapies ciblées, toxicités associées et indications thérapeutiques (AISSI, S et al., 2012)

Figure 16 : Coupe histologique du derme et de l'épiderme (A. Baus, F Combes et Al, 2017)

Figure 11 : Schéma de la structure de l'ongle (S.Baswan et al, 2017)

Figure 12 : Distribution des glandes eccrines (cm⁻²) sur mains et les pieds (Taylor, Nigel AS, et al. 2014)

Figure 13 : Plaque hyperkératosique sous sorafenib (Reaksiyonu, Benzeri İlaç., 2018)

Figure 14 : Schéma des questions abordées dans le questionnaire Skindex

Figure 15 : Scores utilisés dans les résultats du questionnaire Skindex (Chren, Mary-Margaret, 2012)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2 : description clinique de la radiodermite selon la classification CTCAE version 5.0 (nov 2017) : *US Department of Health and Human Services. "National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0." (2018).*

Tableau 2 : Chimiothérapies conventionnelles impliquées dans les toxicités cutanées : *MATEUS, C., and M. THOMAS. Prise en charge dermo-esthétique dans les soins de support en oncologie "DERMATOLOGIE PRATIQUE." Cahier 2 – DP 409 (Avril 2017)*

Tableau 3 : Thérapies ciblées impliquées dans les toxicités cutanées (Mateus et Thomas, 2017) : *MATEUS, C., and M. THOMAS. Prise en charge dermo-esthétique dans les soins de support en oncologie "DERMATOLOGIE PRATIQUE." Cahier 2 – DP 409 (Avril 2017)*

Tableau 4 : description clinique de quelques effets secondaires induites par chimiothérapies ou thérapies ciblées selon la classification CTCAE version 5.0 (nov 2017) : *US Department of Health and Human Services. "National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0." (2018).*

Tableau 5 : Grade de sévérité de l'alopecie et chimiothérapies : *Scotté, F., et al. "Toxicité chimio-induite des phanères." La Lettre du Cancérologue 16.8 (2007): 367-371.*

Tableau 6 : Chimiothérapies conventionnelles impliquées dans le syndrome main-pied (*Adam D. Lipworth et al. 2009 et Hsu, Ya-Hui et al. 2019*)

Tableau 7 : description clinique du syndrome main-pied et des troubles des ongles induites par chimiothérapies ou thérapies ciblées selon la classification CTCAE version 5.0 (nov 2017)

Tableau 8 : description clinique des toxicités ongulaires induites par chimiothérapies ou thérapies ciblées selon la classification MASCC (C. Voilliot-Trotot, 2013)

Tableau 9 : Chimiothérapies conventionnelles et thérapies ciblées impliquées dans les toxicités unguéales, données issues d'une étude observationnelle sur 205 patients (*Neerja Saraswat et al., 2020*)

BIBLIOGRAPHIE

1. **World Health Organisation**, 2013, SOIXANTE-SIXIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ - Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-fr.pdf?ua=1, consulté le 23.12.2019
2. **International Agency for research on cancer** ; All cancer fact sheet ; World Health organisation ; <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> : consulté le 23.12.2019
3. **World Health Organisation** ; International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAL, 2020 ; <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> : Consulté le 16 octobre 2021.
4. **GLOBOCAN 2020** ; Global cancer Observatory ; International Agency for Research on Cancer 2021 ; <http://gco.iarc.fr/> : Consulté le 11 octobre 2021.
5. **Santé public France** ; Maladies et traumatismes ; Cancer ; <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers> : Consulté le 11 octobre 2021.
6. **Cowppli-Bony, Anne, et al.** "Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence." *Bulletin du Cancer* (2019).
7. **Synthèse plan cancer 2014-2019**, Institut National du cancer, consulté le 06 mars 2021 [file:///C:/Users/BYW/Downloads/Synthese-plan-cancer2014.pdf]
8. **Institut national du cancer**, Qu'est-ce qu'un cancer, consulté le 18 avril 2020 [<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/>]
9. **Mécanisme du développement tumoral** – IARC Publications, Consulté le 18 avril 2020 [file:///C:/Users/BYW/Downloads/wcrf-3.pdf]
10. **Compérat, Eva, et al.** "Comparaison des classifications TNM des 8es éditions de l'UICC et de l'AJCC en urothologie." *Annales de Pathologie*. Vol. 39. No. 2. Elsevier Masson, 2019.
11. **Lambiel, S. I. L. V. I. A., and P. Dulguerov.** "Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale." *Revue Médicale Suisse* 13.577 (2017): 1684-1689.
12. **Société canadienne du cancer** ; Qu'est-ce que le cancer ? ; stade et grade, Stadification, consulté le 28 avril 2020 ; <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/stage-and-grade/staging/>

13. **Fondation contre le cancer**, les types de cancer [consulté le 23/12/2020 : <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-cancers/les-types-de-cancers>]
14. **Fondation ARC pour la recherche sur le cancer**, Liste des types de cancer [consulté le 23/12/20 <https://www.fondation-arc.org/cancer/liste>]
15. **Institut National du cancer** ; les professionnels de santé ; les traitements [consulté le 23/12/20 <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>]
16. **Institut National du cancer** ; Professionnels de santé ; Les traitements ; La chirurgie des cancers [consulté le 23/12/20 : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>]
17. **Institut National du cancer** ; Qu'est ce que la radiothérapie ? ; [consulté le 27/12/20 : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>]
18. **Badey, A., et al.** "État des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019: de la mise en place à l'utilisation clinique." *Cancer/Radiothérapie* 23.6-7 (2019): 581-591.
19. **AVENIN, Danièle.** "Principes de la chimiothérapie." Présentation, Capacité de gériatrie (2014).
20. **LE POINT DE VUE DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa)** Première rencontre occitane d'oncopharmacie Muriel DAHAN ; [consulté le 27/12/20 : <file:///C:/Users/BYW/Downloads/Point-Vue-INCa-DrDahan.pdf>]
21. **Sibaud, Vincent, and Emmanuelle Vigarios.** "Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses." *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* 21.3 (2015): 149-155.
22. **Merlin, Jean-Louis.** "Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie." *Lett. pharmacol* 22.2 (2008): 51-62.
23. **Bockel, S., et al.** "Immunothérapie et radiothérapie." *Cancer/Radiothérapie* 21.3 (2017): 244-255.
24. **Dubois, Manon, et al.** "L'immunothérapie, une révolution en oncologie-Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire." *médecine/sciences* 35.12 (2019): 937-945.
25. **Bonnefoy, Nathalie, Daniel Olive, and Bernard Vanhove.** "Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire." *médecine/sciences* 35.12 (2019): 966-974.

26. **Balian, Roger, Jean-François Bach, and François Baccelli.** "CHAPITRE 1. Les cancers hormonodépendants." Hormones, santé publique et environnement. EDP Sciences, 2020. 11-66.
27. **Odermatt, Rahel, Anita Wolfer, and Khalil Zaman.** "Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets adverses." Rev Med Suisse 9.387 (2013): 1090-1094.
28. **Saghatchian, Mahasti, and Anne Lesur.** "Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune." Bulletin du Cancer 106.12 (2019): S37-S42.
29. **Clere, Nicolas.** "Les traitements du cancer du sein." Actualités Pharmaceutiques 55.558 (2016): 20-25.
30. **Chargari, C., et al.** "Traitement des effets tardifs après la radiothérapie : quoi de neuf?." Cancer/Radiothérapie (2020).
31. **US Department of Health and Human Services.** "National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0." (2018).
32. **POINTREAU, Yoann.** "Radiothérapie : toxicité et gestion (1/2)."
33. **MATEUS, C., and M. THOMAS.** Prise en charge dermo-esthétique dans les soins de support en oncologie "DERMATOLOGIE PRATIQUE." Cahier 2 – DP 409 (Avril 2017)
34. **Malbos, Damien, and Jacques Buxeraud.** "Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne des anticancéreux." Actualités Pharmaceutiques 59.597 (2020): 47-51.
35. **Aissi, S., et al.** "Thérapies anticancéreuses ciblées: vers une nouvelle toxicologie?." Pathologie Biologie 60.4 (2012): 234-238.
36. **Uhoda, Emmanuelle, et al.** "La peau dite sèche du patient diabétique." Revue Médicale de Liège 60.5-6 (2005): 560-3.
37. **Voilliot-Trotot, C., et al.** "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. Vol. 140. No. 5. Elsevier Masson, 2013.
38. **Boone, Susan L., et al.** "Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results." Oncology 72.3-4 (2007): 152-159.
39. **Scotté, F., et al.** "Toxicité chimio-induite des phanères." La Lettre du Cancérologue 16.8 (2007): 367-371.

40. **Sémiologie – Examen clinique de la main et du poignet**, Auteurs : Professeur Jean-Michel Laffosse, Institut Locomoteur, Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique. Professeur Arnaud Constantin, Institut Locomoteur, Centre de Rhumatologie. [Consulté 16/02/2020 : http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/semiologie/main_poignet/cours.pdf]
41. **Drs NADIA Carità Cambon, OLIVIER PASCHE et LAURENT WEHRLI.** « La main : revue des pathologies les plus fréquentes pour le médecin de premier recours », Revue Médicale Suisse 12. 1625-1633 (2016)
42. Pierre Devos. Thèse UTC ; Consulté le 3 septembre 2021 ; <file:///C:/Users/BYW/Downloads/These UTC Pierre Devos.pdf>
43. **Bonnel, François, and Yves Allieu.** "Les articulations radio-cubito-carpienne et médio-carpienne: Organisation anatomique et bases biomécaniques." Annales de Chirurgie de la Main. Vol. 3. No. 4. Elsevier Masson, 1984.
44. **Le Saché, Frédéric, et al.** "Anesthésie pour la chirurgie de la main." Anesthésie & Réanimation (2019).
45. **Segond, Hervé.** "Le toucher en développement : perception tactile et continuité transnatale." Cognition, santé et vie quotidienne 1 (2008): 75-108.
46. **Lamoulié, M.** "Cartographie de la sensibilité discriminatoire de la plante du pied chez l'adulte sain." Ann Kinésithér 7 (1980): 9-24.
47. **Buelna, Luis.** "Étude par pressions, activité musculaire et imagerie du pied pathologique en charge." (2006).
48. **Captier, G., et al.** "Organisation anatomique et biomécanique de la sole plantaire." Med Chir Pied 19 (2003): 9-12.
49. **Olson, T.R.,** (1996), A.D.A.M Student Atlas of Anatomy. Williams & Wilkins, p.132-147.
50. **WANG, François-Charles.** "Symptômes neurologiques du bord latéral du pied et de la cheville." Médecine et Chirurgie du Pied 31 (2015): 129-131.
51. **Wang, François-Charles, et al.** "L'ENMG... autour du pied." ENMG 2010-XVIIèmes Journées Francophones d'Electroneuromyographie (2010): 371-388.
52. **Taylor, Nigel AS, et al.** "Hands and feet: physiological insulators, radiators and evaporators." European journal of applied physiology 114.10 (2014): 2037-2060.
53. **Dréno, Brigitte.** "Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes." Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Vol. 136. Elsevier Masson, 2009.

54. **Romanovsky, Andrej A.** "Skin temperature: its role in thermoregulation." *Acta physiologica* 210.3 (2014): 498-507.
55. Elsevier Masson, *Chirurgie des brûlures graves au stade aigu*, A Baus, F. Combes, A. Lakhel, J.-P Pradier, M.Brachet, A. Duhoux, P. Duhamel, S.Fossat, E. Bey. Article 45-157, 2017.
56. **Martini, M-C.** "Déodorants et antitranspirants." *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier Masson, 2020.
57. **De Hoorne, Frédérique, and A. Decoster.** "L'alopecie." *Bulletin infirmier du cancer* 3.2 (2003): 8-17.
58. **V. Sibaud, D. Redoules.** *La barrière épidermique*. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2008:1-7 [Article 50-020-B-10].
59. **Nagasaka, T. E. T. S. U. O., et al.** "Control of local heat gain by vasomotor response of the hand." *Journal of Applied Physiology* 63.4 (1987): 1335-1338.
60. **Baswan, Sudhir, et al.** "Understanding the formidable nail barrier: a review of the nail microstructure, composition and diseases." *Mycoses* 60.5 (2017): 284-295.
61. **Slouma, M., N. Litaïem, and I. Gharsallah.** "L'ongle psoriasique: de l'anatomie à l'échographie." *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* (2020).
62. **Baran, Robert.** "Sémiologie unguéale." *La Presse Médicale* 43.11 (2014): 1208-1215.
63. **Fontaine, C., et al.** "Anatomie chirurgicale de la face dorsale de la main et du poignet." *Chirurgie de la main* 24.2 (2005): 64-78.
64. **Ruelle, P.** "Main et cicatrices: prise en charge kinésithérapique." *GEMMSOR, Rééducation de la main et du poignet*. Elsevier Masson (2013): 103-136.
65. **Bonnel, F., and P. Teissier.** "Anatomie topographique du pied." *EMC-Podologie* 8 (2012): 1-13.
66. **Taylor, Nigel AS, and Christiano A. Machado-Moreira.** "Regional variations in transepidermal water loss, eccrine sweat gland density, sweat secretion rates and electrolyte composition in resting and exercising humans." *Extreme physiology & medicine* 2.1 (2013): 1-30.
67. **Milano, G., et al.** "Sorafénib et syndrome main-pied." *Bulletin du cancer* 96.2 (2009): 191-197.
68. **Nikolaou, V., K. Syrigos, and M. W. Saif.** "Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome." *Expert opinion on drug safety* 15.12 (2016): 1625-1633.

69. **Hsu, Ya-Hui, et al.** "Hand-foot syndrome and its impact on daily activities in breast cancer patients receiving docetaxel-based chemotherapy." *European Journal of Oncology Nursing* 43 (2019): 101670.
70. **DESMEDT, E.** "Syndrome mains-pieds.", *Len medical, Dermatologie Pratique*, Novembre 2017
71. **Lipworth, Adam D., Caroline Robert, and Andrew X. Zhu.** "Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib." *Oncology* 77.5 (2009): 257-271.
72. **Reaksiyonu, Benzeri İlaç.** "Palmoplantar Keratoderma Like Drug Eruption Due to Sorafenib." *Turk J Dermatol* 12 (2018): 50-1.
73. **Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM:** Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest* 2002;20:3–10.
74. **JEBRANE, I., et al.** "induits: Etude prospective à propos de 55 cas."
75. **HADJ, S. OULD, E. KERBOUA, and K. BOUZID.** "Soins de support."= ; *EL HAKIM N°24 Vol.IV*. Octobre 2019
76. **Lebrun-Vignes, Bénédicte, et al.** "Ongles et médicaments." *Revue Francophone des Laboratoires* 2011.432 (2011): 77-81.
77. **Duhard, Édith.** "Les paronychies." *La Presse Médicale* 43.11 (2014): 1216-1222.
78. **Battu, Caroline.** "L'accompagnement de l'atteinte unguéale secondaire à un traitement anticancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 58.583 (2019): 55-58.
79. **Saraswat, Neerja, et al.** "Nail changes induced by chemotherapeutic agents." *Indian journal of dermatology* 65.3 (2020): 193.
80. **Brédart, A., and S. Dolbeault.** "Évaluation de la qualité de vie en oncologie: I— Définitions et objectifs." *Revue francophone de psycho-oncologie* 4.1 (2005): 7-12.
81. **Cook Gotay C, Korn EL, McCabe MS, et al.** (1992) Quality of life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *J Natl Cancer Inst* 84: 575-7
82. **Calman KC** (1984) Quality of life in cancer patients – an hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 10: 124-7
83. **Belmin, Joël, et al.** *Gériatrie: pour le praticien*. Elsevier Health Sciences, 2016.

84. **Voilliot-Trotot, C., et al.** "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*. Vol. 140. No. 5. Elsevier Masson, 2013.
85. **Chren, Mary-Margaret.** "The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life." *Dermatologic clinics* 30.2 (2012): 231.
86. **Goto, Hiroyuki, et al.** "Effective treatments for paronychia caused by oncology pharmacotherapy." *The Journal of dermatology* 43.6 (2016): 670-673.
87. **Sicard, Jérôme.** "Le pharmacien d'officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale." *Actualités Pharmaceutiques* 56.564 (2017): 49-53.
88. **Mas, Elodie.** *Prise en charge dermatologique à l'officine des patients sous thérapie ciblée anticancéreuse*. Diss. Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2017.
89. **Sicard, Jérôme, and Fabrice Veron.** "Le congrès européen du cancer sous le regard du pharmacien d'officine." *Actualités Pharmaceutiques* 58.582 (2019): 38-43.
90. **Juvin, Sylvie.** "Accompagnement dermocosmétique du patient cancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 55.561 (2016): 39-43.
91. **Arcane, Anti-Cancéreux Oraux 2021** : Comment accompagner le pharmacien d'officine au suivi des patients pour améliorer l'adhésion thérapeutique ? - 1ère édition, réalisée par ARCANE Research auprès de 208 responsables d'officine entre le 20 et le 29 avril 2021
92. **Battu, Caroline.** "L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds." *Actualités Pharmaceutiques* 57.577 (2018): 57-60.
93. **Nakano, Kazuhiko, et al.** "Hand-foot skin reaction is associated with the clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib." *Japanese journal of clinical oncology* 43.10 (2013): 1023-1029.
94. **Scotté, F., et al.** "Toxicité chimio-induite des phanères." *La Lettre du Cancérologue* 16.8 (2007): 367-371.
95. **Malbos, Damien, and Jacques Buxeraud.** "Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne des anticancéreux." *Actualités Pharmaceutiques* 59.597 (2020): 47-51.
96. **Baran-Dermatologue-Cannes, Robert, et al.** "Focus sur. Traitements du cancer et atteintes des phanères"

97. **Battu, Caroline.** "La prise en charge précoce des toxicités cutanées en oncologie par une hygiène et des soins dédiés." *Actualités Pharmaceutiques* 58.587 (2019): 55-58.
98. **Interview Hédi CHABANOL** ; Magazine rose up ; consulté le 07/10/2021 ; <https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-soin-ongles/>
99. **Brigitte Dréno.** COVID-19 hand hygiene measures for health care workers. *European Journal of Dermatology.* 2021;31(3):418-420. doi:10.1684/ejd.2021.4064
100. **Xhaufaire, Emmanuelle, et al.** "Qualite de vie, emollients et agents hydratants." *Revue médicale de liège* 61.4 (2006): 233-6.
101. **Celleno, Leonardo.** "Topical urea in skincare: a review." *Dermatologic therapy* 31.6 (2018): e12690.
102. **Ren Z et al.** Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(8) : 894-900.
103. **Institut Curie** : <https://curie.fr/actualite/parteneriat/institut-curie-et-bioderma-sassocient-et-ouvrent-un-espace-de-soins-et> consulté le 330.10.21

EFFETS SECONDAIRES PALMOPLANTAIRES CUTANES ET ONGULAIRES DES CHIMIOThERAPIES : IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE ET ACCOMPAGNEMENT A L'OFFICINE

RESUME : Les mains et les pieds sont deux organes indispensables dans la réalisation des tâches quotidiennes. La main assure la préhension et l'utilisation d'objets. Le pied, la stabilité et la marche. Les toxicités cutanées et ongulaires palmoplantaires des chimiothérapies et des thérapies ciblées sont fréquentes et particulièrement invalidantes. Les tâches élémentaires et instrumentales peuvent devenir rapidement difficiles à exécuter. Le maintien de la qualité de vie des patients est un des deux objectifs de la prise en charge en oncologie. Ces effets secondaires dermatologiques peuvent être prévenus par des mesures d'hygiène et de soin, et par des conseils permettant de limiter les facteurs aggravants. En tant que professionnel de proximité, le pharmacien d'officine peut assurer cette étape de prévention lors d'entretiens pharmaceutiques dédiés.

PALMOPLANTAR SKIN AND NAILS CHEMOTHERAPY-INDUCED TOXICITIES: IMPACT ON QUALITY OF LIFE AND SUPPORTIVE CARE PROGRAM IN PHARMACY

ABSTRACT: The hands and feet are two essential organs in the performance of daily tasks. The hand is responsible for gripping and using objects. The foot for stability and walking. Palmoplantar skin and nails chemotherapy-induced toxicities are frequent and particularly debilitating. Elementary and instrumental tasks can quickly become difficult to perform. Maintaining the quality of life of patients is one of the two objectives of oncology care. These dermatological side effects can be prevented by hygiene and care measures, and by advice to limit aggravating factors. As a professional who know its patient, the pharmacist can ensure this prevention step during dedicated pharmaceutical interviews.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Chimiothérapies ; thérapies ciblées ; effets secondaires cutanées ; effets secondaires ongulaires ; mains ; pieds ; ongles ; phanères ; syndrome main-pieds ; onycholyse ; paronychie ; qualité de vie ; accompagnement.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Auteur : Laurianne DELORY

Directeur de thèse : Isabelle LAJOIE-MAZENC

Date et lieu de soutenance : 19 novembre 2021, Faculté des sciences pharmaceutiques