

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**EFFETS INDESIRABLES CUTANES, MUQUEUX ET  
UNGUEAUX DES ANTICANCEREUX DISPONIBLES EN  
VILLE.**

**Etiologie, physiopathologie, prévention et prise en charge par le  
pharmacien d'officine.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le vendredi 12 juin 2015

par

**Jean-Charles CHARIOUX**

né le 25 août 1989, à Limoges (87)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE..... Président

M. David LEGER..... Directeur de thèse

Mme Nadège TROUVIN ..... Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**EFFETS INDESIRABLES CUTANES, MUQUEUX ET  
UNGUEAUX DES ANTICANCEREUX DISPONIBLES EN  
VILLE.**

**Etiologie, physiopathologie, prévention et prise en charge par le  
pharmacien d'officine.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le vendredi 12 juin 2015

par

**Jean-Charles CHARIOUX**

né le 25 août 1989, à Limoges (87)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE..... Président

M. David LEGER..... Directeur de thèse

Mme Nadège TROUVIN ..... Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur Jean-Luc **DUROUX**, Professeur

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
<b>DESMOULIÈRE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>MOESCH</b> Christian ENVIRONNEMENT	HYGIÈNE HYDROLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – ÉMÉRITES :**

<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis  
**COURTIOUX** Bertrand  
**DELEBASSÉE** Sylvie  
  
**DEMIOT** Claire-Elise  
**FAGNÈRE** Catherine  
**FROISSARD** Didier  
**JAMBUT** Anne-Catherine  
**LABROUSSE** Pascal  
**LÉGER** David  
**MARRE-FOURNIER** Françoise  
**MERCIER** Aurélien  
**MILLOT** Marion  
**MOREAU** Jeanne  
  
**PASCAUD** Patricia  
  
**POUGET** Christelle  
**SIMON** Alain  
**TROUILLAS** Patrick  
  
**VIGNOLES** Philippe

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE  
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-  
IMMUNOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE  
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
PARASITOLOGIE  
PHARMACOGNOSIE  
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-I  
MMUNOLOGIE  
PHARMACIE GALÉNIQUE –BIOMATERIAUX  
CÉRAMIQUES  
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE  
BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE  
BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**PROFESSEUR DE LYCÉE PROFESSIONNEL :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël ANGLAIS

**ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**PARENT** Marianne PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE  
GALÉNIQUE  
**VEDRENNE** Nicolas CHIMIE ANALYTIQUE  
**MBAKIDI** Jean-Pierre CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
**CHEMIN** Guillaume BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

**DÉTACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans**

**MARION-THORE** Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

*Merci,*

À Monsieur David LEGER

*D'avoir repris et dirigé mon travail de thèse avec intérêt alors qu'il était déjà très avancé.*

*De toutes vos remarques et conseils avisés qui ont amélioré mon travail.*

*Du temps que vous m'avez consacré pendant votre année surchargée.*

*Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.*

À Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE,

*De me faire l'honneur de présider mon jury.*

*De l'intérêt porté à mon travail.*

*D'avoir su me rediriger lors du mon changement de direction de thèse.*

*D'avoir partagé ses connaissances durant toutes mes études toujours de façon rigoureuse et limpide.*

À Madame Nadège TROUVIN

*D'avoir accepté de juger mon travail.*

*De m'avoir fait partager sa vision du métier de pharmacien et d'avoir fait évoluer la mienne.*

*De m'avoir fait connaître toutes les facettes de la pratique officinale lors de mon stage de sixième année.*

*D'avoir su me supporter, aussi.*

À Mme BEAUBRUN-GIRY, *de m'avoir donné les premiers conseils sur ce travail. En vous souhaitant un bon rétablissement.*

À Mme FAGNERE, *de m'être venue en aide auprès de l'Ordre, afin que je puisse continuer à travailler jusqu'à ma soutenance.*

À mes parents,

*Voilà, c'est fini ! Après le réveil tardif du concours 2007, ce n'était pas gagné...Mais le jour dont vous rêviez tant est (enfin) arrivé ! Merci de m'avoir encouragé dans ces études et dans tous mes projets associatifs (et festifs).*

*Je ne vous ai pas épargnés, mais ne soyez pas inquiets pour la suite, je pense avoir fait à peu près toutes les conneries possibles...*

À ma famille,

*A tous ceux qui ont pu se déplacer et aux autres.*

*A mes tantes et oncles qui me reçoivent toujours chez eux comme Jacques Chirac l'était dans un pays africain.*

À la pharmacie Auphelle-Picaud à Eguzon-Chantôme.

À Catherine et Valérie pour m'avoir fait travailler et progresser depuis 5 années ainsi qu'à toute l'équipe pour leur accueil et pour avoir supporté mon humeur de 9 à 10h et mon humour déplorable le reste de la journée.

À la pharmacie et Bouchardon à La Souterraine.

À Chantal de m'avoir permis d'effectuer les stages de mon cursus, de m'avoir donné envie d'être pharmacien lorsque je venais poser mon vélo devant l'officine il y a quelques années et de m'avoir fait découvrir ce métier.

À mes plus vieux amis :

- Anne. Voilà maintenant 20 ans qu'on a commencé à se mettre des beignes au CE1, et je crois qu'on a toujours gardé notre humour de l'époque.
- Alexis et Romane, pour m'avoir mis des roustes dans tous les sports, de manière réelle ou virtuelle.

Que de chemin parcouru depuis nos jeunes années dans le plus beau département de France : la Creuse !

Que ça continue... Et pour longtemps !

Aux copains/copines rencontrés « sur les bancs » (plus ou moins) de la fac de pharma :

- Choco, pas sûr que je serais ici aujourd'hui sans ton accueil tout au long de l'hiver. Merci encore pour ce que tu as fait pour moi et pour ces fous rires à t'écouter chanter.
- Fred, pour être le boss de fin des Internets. Merci pour ton aide à la relecture et à l'impression. Merci pour ces nuits où on doit bosser, mais... finalement... bah on regarde des films hein. Merci d'être le 2<sup>e</sup> meilleur « Monsieur Câlin » après moi (mais c'est déjà pas si mal) et pour être juste un super pote. Septembre verra ma première passe décisive à ton intention sur le terrain de La Geneytouse !
- Catha, Juliette et Tidou, pour être toujours là quand il le faut (à l'apéro quoi) : Juliette, pour [cf. thèse Carlito], Tidou, car c'est toi qui m'a intégré dans tout ce groupe en P2, Catha pour cette coloc' avec Julie et pour te plaindre avec moi de nos 2 seuls rattrapages (scandale !).
- Denis et Julien, mes frangins Croix de la Fête. Mon nombre de soirées aurait été réduit par 1000 si je ne vous avais pas connus. Heureusement, j'avais pas l'intention de vivre 100 ans de toute façon... Merci pour toutes les histoires que je peux raconter grâce à vous, moins merci pour tous ces réveils en Enfer.
- Marion et Charlotte, je ne suis pas le meilleur pour donner des nouvelles, ce n'est pas pour autant que j'oublie. Merci Cha pour tous tes camemberts d'anniversaire et beaucoup d'autres choses ! Yon, merci pour ta trésorerie incroyable et nos commandes Corpo avec Baratal de 998€ « parce que 4 chiffres, c'est trop ».
- Laulau, tu m'as gardé comme pote alors que je fus le mec le plus imbuvable au monde lors de tes repêches de P3 (8 quand même... gros nul). A très vite en Bretagne et pour de nouveaux matchs à Guingamp !
- Milou, mon œsophage et ta prune sont maintenant liés à tout jamais...
- Gluco, Jean et Landry, pour être juste immensément drôles, voire improbable aussi pour le dernier.

Aux plus vieux et...aux plus jeunes Limougeauds :

- *Alex, dit Fovo, Fofu la Tornade, Zeus, Kayser, Satan ou juste Papa. Tout est dit.*
- *GSM, Flal pour nous avoir transmis la Bêtise (et la PLS) sans oublier le Keud et Coin.*
- *Quentin, Théophile, Simon et Jerem, pour nous avoir très vite rejoints dans nos dingueries en événements et à Limoges, avec des Valeurs (sauf un) et de la qualitéyyy . On n'a même pas trop eu besoin de forcer votre idiotie originelle. Pour le reste : pas d'avis, agnostique. Ne changez rien !*

Aux carabs qui me tolèrent, ou que je tolère, je ne sais pas encore :

- *Yasmine, quelques années de fac n'auraient juste pas été pareilles sans toi. Tu m'as changé en mieux, et y'avait du boulot.*
- *Laure, parce que ton mec a l'air vraiment super cool. Et pour faire vivre la frontalité, aussi.*

Aux extés :

- *Tomtom et Loulou, mes frangins normands, vous m'avez appris l'humilité au bar.*
- *Le Muppet Show : Carli, Fabio et Moissèx. Pour le Four (vraiment, ça occupe nos soirées), le cheval dans l'ascenseur, les bêtes de foire du Gala de Dijon, les sponsorings incroyables de Coco40 et Choton !*
- *Aux autres toulousains pour être de formidables compères de Galas et évènements: le Crit' à la maison de Gari, la piscine-sauna des RPE, les slips de Barni, les coups d'boule de Robin, les épilations de Vince, l'AG post-apocalyptique de Coco (Eh ! Tu connais do you have the time ?) et de ses deux acolytes, sans oublier Bérengé, Céline et Fanny qui ont dû gérer tout ce monde.*
- *Yvana pour nos conversations nocturnes passionnantes, et Kingou parce qu'avoir une maison en Dordogne, c'est aussi savoir placer le Tabernacle sur une carte IGN les yeux fermés.*
- *Besac : Latize, Doudou et Bertille pour votre super accueil lors du DU d'ortho et vos restaurants responsables de la faim dans le Monde.*
- *A tous mes compatriotes vichyssois pour ces derniers événements : VOSB ?*
- *Marc pour ta verveine qui n'est pas de la tisane, , JP pour le compte twitter du Bloc Santé, Panpan pour être un supporter rennais courageux, Toucas pour faire partie de l'infime pourcentage de Lyonnais supportables (0,000613% j'ai calculé), Maëlys, David, Dubdub, Séb, Magic, etc... !*

*À toutes les assos dans lesquelles j'ai tenté d'apporter quelque chose et aux gens avec qui on a monté dans celles-ci, des événements dont on a la chance d'être fiers : l'ACEMPL 2011-2013, LEPOC 2011 et l'ARPH 2013.*

*A tous ceux que j'ai invités et que j'ai voulu voir en ce jour si spécial, qu'ils aient pu se déplacer ou non, parce que chacun d'entre vous m'aura laissé un souvenir impérissable. En espérant que notre petit week-end fin-août perdure encore quelque temps avec Denis, et vous y voir nombreux (pas touche aux 1125 par contre, on est trop vieux).*

# Plan

Page de garde .....	3
Remerciements .....	6
Plan .....	9
Liste des abréviations .....	13
Introduction .....	16
<b>Première partie : Les traitements anticancéreux à l'officine .....</b>	<b>18</b>
<b>I. Contexte et évolution du cancer et des traitements anticancéreux .....</b>	<b>18</b>
A. Le cancer .....	18
1. Généralités .....	18
2. Epidémiologie.....	20
3. Traitements .....	22
4. Stratégie nationale de lutte contre le cancer.....	23
B. Chimiothérapie et molécules anticancéreuses.....	25
1. Définitions et protocoles .....	25
2. Voies et modalités d'administration .....	27
<b>II. Les médicaments anticancéreux délivrés à l'officine.....</b>	<b>29</b>
A. Antinéoplasiques injectables.....	30
B. Antinéoplasiques oraux.....	31
C. Antinéoplasiques topiques .....	33
1. Prescription.....	33
2. Avantages et inconvénients .....	34
<b>Seconde partie : Rappels physiologiques.....</b>	<b>35</b>
<b>I. Physiologie cutanée .....</b>	<b>35</b>
A. Histologie cutanée.....	35
1. L'épiderme .....	36
2. Le derme et la jonction dermo-épidermique.....	37
3. L'hypoderme.....	38
4. Les annexes cutanées.....	39
B. Fonctions et propriétés de la peau.....	41

C. Sémiologie dermatologique.....	42
1. Lésions élémentaires dermatologiques.....	42
2. Termes dermatologiques généraux.....	45
<b>II. Physiologie des muqueuses.....</b>	<b>45</b>
1. Généralités .....	45
2. Muqueuse digestive.....	46
3. Muqueuse respiratoire .....	48
4. Muqueuse génito-urinaire .....	50
5. Muqueuse conjonctivale.....	51
<b>III. Physiologie de l'ongle.....</b>	<b>51</b>

### Troisième partie : Pathologies cutanées, unguéales et muqueuses

#### provoquées par les anticancéreux en délivrance à l'officine .....53

<b>I. Effets indésirables cutanés.....</b>	<b>54</b>
A. Les syndromes main-pied .....	54
1. Description.....	54
2. Etiologie .....	55
3. Physiopathologie du <i>Hand-Foot Syndrome</i> .....	59
4. Physiopathologie du <i>Hand-Foot Skin Reaction</i> .....	62
B. Acné paroxystique iatrogène .....	66
1. Description.....	66
2. Etiologie .....	68
3. Physiopathologie .....	73
C. Photosensibilisation .....	76
1. Définition .....	76
2. Etiologie .....	77
3. Les réactions phototoxiques.....	80
4. Les réactions photoallergiques .....	82
5. Photosensibilisation par les anticancéreux .....	84
D. Proliférations hyperkératosiques.....	86
1. Etiologie .....	86
2. Les inhibiteurs de B-Raf.....	88
3. Carcinomes épidermoïdes cutanés et kératoacanthomes .....	89
4. Proliférations épithéliales hyperkératosiques bénignes.....	91

E. Xérose.....	94
1. Description.....	94
2. Etiologie .....	95
3. Physiopathologie .....	101
<b>II. Effets indésirables muqueux .....</b>	<b>103</b>
A. Mucite .....	103
1. Description et physiopathologie.....	103
2. Etiologie .....	113
B. Sécheresse vaginale .....	117
1. Description et physiopathologie.....	117
2. Etiologie .....	119
3. Les inhibiteurs de l'aromatase .....	120
<b>III. Effets indésirables unguéaux .....</b>	<b>121</b>
A. Panaris et onychoclasie.....	121
1. Description et physiopathologie.....	121
2. Etiologie .....	125
<b>IV. Revue sommaire des autres effets indésirables.....</b>	<b>126</b>
A. Effets indésirables cutanés.....	126
B. Effets indésirables muqueux .....	128
C. Effets indésirables unguéaux.....	129

## Quatrième partie : Traitement et prise en charge à l'officine des

### effets indésirables. .... 130

#### I. Classes pharmacologiques utilisées et modes d'action. ....130

#### II. Effets indésirables cutanés .....

##### A. Les syndromes main-pied .....

###### 1. *Hand-Foot-Syndrome* .....

###### 2. *Hand-Foot Skin Reaction* .....

##### B. Acné paroxystique iatrogène .....

###### 1. Prévention .....

###### 2. Traitement .....

###### 3. Rôle du pharmacien d'officine .....

##### C. Photosensibilisation .....

###### 1. Prévention .....

2. Traitement .....	156
D. Proliférations hyperkératosiques.....	157
E. Xérose .....	158
1. Prévention .....	158
2. Traitement .....	159
<b>III. Effets indésirables muqueux.....</b>	<b>161</b>
A. Mucite.....	161
1. Mucite orale .....	162
2. Mucite gastro-intestinale et des voies aéro-digestives.....	166
B. Sécheresse vaginale .....	169
<b>IV. Effets indésirables unguéaux .....</b>	<b>170</b>
A. Panaris et onychoclasie.....	170
1. Prévention.....	170
2. Traitement.....	171
<b>Conclusion .....</b>	<b>172</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>174</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>194</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>203</b>
<b>Tables des figures.....</b>	<b>208</b>
<b>Serment de Galien.....</b>	<b>210</b>

## Liste des abréviations

- 5-AAS** : acide 5-aminosalicylique
- 5-FU** : 5-fluorouracile
- 5FC** : 5-fluorocytosine
- 5-LO** : 5-lipoxygénase
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AINS** : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
- AJCC** : American joint committee of cancer
- ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- ARN** : Acide ribonucléique
- ATP** : Adénosine triphosphate
- BCG** : Bacille de Calmette et Guérin
- Bcr-Abl** : Breakpoint cluster region - Abelson
- CBC** : Carcinome basocellulaire
- CBNPC** : Cancer bronchique non à petites cellules
- CD** : Cluster of differentiation
- CHOP** : Cyclophosphamide Hydroxyadriamycine Oncovin® Prednisolone
- CLA** : Cutaneous lymphocyte antigen
- CNO** : Compléments nutritionnels oraux
- COX** : Cyclo-oxygénase
- CPPC** : Cancer du poumon à petites cellules
- CSF-1R** : Colony stimulating factor 1 receptor
- CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CYP** : Cytochrome P450
- DCI** : Dénomination commune internationale
- DFSP** : Dermatofibro-sarcome protuberans
- DPD** : Dihydropyrimidine deshydrogénase
- EGF** : Epidermal growth factor
- EGFR** : Epidermal growth factor receptor
- EI** : Effet indésirable
- Eph** : Ephrine
- ERK** : Extracellular signal regulated kinase
- FLT-3** : Fms-related tyrosine kinase 3

**FPS** : Facteur de protection solaire  
**FSH** : Follicle-stimulating hormone  
**GIST** : Tumeurs stromales gastro-intestinales  
**GnRH** : Gonadotropin-releasing hormone  
**HAD** : Hospitalisation à domicile  
**HER** : Human epidermal receptor  
**HFS** : Hand-foot syndrome  
**HFSR** : Hand-foot skin reaction  
**HPV** : Human papilloma virus  
**IDE** : Infirmière diplômée d'Etat  
**IgE** : Immunoglobuline E  
**IGF** : Insulin-like growth factor  
**IL** : Interleukine  
**IM** : Intra-musculaire  
**ITK** : Inhibiteur de tyrosine kinase  
**IV** : Intra-veineuse  
**JAK-STAT** : Janus kinase/Signal transducers and activator of transcription  
**LAL** : Leucémie aiguë lymphoblastique  
**LAM** : Leucémie aiguë myéloblastique  
**LCT** : Lymphomes cutanés T épidermotropes  
**LH** : Luteinizing hormone  
**LMC** : Leucémie myéloïde chronique  
**LTC4** : Leucotriène C4 synthétase  
**MAPK** : Mitogen activated protein kinase  
**MedDRA** : Medical Dictionary for Regulatory Activities  
**MEK** : Mitogen-activated/extracellular signal regulated kinase ou MAP kinase kinase  
**mTOR** : Mammalian target of rapamycin  
**NCI** : National Cancer Institute  
**NF-κB** : Nuclear factor-kappa B  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**PDGF** : Platelet-derived growth factor  
**PDGFR** : Platelet-derived growth factor receptor  
**PDGH** : 15-prostaglandine déshydrogénase  
**Ph+** : chromosome Philadelphie positif

**PI3K** : Phosphatidyl-inositol-3-kinase

**PIK3CA** : Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

**pNET** : Tumeurs neuroendocrines du pancréas

**PPS** : Programme personnalisé de soins

**RCC** : Cancer du rein avancé

**RCP** : - Réunion de concertation pluri-disciplinaire (1<sup>ère</sup> partie. I. A. 3.)  
- Résumé des caractéristiques du produit (dans le reste du texte)

**SC** : Sous-cutanée

**SEGA** : Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes

**SHE** : Syndrome hyperéosinophilique

**SRMS** : Src-related kinase lacking C-terminal regulatory tyrosine and N-terminal myristylation sites

**STB** : Sclérose tubéreuse de Bourneville

**STS** : Sarcome des tissus mous

**TGO** : Triesters de glycérol oxydés

**ThyPase** : Thymidine phosphorylase

**TNF- $\alpha$**  : Tumor necrosis factor  $\alpha$

**UV** : Ultra-violet

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor

**VEGFR** : Vascular endothelial growth factor receptor

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction

Avec plus de 148 000 décès en 2012, le cancer est statistiquement, depuis 2004, la cause la plus répandue de mortalité en France [1]. De ce constat sanitaire, cette pathologie a été placée par les instances gouvernementales comme une des priorités en matière de santé publique depuis le début des années 2000. Ceci s'est traduit dès 2002, par la mise en place du premier Plan Cancer, qui sera suivi par les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> plans, respectivement présentés en 2007 et 2014 [2]. Ces plans définissent une stratégie à adopter au niveau national que ce soit dans la prise en charge et le suivi des patients, dans la formation professionnelle du personnel soignant aux évolutions de la cancérologie, dans la recherche ou dans la prévention [3].

Les efforts de ces quinze dernières années ont permis, entre autres, une augmentation rapide du nombre de chimiothérapies disponibles à l'officine, et par là-même du nombre de chimiothérapies suivies à domicile. Ce développement a eu lieu notamment à la faveur de la sortie de « réserve hospitalière » de quelques formes orales ainsi qu' à l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques appartenant le plus souvent aux « thérapies ciblées » [4]. Toutefois, la première prescription de ces nouveaux anticancéreux devant le plus souvent se faire par des médecins spécialistes, certains de ces médicaments demeurent assez méconnus des pharmaciens officinaux.

Devant le nombre croissant de traitements anticancéreux suivis à domicile, ces pharmaciens se doivent pourtant de suivre les récentes évolutions afin de délivrer les conseils appropriés aux patients. Leur rôle de professionnel de santé est d'informer et de prévenir le patient des principaux effets indésirables de ces traitements, afin que celui-ci y soit attentif, et le cas échéant de le conseiller pour anticiper, atténuer et si possible remédier à ces effets.

Au sein des très nombreux effets secondaires possibles provoqués par les traitements anticancéreux, les effets indésirables cutanés, muqueux et unguéaux sont rarement considérés comme les plus graves. Ils ont cependant toute leur importance car ils peuvent être des témoins de l'efficacité d'un traitement ou encore se monter extrêmement inconfortables physiquement voire traumatisants psychologiquement pour les patients.

En outre, parmi l'ensemble de ces effets indésirables, tous ne peuvent pas être pris en charge par le pharmacien d'officine. En effet, certaines de ces réactions sont inévitables et ne s'amélioreront qu'à l'arrêt du traitement tandis que d'autres effets indésirables difficilement prévisibles nécessiteront l'avis d'un médecin voire même d'un spécialiste afin d'être traités. En revanche, il est possible pour le pharmacien de prévenir et de prendre en charge certains types d'effets secondaires cutanés, muqueux et unguéaux qui peuvent se manifester plus ou moins fréquemment chez le patient selon le type de traitement anticancéreux délivré.

Ainsi, après quelques rappels importants, nous nous intéresserons de manière plus approfondie à certains de ces effets indésirables induits par les anticancéreux disponibles à l'officine, qui sont en capacité d'être prévenus et/ou traités directement par le pharmacien. Nous aborderons alors les informations et les recommandations nécessaires sur le conseil, la prévention et la prise en charge médicamenteuse allopathique et/ou dermocosmétique pouvant être délivrés au patient en cas de survenue de telles pathologies iatrogènes. Ce document veut donc s'inscrire dans l'objectif d'être un outil pour le pharmacien d'officine, lui permettant d'avoir une meilleure vue d'ensemble sur les traitements anticancéreux qu'il peut délivrer et sur les effets indésirables cutanés, muqueux et unguéaux qu'ils peuvent engendrer.

# Première partie

## Les traitements anticancéreux à l'officine

### I. Contexte et évolution du cancer et des traitements anticancéreux

#### A. Le cancer

##### 1. Généralités

Selon l'OMS [5], « le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases ».

La cancérisation est un processus progressif, s'étendant généralement sur plusieurs années, et multifactoriel. Le processus débute lorsque des anomalies, mutations génétiques, interviennent au sein d'une cellule normale. Ces mutations sont engendrées par des erreurs lors de la réplication de l'ADN au cours de la division d'une cellule. Elles se produisent le plus souvent sur l'ADN d'une cellule somatique d'un tissu particulier et de manière extrêmement rares dans les cellules germinales. C'est pour cette raison que la mutation n'est généralement pas transmise à la descendance et que les formes héréditaires sont très rares.

Ces mutations peuvent être ponctuelles ou plus étendues et rester silencieuses ou être à l'origine de cancers. Par ailleurs, il a été mis en évidence certains types de gènes qui, une fois altérés par des mutations, peuvent participer au processus de cancérisation : ce sont les « proto-oncogènes » favorisant la prolifération normale des cellules, les « suppresseurs de tumeur » qui freinent la prolifération normale des cellules ou encore des gènes permettant à la cellule de réparer son ADN quand il est endommagé.

Ces mutations peuvent être dues au hasard, mais peuvent également être la conséquence d'agressions liées à des facteurs environnementaux et comportementaux regroupés sous le terme général de facteurs de risque. Les plus connus sont le tabac, l'alcool, le surpoids, les antécédents familiaux ou encore l'âge mais il en existe de nombreux autres. Le type de facteur de risque prédispose généralement la personne concernée à un type de cancer particulier (ex : tabagisme et cancer du poumon).

Une fois qu'une lésion majeure s'est produite au niveau de l'ADN d'une cellule et que le processus de cancérisation est enclenché, la cellule acquiert progressivement les caractéristiques

d'une cellule cancéreuse. Elle prolifère de manière anarchique et indéfinie, échappe à la mort cellulaire programmée, perd son caractère différencié et reste généralement indépendante vis-à-vis des signaux qui régulent sa croissance et sa division. [6]

Dans le cas des cancers solides, les cellules cancéreuses se regroupent en amas et stimulent par un phénomène d'angiogénèse la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont irriguer ce qu'on appellera alors une tumeur. L'alimentation en oxygène et en nutriments par ces vaisseaux sanguins permet la croissance de la tumeur, formée par un conglomérat de cellules cancéreuses et saines. La relative perméabilité des néovaisseaux permet aux cellules cancéreuses de s'insinuer dans les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases. Ces métastases sont à l'origine de 90 % des décès par cancer, elles se diffusent généralement en premier aux ganglions lymphatiques puis s'étendent aux autres organes.

Les cancers sont décrits en quatre stades se distinguant selon l'étendue et le volume de la tumeur. Le stade 1 décrit une tumeur unique et de petite taille, le 2 une tumeur avec un volume local plus important, le 3 est un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants alors que le 4 correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases. [6]

Il existe de plus en plus de moyens permettant de déceler ces cancers qui, s'ils sont pris le plus tôt possible, ont de meilleures chances d'évoluer vers une rémission, tout en évitant les traitements les plus lourds. Parmi ces moyens, la prévention et le dépistage prennent de plus en plus de place dans notre quotidien par la mise en vigueur de programmes consistant à informer et mettre en garde la population vis-à-vis du cancer. La prévention (gestes simples, vaccination..) qui a pour principe de ne pas s'exposer à des facteurs cancérigènes, devient plus automatique pour la population notamment grâce aux campagnes relayées par les médias de masse (informations, publicités...) en plus des conseils délivrés par les professionnels de santé. Le dépistage permet de détecter des lésions précancéreuses ou de petites tumeurs avant apparition de symptômes afin que celles-ci soient retirées à un stade très précoce. Pour certains cancers, la Sécurité sociale ou des professions de santé proposent spontanément des programmes de dépistage recommandés, gratuits ou non. C'est le cas de la mammographie gratuite à effectuer tous les deux ans pour les femmes entre 50 et 74 ans ou encore, parmi d'autres, de la journée de prévention et de dépistage du cancer de la peau. Par ailleurs, la détection précoce, qui a pour but de révéler les premiers signes d'alerte (sang dans les selles, grosseur persistante...) peut permettre après consultation, de déceler un cancer rapidement.

Enfin, on ne peut pas omettre la perception psychologique du cancer. Longtemps, cette maladie a été vue par la population comme incurable, et elle a encore des difficultés à se détacher complètement de cette réputation. L'image traumatisante de la maladie et son impact sociétal s'expliquent par le fait qu'elle reste encore la première cause de décès prématurés en France. L'annonce d'un cancer est donc souvent vécu comme un véritable « coup de massue » pour le patient et ses proches, et il faut se préoccuper des possibles conséquences psychologiques. C'est pour cela que des consultations individuelles, familiales et même pour les proches d'un patient sont proposées et prises en charge par la Sécurité Sociale. Toutefois, il existe aujourd'hui une nette amélioration de la perception des traitements contre le cancer, 90 % des Français estimant en 2010 qu'« aujourd'hui, on sait guérir de nombreux types de cancers ». [7] Même si la lourdeur des traitements reste redoutée, la majorité des personnes (90 % des malades, 79 % des proches) juge que la prise en charge globale du cancer est de qualité. On constate également dans les mêmes proportions, une évolution du nombre de personnes pensant que la prise en charge spécifique de la douleur est adaptée.

## 2. Epidémiologie

- **Incidence**

Tous cancers confondus, en France, le nombre de nouveaux cas estimés est de 355354 par an (derniers chiffres en 2012 avec environ 200350 nouveaux cas chez l'homme, 155004 chez la femme). Cela porte le taux d'incidence estimé en France métropolitaine à 352,6 pour 100000 hommes et 252,0 pour 100000 femmes [8].

L'âge médian au diagnostic de cancer est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme [8].

Pour l'incidence des cancers comme pour la mortalité ci-après, des disparités régionales sont notables plus particulièrement selon les types de cancer.

- **Prévalence**

En 2008, environ 3000000 de personnes vivantes de 15 ans et plus ont déjà eu un cancer au cours de leur vie : 1570000 hommes, soit 6,4 % de la population masculine française de cette catégorie d'âge et 1430000 femmes, soit 5,3 % de la population féminine correspondante [8].

- **Mortalité**

En France métropolitaine au cours de l'année 2012, il a été recensé environ 148000 décès dus aux cancers répartis en 85000 décès chez les hommes et 63000 chez les femmes, soit un taux de mortalité de 133,6 pour 100000 hommes et de 73,2 pour 100000 femmes [8].

L'âge médian d'un décès dû à un cancer est ici de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme [8].

Sur la période 2005-2009, le cancer reste donc la première cause de décès prématuré (avant 65 ans) en France aussi bien chez l'homme (37,5 % des décès masculins prématurés) que chez la femme (47 % des décès féminins avant 65 ans). Il reste ainsi la première cause de décès dans la population masculine en en représentant 33 % du total, mais la seconde chez la femme avec 24 % de l'ensemble des décès de la population féminine [8].

- **Evolution**

On a pu évaluer entre 1980 et 2012 l'évolution du nombre de nouveaux cas de cancers ainsi que la mortalité due à ceux-ci en France.

En l'espace de 32 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de 107,6 % chez l'homme et de 111,4 % chez la femme, hausse que l'on explique par l'augmentation de l'espérance de vie, l'accroissement de la population et par la hausse du risque lui-même.

Au niveau de la variation du taux d'incidence, celui-ci est passé de 283,5 à 362,6 pour 100000 hommes, soit une augmentation moyenne de 0,8 % par an pendant que chez les femmes ce taux a évolué de 176,4 à 252,0 pour 100000, soit une augmentation moyenne de 1,1 %. On note cependant un fléchissement de cette augmentation chez les femmes entre 2005 et 2012 avec une augmentation moyenne de ce taux de 0,2 %, voir même une inversion de tendance chez les hommes avec une diminution moyenne du taux d'incidence de 1,3 % au cours de cette même période [8].

Par ailleurs, en ce qui concerne le nombre de décès par cancer, toujours entre 1980 et 2012, il a lui aussi augmenté de 11 % chez les hommes et de 20,3 % chez les femmes. Cette augmentation s'explique cette fois seulement à cause de l'évolution démographique car le risque en lui-même de décéder par un cancer est en diminution. En revanche, le taux de mortalité est lui en diminution chez les hommes comme chez les femmes, respectivement de 1,5 % et de 1,0 % par an. Ce taux est donc toujours plus élevé chez les hommes que chez les femmes, mais en diminution plus rapide [8].

L'augmentation du nombre de cancers associée à la diminution de la mortalité aboutit à un nombre de plus en plus conséquent de personnes au sein de la population française actuelle qui ont un cancer ou en ont guéri. Elles sont aujourd'hui près de 3 millions, soit plus d'une famille sur trois [8].

- **Types de cancers**

Aujourd'hui, le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme sont les plus fréquents dans la population, suivis des cancers du côlon-rectum et du poumon pour chacun des deux sexes [8].

En termes de mortalité, le cancer du poumon est le plus meurtrier [Annexe 1 et 2].

### **3. Traitements**

Le but d'un traitement anticancéreux est la guérison, c'est-à-dire l'élimination de la tumeur et de l'ensemble des cellules cancéreuses. Dans la pratique, on ne parle guère de guérison, mais plutôt de rémission complète. Le terme « guérison » sera davantage utilisé en statistique pour désigner l'état d'une personne qui, 5 ans après un diagnostic de cancer, a retrouvé la même espérance de vie qu'une personne saine [9]. Si la rémission totale n'est pas envisageable, le traitement visera à arrêter le plus longtemps possible l'évolution de la maladie en atténuant les symptômes de celle-ci pour permettre au patient de vivre de la manière la plus normale possible.

Aujourd'hui, pour un certain nombre de cancers, il existe des traitements de référence. Cependant, du fait de la grande variabilité des cancers et des caractéristiques propres au patient, de nombreux critères médicaux (type de cancer, organe touché, valeurs biologiques, stade d'évolution...) et individuels (âge, antécédents médicaux, état général et psychologique...) sont à prendre en compte afin de s'orienter vers un traitement. Les éventuels effets secondaires des traitements, l'existence d'essais thérapeutiques dont le patient pourrait bénéficier ainsi que l'avis et les préférences de celui-ci devront être pris en compte.

C'est pourquoi une « réunion de concertation pluridisciplinaire » (RCP) composée de nombreux médecins spécialistes, est organisée afin d'élaborer et de définir la proposition de traitement la mieux adaptée pour un patient donné. Cette proposition de traitement sera discutée avec le patient et en cas d'entente, mise à l'écrit et remise au patient sous la forme d'un document appelé « programme personnalisé de soins » (PPS)

Il existe aujourd'hui 3 grands types de traitements pour le cancer :

- La chirurgie. C'est un traitement local. Elle peut être « curative » (exérèse totale d'une tumeur), « prophylactique » (exérèse d'un organe sain en prévention pour des patients porteurs de mutations génétiques entraînant un risque élevé de cancer) ou encore « palliative » (retrait de métastase sur un organe dans le cadre d'une tumeur qui a diffusé ailleurs, le geste chirurgical seul est ici insuffisant).
- La radiothérapie. C'est aussi un traitement local consistant en l'exposition des cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements. Ces rayons ont pour but d'altérer l'ADN de ces cellules afin de provoquer à terme leur destruction. Une des principales difficultés de cette technique est la préservation des cellules saines et des organes avoisinants ces cellules cancéreuses.
- Les agents antinéoplasiques et immunomodulateurs. Ce sont des traitements qui agissent par voie générale, ou très rarement locale. Ils regroupent la chimiothérapie cytotoxique, la chimiothérapie dite ciblée, l'hormonothérapie, les anticorps monoclonaux, les modificateurs de la réponse immunitaire, les antimitotiques locaux ainsi qu'un groupe d'autres anticancéreux correspondant à des médicaments possédant des modes d'action différents (inhibiteurs du protéasome, agents photosensibilisants, inhibiteurs de l'angiogénèse, méthylhydrazines, éléments dérivés du platine...)

Ces trois types de traitements peuvent être utilisés seuls ou en association. Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons donc plus particulièrement à la catégorie des agents antinéoplasiques et immunomodulateurs.

#### **4. Stratégie nationale de lutte contre le cancer.**

Au début des années 2000, devant le constat du nombre de décès imputables aux cancers et son évolution croissante, devant le manque de structures et suivis spécifiques autour des malades et devant le déficit de connaissances sur ce groupe de maladie, il a été décidé de mettre le cancer au centre des enjeux majeurs de Santé Publique en France.

En 2003 a donc été mise en place la première grande stratégie nationale de lutte contre le Cancer : le « Plan Cancer ». Sur la période de 2003 à 2007, ce Plan avait pour objectif une réduction de la mortalité par cancer de 20 %. Ce Plan a également permis en 2005 la création de l'Institut National du Cancer qui, placé sous la tutelle du Ministère de la Santé et de la Recherche, a pour but de coordonner les actions de lutte contre le cancer. Il a aussi mis en place la généralisation du programme de dépistage du cancer du sein et commencé le processus d'un dépistage organisé du cancer colorectal par le biais d'expérimentations dans de nombreux départements. Enfin, grâce à l'instauration d'une stratégie complète de lutte contre le tabagisme (interdiction de la vente aux moins de 16 ans, campagnes de prévention, actions ciblées vers les femmes et les jeunes, aides à l'arrêt du tabac, augmentation des prix), il a permis un net recul de cette consommation [10].

Le Plan Cancer suivant, couvrant la période de 2009 à 2013, s'est articulé sur cinq axes principaux qui sont Recherche, Observation, Prévention-Dépistage, Soins et Vie pendant et après le cancer. Autour de ces axes, trois grands thèmes transversaux sont au cœur de la stratégie du Plan : la prise en compte des inégalités de santé pour assurer une meilleure équité et efficacité dans l'ensemble des mesures de lutte contre le cancer ; l'analyse des facteurs environnementaux et individuels pour permettre une prise en charge adaptée avant, pendant et après la maladie ; et enfin le rôle du médecin traitant à tous les moments de la prise en charge afin de proposer une meilleure qualité de vie pendant et après la maladie.

Ce Plan a notamment permis de consolider la qualité et la sécurité des soins via des seuils minima d'activité et des critères spécifiques d'exigences, créés lors du Plan Cancer précédent dans tous les établissements pouvant procéder à des traitements de chimiothérapie, radiothérapie et de chirurgie. Ces nouvelles normes ont facilité la mise en place de véritables programmes personnalisés et coordonnés de soins et de l'après-cancer engendrant de meilleures adaptations aux cancers rares et/ou aux âges extrêmes de la vie. Ce Plan a aussi offert un meilleur accès aux essais cliniques et a encouragé les innovations thérapeutiques en accélérant le transfert des données de la recherche en clinique et ainsi faire progresser la recherche. Par ailleurs, la généralisation du programme de dépistage organisé du cancer colorectal sur l'ensemble du territoire a vu le jour en 2009 grâce à ce Plan [11].

Le nouveau Plan Cancer, effectif sur la durée 2014-2019, porte de forts objectifs. Il a pour ambition de guérir davantage de personnes atteintes en favorisant les diagnostics précoces et en garantissant l'accès de chacun à une médecine de qualité et aux innovations, il souhaite préserver

la continuité et la qualité de vie en proposant une prise en charge globale du patient pendant et après la maladie tenant compte de l'ensemble de ses besoins et enfin il veut investir dans la prévention et la recherche pour réduire le nombre de nouveaux cas de cancer et préparer les progrès futurs. Pour parvenir à ces ambitions, ce Plan a la volonté d'optimiser le pilotage et les organisations de lutte contre les cancers pour une meilleure efficacité en y associant les personnes malades et les usagers du système de santé.

Par ailleurs, dans ce nouveau Plan, une attention particulière est portée sur les besoins des enfants, adolescents et jeunes adultes pour faire progresser l'accès à l'innovation et améliorer encore la qualité de soins et l'accompagnement des enfants et de leurs familles pendant et après la maladie. Enfin, comme cela avait été mis en exergue dans le bilan du précédent Plan Cancer, une priorité majeure est déclinée à travers tous ces objectifs, elle est de réduire les inégalités et les pertes de chances face au cancer [3].

## **B. Chimiothérapie et molécules anticancéreuses**

### **1. Définition et protocoles.**

De façon générale, la chimiothérapie correspond à l'usage de substances chimiques pour le traitement d'une maladie. Dans le cas du traitement du cancer, la chimiothérapie est le traitement par des molécules appelées « anticancéreux » ou « antinéoplasiques » agissant contre les cellules cancéreuses.

Selon leur mécanisme d'action, on distingue six groupes de molécules anticancéreuses, parmi lesquelles deux grandes catégories de chimiothérapie : chimiothérapie cytotoxique et chimiothérapie ciblée.

Dans cette classification de molécules anticancéreuses :

- la chimiothérapie dite cytotoxique a pour but de détruire les cellules cancéreuses, mais elle agit sur les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire sans distinction entre cellules normales ou néoplasiques. L'inconvénient principal est donc le manque de sélectivité de ces produits, engendrant de ce fait de nombreux effets indésirables. Ils possèdent des mécanismes d'action variés, on y trouve les agents alkylants et apparentés, les antimétabolites, les agents du fuseau, les inhibiteurs de protéasomes, les inhibiteurs de topo-isomérases ainsi que divers autres cytotoxiques ;

- la chimiothérapie dite ciblée rassemble les anticorps monoclonaux (suffixe – mab) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK, suffixe –inib). Les anticorps monoclonaux sont dirigés contre les facteurs de croissance des cellules cancéreuses alors que les ITK sont dirigés contre des enzymes spécifiques impliquées dans la signalisation aberrante favorisant croissance et prolifération des cellules tumorales. Ces molécules ne tuent pas la cellule cancéreuse mais freinent ou empêchent son développement et/ou sa multiplication, ce sont des cytostatiques. Elles possèdent l'avantage d'être plus spécifiques des cellules tumorales et donc présentent très fréquemment un meilleur profil de tolérance, leur inconvénient principal étant que leurs indications sont souvent limitées à une sous-population tumorale. Cette classe figure encore souvent parmi celle des « autres antinéoplasiques » dans les classifications officielles.
- l'hormonothérapie a pour objectif l'administration d'hormones ou d'antihormones permettant de créer un environnement hormonal non-favorable à la multiplication cellulaire afin de limiter la croissance des tumeurs dites hormonodépendantes, en bloquant la production d'hormones ou en empêchant l'action de certaines d'entre elles ;
- les immunomodulateurs vont réguler et stimuler les défenses immunitaires du patient. Le système immunitaire adapté et plus performant va pouvoir alors mieux se défendre, détériorer et détruire les cellules cancéreuses reconnues comme étrangères par l'organisme. Ces sont les cytokines - interférons et interleukines - la BCG thérapie ou encore l'imiquimod ;
- les antimitotiques locaux sont des topiques intervenant dans la division cellulaire afin d'aboutir à la mort des cellules cancéreuses. Ils sont en revanche peu sélectifs ;
- les autres antinéoplasiques. Ils forment un groupe de molécules possédant des mécanismes d'action différents. On y retrouve les inhibiteurs du protéasome, les agents photosensibilisants, les inhibiteurs de l'angiogénèse ou encore les méthylhydrazines.

Ces molécules peuvent être combinées dans le cadre d'une cure de chimiothérapie que l'on appellera alors polychimiothérapie [12].

La prise en charge du patient atteint de cancer amène à définir un protocole thérapeutique individualisé autour des trois modalités principales vues précédemment que sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Le protocole thérapeutique correspond alors au schéma

d'administration de la chimiothérapie, en termes de médicament, de doses, de mode de prise, de rythme d'administration, de durée de chaque cure et cycle. La cure est la période durant laquelle le patient se retrouve sous traitement, c'est-à-dire reçoit la ou les administrations prévues avant une période de repos (intercure) précédant la cure suivante. Le cycle correspond à l'intervalle de temps entre le premier jour d'une cure et la veille de la cure suivante. L'état de santé clinique et biologique du patient est réévalué avant chaque nouvelle cure. Tout ceci correspond à un processus d'adaptation posologique prenant en compte de très nombreux critères qui peuvent être entre autres les résultats des examens sanguins ou médullaires, l'état des fonctions rénales et hépatiques, la survenue d'effets indésirables, la surface corporelle, le poids, la tolérance ou encore la réponse clinique... En l'absence d'efficacité, un nouveau protocole devra être envisagé.

La chimiothérapie est utilisée dans une démarche curative ou palliative et à différentes places par rapport aux autres modalités dans la stratégie thérapeutique choisie. Dans le cas d'une chimiothérapie à visée curative, elle peut être exclusive (en l'absence d'autres modalités de traitement), adjuvante (si prescrite en complément d'un traitement principal choisi, notamment la chirurgie), néo-adjuvante (si prescrite avant chirurgie dans le but de réduire la masse tumorale pour permettre une chirurgie conservatrice) ou encore concomitante à la radiothérapie [13].

## 2. Voies et modalités d'administration

La chimiothérapie se retrouve sous trois types de formes galéniques : les formes orales et injectables qui sont majoritaires et peuvent chacune être utilisées dans quasiment tous les types de cancers aujourd'hui, et la forme topique très minoritaire utilisée seulement dans certains types de cancers cutanés.

Les formes injectables restent les plus fréquemment utilisées (75 % des chimiothérapies), et leur utilisation se fait encore principalement à l'hôpital. Elles s'administrent par voie intraveineuse le plus souvent, par voie sous-cutanée, intra-musculaire, mais aussi dans des cas plus rares dans des cavités d'organismes envahies par les cellules cancéreuses telles que la voie intra-thécale. En ce qui concerne la voie intraveineuse, la pose d'une voie veineuse centrale sous la peau est recommandée, le plus souvent sous forme de chambre implantable, dispositif intraveineux de longue durée relié à une veine de gros calibre, afin d'économiser le capital veineux et éviter des complications liées à des injections directement dans la veine.

La présence de quelques chimiothérapies injectables en ville s'explique notamment par le fait que celles-ci nécessitent une moins grande surveillance et engendrent de potentiels effets indésirables *a priori* moins graves que ceux des chimiothérapies administrées à l'hôpital. Cela peut aussi s'expliquer par le fait que ces chimiothérapies possèdent dans certains cas des modes d'administration simplifiés, on retrouve ainsi à l'officine davantage d'anticancéreux injectables administrables par voie sous-cutanée ou intramusculaire, quelquefois même en seringue pré-remplie.

La quasi-totalité des chimiothérapies par voie intraveineuse se réalise en milieu hospitalier par des établissements agréés, et près de 90 % de celles-ci s'accomplissent en hospitalisation de jour, c'est-à-dire qu'elles ne nécessitent pas une ou plusieurs nuits d'hospitalisation. Le reste des chimiothérapies par voie intraveineuse est réalisé en hospitalisation à domicile (HAD), qui offre la possibilité de l'administration d'un traitement anticancéreux à domicile ; le domicile s'étendant ici du lieu de résidence à un établissement avec hébergement relevant de l'action sociale et des familles. Pour pratiquer la chimiothérapie par voie intraveineuse, les établissements qui réalisent des prestations de HAD doivent être associés aux établissements autorisés et elle doit être administrée par une infirmière diplômée d'état (IDE) habilitée à administrer à domicile. L'administration de la chimiothérapie au domicile doit donc être proposée au patient éligible au regard de certains critères évalués par l'ANAES (préférences, statut psychologique, adhésion aux soins, état de santé, disponibilité des professionnels de santé libéraux et intervenants, qualité du réseau social ou encore environnement du domicile). D'autres injections plus complexes dans d'autres cavités peuvent être réalisées en HAD mais l'ANAES recommande la plus grande simplicité et sécurité de la procédure d'administration. [13]

Les chimiothérapies par injection sous-cutanée ou intramusculaire sont donc réalisables pour certaines molécules, et sont assurées par une IDE directement au domicile du patient.

Les formes orales, elles, sont encore minoritaires mais connaissent un essor considérable notamment sur la dernière décennie. Longtemps, des obstacles d'ordres galénique et pharmacocinétique ont empêché une administration par voie orale. Il a fallu aussi prendre en compte les problèmes que posaient les interactions médicamenteuses et alimentaires ainsi que l'intolérance digestive à l'égard de ces traitements. On estime aujourd'hui que l'administration par voie orale des chimiothérapies représente près de 25 % des traitements et tend à augmenter encore dans les prochaines années. [14]

Quelques molécules de chimiothérapie conventionnelle existaient déjà par voie orale, mais la mise sur le marché de chimiothérapies ciblées par voie orale et notamment des ITK au début des années 2000 (AMM du Glivec® - imatinib - une des premières grandes molécules utilisées en

2001) a permis une réelle évolution de cette voie d'administration. Le mécanisme d'action principal de cette classe thérapeutique de molécules, qui est d'inhiber des kinases activées par des signaux particuliers aux cellules tumorales, restreint leur utilisation à des patients pour lesquels il y a eu mise en évidence d'anomalies moléculaires spécifiques du cancer. Avec ces molécules, on observe que de nombreuses maladies cancéreuses deviennent chroniques. Elles peuvent donc être administrées durant des mois voire des années et de ce fait augmentent l'espérance et la qualité de vie des patients.

La chimiothérapie orale tend à prendre une place majeure dans les traitements anticancéreux, non seulement en possible substitution des formes intraveineuses, mais aussi en termes d'accès à des drogues innovantes et coûteuses qui sont déjà et seront de plus en plus utilisées au domicile. [4]

La mise au point de ces formes orales a donc permis, pour bon nombre d'entre elles, d'être disponibles directement à l'officine et d'être dorénavant prises à domicile par le patient. Devant le développement important et récent des chimiothérapies orales, les professionnels de santé de proximité, et notamment les pharmaciens d'officine, peuvent se sentir démunis et devront se former impérativement sur les modalités d'utilisation de ces nouvelles molécules pour que le patient puisse bénéficier de conseils clairs et précis sur le traitement. Ces molécules sont en effet de maniement souvent complexe avec de nombreux effets indésirables et leur mauvaise observance peut avoir de lourdes conséquences.

## **II. Les médicaments anticancéreux délivrés à l'officine.**

Entre l'arrivée de nouveaux antinéoplasiques sur le marché et les quelques sorties de réserve hospitalière qui surviennent au cours des années, il est difficile mais indispensable pour le pharmacien de se former en continu sur les différents anticancéreux disponibles dans son officine, leurs classes thérapeutiques, leurs indications, leurs règles de délivrance et leurs posologies et modes d'administration afin de pouvoir conseiller et mettre en garde les patients devant certains dangers et certains effets indésirables pouvant se produire.

On rappellera dans cette partie les médicaments anticancéreux disponibles en ville au début de l'année 2015.

## A. Antinéoplasiques injectables [Annexe 3]

L'administration par voie injectable est un geste technique, elle doit être réalisée par des prestataires de soins qui sont en mesure d'être sur place et d'assurer la bonne observance du protocole de chimiothérapie (doses précises prescrites et calendrier voulu par l'instaurateur du protocole). Ce mode d'administration est donc généralement plus onéreux car il nécessite l'aide d'une IDE ou d'un médecin ainsi que le matériel prévu à cet effet.

Les oublis de dose ou éventuels surdosages possibles seront évités et la compliance du patient sera donc totale. Ce mode d'administration sera ainsi beaucoup plus adapté et prescrit aux patients atteints de problèmes cognitifs, mnésiques ou comportementaux, à ceux ayant des antécédents de non-compliance ainsi qu'aux patients ayant un support social ou une surveillance inadéquate.

Du point de vue de la biodisponibilité, en injectable, le produit passe directement ou très rapidement dans le sang, il ne sera donc pas altéré par des facteurs endogènes tels que les sucs digestifs (passage digestif) ou le foie (effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique), ni par des facteurs exogènes (repas, type de nourriture, prise d'autres médicaments par voie orale). Aussi, d'autres facteurs propres au médicament pouvant modifier sa concentration dans le sang n'entrent pas ici en compte (facteurs de dissolution, pH et réplétion gastrique). La biodisponibilité d'un médicament par voie injectable est donc souvent élevée : totale en intra-artérielle, quasi-totale en IV (petit effet possible de 1<sup>er</sup> passage pulmonaire) et un peu plus faible en IM et SC du fait du passage de la paroi capillaire, des propriétés physico-chimiques du produit ou encore de la vascularisation des tissus lieux de l'injection. Les voies IM et SC peuvent, elles, être utilisées pour injecter des formes à libération prolongée ou retardée. Toutefois, cette biodisponibilité élevée du médicament administré par voie injectable augmente le risque de surdosage par rapport à la voie orale. Il en va de même pour l'apparition d'éventuels effets indésirables s'exprimant alors de manière plus virulente.

Enfin, dans le cas d'une administration par voie intraveineuse, l'injection peut être interrompue (par exemple en cas d'effets indésirables immédiats) alors que les autres voies d'administration représentent un acte définitif. Malgré cela, il existe toujours des risques techniques et locaux à l'injection (extravasation, piqûre d'une artère en IV, fibrose ou lésions nerveuses en IM).

C'est une voie qui nécessite une effraction des tissus cutanés donc elle engendrera une douleur à l'injection pour le patient et demandera une asepsie rigoureuse de la part du personnel

soignant. Il peut aussi exister un risque de blocage psychologique du patient vis-à-vis de l'injection ou à la simple vue de la seringue.

## B. Antinéoplasiques oraux [Annexe 4]

La voie orale est tout d'abord moins coûteuse à traitement égal car elle ne nécessite pas l'intervention de personnel et de matériel médical pour l'administration du médicament.

C'est la voie préférée des patients, une étude de référence de 1997 a montré que 89 % d'entre eux, atteints par un cancer incurable, préfèrent recevoir leur chimiothérapie sous forme orale qu'en IV. [15] Les préférences des patients ne sont dans ce cas pas corrélées avec leur âge, le type de cancer ou les précédentes chimiothérapies. Cependant, 70 % ne sont pas prêts à accepter une efficacité plus faible du traitement devant leur préférence et 39 % choisiront avant tout le traitement choisi par leur médecin. Cette étude est d'ailleurs confirmée quasiment dans les mêmes proportions par une autre datant de 2002 puisqu'ici 84 % des patients préfèrent la voie orale dans le traitement du cancer colorectal avancé. [16] Cette préférence s'explique par un schéma d'administration généralement simplifié et par un meilleur confort pour le patient qui n'aura pas à subir les désagréments et les risques de la voie injectable en évitant des injections douloureuses, une anxiété vis-à-vis de la seringue pour certains ou encore des possibles saignements, extravasations, infections ou thromboses car le capital veineux est préservé. Il aura aussi une meilleure autonomie du fait d'une plus grande flexibilité des horaires de prise et d'une absence des contraintes que peuvent imposer la venue de personnel médical pour l'administration du traitement.

Aussi, l'administration orale offre une exposition prolongée du médicament par rapport à une administration intraveineuse, ce qui peut améliorer l'activité de certains anticancéreux et une réduction de leur toxicité comme on peut le voir dans une étude de 2001 sur l'étoposide [17] où il est démontré que son administration par voie orale est la meilleure stratégie pour maintenir les concentrations efficaces de médicament pendant des durées prolongées. Une approche individuelle de l'adaptation de la posologie selon les paramètres pharmacocinétiques a donc été utilisée en voie orale avec succès pour permettre d'augmenter la dose d'étoposide pendant des durées prolongées sans en augmenter la toxicité.

Le problème majeur de la voie orale est le grand nombre de facteurs pouvant faire varier la concentration sanguine de la molécule. Ces facteurs peuvent tout d'abord être inhérents à la

molécule comme ses propriétés physico-chimiques, les facteurs contrôlant la dissolution (solubilité, surface et précipitation), sa stabilité dans le tractus gastro-intestinal (pH, possibilité de métabolisation) ou encore sa vitesse de passage à travers la paroi intestinale. [18] De même, des barrières biochimiques, comme la glycoprotéine P ou encore l'effet de premier passage hépatique sont impliqués dans la diminution de l'absorption et dans la métabolisation pré-systémique du médicament, ce qui conduira à diminuer la fraction de substance active dans la circulation sanguine générale. La biodisponibilité reste ainsi une des difficultés essentielles de la voie orale et de nombreux facteurs doivent donc être pris en compte pour la formulation du médicament.

Les interactions pharmacocinétiques entre les médicaments administrés par voie orale et les aliments sont aussi une difficulté dans la formulation de ces médicaments et d'autant plus avec les agents anticancéreux puisque la majorité d'entre eux sont toxiques, administrés à long terme et ont un faible index thérapeutique. La prise de nourriture, le type d'aliments ou encore le délai entre les repas peuvent donc impliquer des modifications surtout dans l'absorption et le métabolisme d'un médicament et engendrer des changements au niveau clinique. Selon les molécules, l'absorption sera retardée, diminuée ou même augmentée en fonction du repas [19].

Toujours au niveau pharmacocinétique, des modifications de concentration plasmatique d'une molécule administrée par voie orale peuvent être causées par l'absorption d'autres médicaments. Ces interactions médicamenteuses peuvent avoir lieu avec de très nombreux médicaments et avec tous les types de thérapeutique (phytothérapie, diététique...), le patient doit donc parler à ses différents interlocuteurs professionnels de santé de tout ce qu'il a pour habitude de prendre pendant une journée. Ces interactions peuvent avoir lieu et provoquer des changements lors de chacune des étapes de la pharmacocinétique : absorption (modification du pH gastrique, formation de complexe non résorbable, présence de médicaments séquestrant, présence de médicaments augmentant ou diminuant le temps de vidange gastrique et la motilité gastro-intestinale, présence de médicaments inhibiteur ou inducteur de la glycoprotéine P), distribution (compétition pour la fixation sur une protéine plasmatique), métabolisme (présence de médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P) et élimination (modification du débit sanguin de filtration glomérulaire, compétition ou blocage des transporteurs au niveau de la sécrétion tubulaire, modification du pH au niveau de la réabsorption tubulaire) [18]. Par ces interactions médicamenteuses possibles avec les traitements anticancéreux, l'efficacité clinique de ces derniers peut être modifiée voir même engendrer une toxicité du fait de leur index thérapeutique faible.

Aujourd'hui, nombre de ces paramètres sont pris en compte dans la formulation des médicaments et la biodisponibilité de ces traitements est devenue de plus en plus stable. Le reste

du travail est à effectuer tout d'abord par le médecin lors de l'instauration du traitement en informant et en mettant le patient en garde vis-à-vis de comportements contre-indiqués avec son traitement (auto-médication, facteurs de risque...). Puis dans un second temps le pharmacien doit conseiller le patient sur l'horaire de prise et le mode d'administration de ces traitements (aujourd'hui de plus en plus précis notamment pour ce type de médicaments) et l'informer des éventuelles interactions qu'il peut y avoir avec d'autres molécules de son traitement ou avec des traitements d'appoint et sur la façon de les éviter.

En outre, l'observance du patient est également une difficulté de la voie orale. Même si le patient est plus libre avec son traitement, les plans de prise sont aujourd'hui de plus en plus exigeants (en termes d'heure de prise, de façon de prendre le médicament et de chronologie par rapport au repas notamment) afin d'obtenir le meilleur effet thérapeutique pour le patient. Il faudra donc compter sur une totale adhésion du patient à son traitement pour ne pas avoir de résultats biaisés. Le traitement par voie orale ne pourra donc pas être indiqué pour tous les types de population (antécédents de non-compliance, patients ayant des pathologies liées à la mémoire...)

Enfin, bien que la voie orale reste un avantage en termes de coût à traitement égal, les nouveaux traitements anticancéreux qui apparaissent aujourd'hui, et notamment les thérapies ciblées qui sont très onéreuses, ne permettent cependant plus de faire de cet avantage une généralité.

## **C. Antinéoplasiques topiques [Annexe 5]**

### **1. Prescription**

En dehors des voies orale et injectable, seule la voie topique est utilisée. C'est une voie qui est encore rarement employée dans le domaine de la cancérologie et le plus souvent en seconde intention. C'est une voie locale, dont l'application doit se limiter au seul champ des lésions ayant besoin d'être traitées, à savoir différents types de cancers de la peau. Elle reste une bonne voie de substitution quand certains traitements notamment chirurgicaux ne peuvent pas être utilisés.

La voie topique peut nécessiter un opérateur, spécifiquement dans le cas de thérapie photodynamique. Ces traitements s'intègrent de la même manière que les autres molécules antinéoplasiques dans des protocoles spécifiques qui devront être rigoureusement suivis.

## 2. Avantages et inconvénients

La voie topique en chimiothérapie reste une voie économique, non-douloureuse et assez pratique. Les schémas d'administration sont simplifiés et favorisent une bonne observance du patient. Enfin, cela reste une voie d'administration très localisée, même si une part minime de la molécule atteint le compartiment sanguin, on évitera ainsi de faire passer au niveau systémique de grandes quantités de produits qui peuvent se limiter au périmètre des lésions.

En revanche, cette voie connaît une cinétique beaucoup plus variable que les autres voies d'administration. De nombreux facteurs influencent la pénétration cutanée de ces médicaments, pouvant amener à des variations d'absorption et de réponse clinique inter et intra-individuelles chez le patient. Ces variations s'expliquent par les propriétés physicochimiques du *stratum corneum*<sup>1</sup> au niveau du ou des sites d'application du produit (hydratation, température, pH, épaisseur, intégrité), par la pathologie cutanée, l'âge du patient ou encore le métabolisme cutané des médicaments. Du fait du conditionnement des médicaments, la dose de produit appliquée est également moins précise, il est difficile d'appliquer toujours la même quantité de produit de la même façon. Aussi, selon le procédé d'application ou encore la localisation de la pathologie, il peut arriver que le patient ait besoin d'un opérateur pour l'application du médicament (dermatologue pour thérapie photodynamique, IDE pour application et occlusion à un endroit difficile d'accès), engendrant des contraintes pour le patient. Enfin, la personne appliquant le produit (patient ou autre), devra respecter des règles strictes d'asepsie et de protection (gants, lunettes, pas d'exposition au soleil) pour effectuer le geste technique d'administration du produit, ce dernier n'étant pas destiné à être appliqué sur une peau saine.

---

<sup>1</sup> Couche cornée

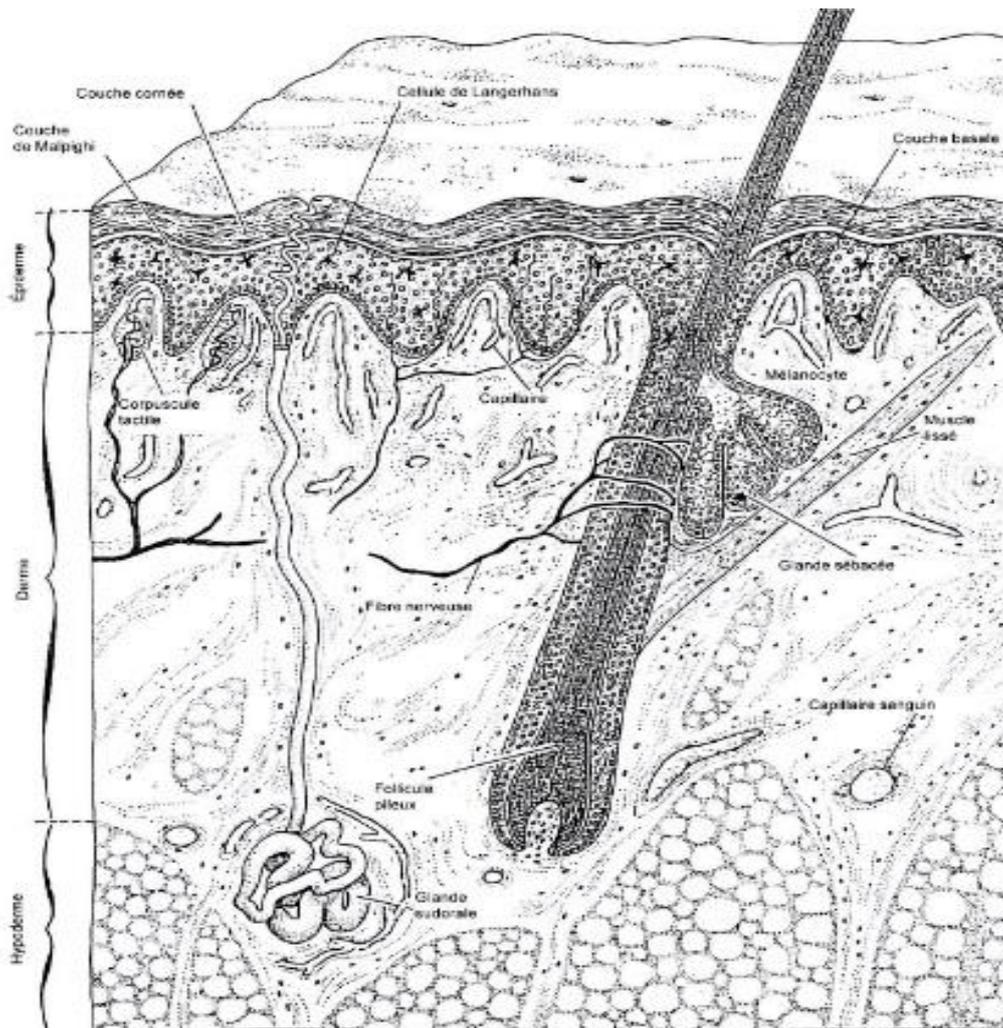
## Seconde partie

### Rappels physiologiques

#### I. Structure et physiologie cutanée

La peau est l'organe le plus étendu de l'organisme, recouvrant la totalité de l'organisme. Elle n'est toutefois pas qu'une simple enveloppe et exerce de nombreuses fonctions : fonction de protection, de thermorégulation, d'échanges, fonctions sensorielles et fonctions métaboliques. Elle maintient donc un certain nombre de paramètres de l'organisme, et en conséquence, est capable de manifester par des symptômes cutanés, des dérèglements internes du corps humain.

#### A. Histologie cutanée [20]



[Figure 1] Ultrastructure de la peau [20]

Au niveau de sa structure générale, la peau est donc composée de 3 tissus superposés : le plus externe est l'épiderme, il est suivi par le tissu intermédiaire qui est le derme puis par le tissu sous-cutané (le plus profond) qui est l'hypoderme.

## 1. L'épiderme

C'est la couche la plus superficielle de la peau, elle se constitue d'un épithélium stratifié pavimenteux kératinisé. Elle est dépourvue de vaisseaux sanguins. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation, elle est constituée de 5 couches cellulaires dans les parties les plus épaisses de la peau (au niveau palmo-plantaire) et de 4 couches dans les parties les plus fines (au niveau des paupières). On distingue, de la profondeur vers la surface :

- la couche basale ou couche germinative qui est au contact de la jonction dermo-épidermique.
- la couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi.
- la couche granuleuse.
- la couche claire (n'existant qu'au niveau de la peau épaisse).
- la couche cornée.

Cette répartition en couches superposées explique le caractère stratifié de l'épiderme, ce qui lui confère ses propriétés principales de barrière imperméable à l'eau et de protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Ces couches cellulaires possèdent, quant à elles, 4 types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

Les kératinocytes, cellules les plus nombreuses de l'épiderme (80 %), naissent au niveau de la couche basale et migrent vers la surface de la peau en se différenciant. Ils ont pour caractéristique majeure leur capacité à se différencier en fabriquant de la kératine, protéine fibreuse insoluble dans l'eau qui donne aux kératinocytes, et donc à l'épiderme, sa fonction de protection.

Les mélanocytes synthétisent un pigment, la mélanine, sous forme de granules appelés mélanosomes. Ce pigment absorbe les rayons ultraviolets du soleil et protège ainsi les cellules dont l'ADN est photosensible. Il existe deux types de mélanine : la phæmélanine et l'eumélanine, leurs quantités dans la peau déterminent la pigmentation naturelle d'un individu. Les mélanocytes sont situés sur la lame basale de l'épiderme ainsi que dans les follicules pileux (papille, infundibulum).

Les cellules de Langerhans appartiennent au système immunitaire et ont pour rôle de défendre l'organisme contre les agressions externes, qu'elles soient physiques, chimiques ou biologiques, ce qui est rendu possible par leur présence à l'interface avec le milieu extérieur. Elles sont situées dans la couche basale et épineuse de l'épiderme, mais couvrent la totalité de la surface épidermique en formant un réseau grâce à leurs dendrites. Leur nombre augmente donc au cours de désordres cutanés d'origine immunitaire. Ce sont des cellules mobiles dont le rôle est d'aller présenter les antigènes aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques.

Enfin, les cellules de Merkel, les plus minoritaires en nombre de l'épiderme, d'origine nerveuse, jouent un rôle de mécanorécepteurs et sont impliquées dans la fonction du tact. Ce sont des cellules neuro-endocrines produisant des neuromédiateurs dont le rôle reste à préciser. Elles sont localisées dans la couche basale de l'épiderme avec une distribution corporelle irrégulière. On peut aussi les situer dans la gaine des follicules pileux, près de la racine, et peuvent se disperser ou se regrouper en amas appelés alors corpuscules ou disques de Merkel. Elles sont également associées aux terminaisons nerveuses.

## **2. Le derme et la jonction dermo-épidermique**

Le derme est un tissu conjonctif fibreux, élastique, beaucoup plus épais que l'épiderme. Il est dense et forme le support solide de la peau. Il est constitué en majorité par des fibroblastes qui sécrètent cette matrice extracellulaire. Il est constitué de deux zones bien distinctes : le derme papillaire en surface ainsi que le derme réticulaire qui est la couche profonde du derme.

Le derme papillaire est formé par les papilles dermiques et le tissu immédiatement sous-jacent. Il est assez lâche, très vascularisé et riche en fibres de collagène et en fibres élastiques. C'est dans cette partie du derme que s'effectuent les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme. Le derme réticulaire constitue, quant à lui, la majeure partie du derme. Il contient de grosses fibres de collagène disposées en faisceaux ainsi que des vaisseaux sanguins reliant les plexus sous-papillaires aux plexus cutanés situés à la jonction dermo-hypodermique.

Le derme renferme donc le système vasculaire de la peau et joue en conséquence des rôles de thermorégulation, de soutien et de nutrition importants. Il contient de même des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels dans le derme papillaire. Il comporte également des cellules intervenant de façon active dans la surveillance immunitaire et dans les mécanismes de défense non spécifiques contre les micro-organismes pathogènes. Le processus de réparation est ainsi une

des fonctions essentielles des tissus conjonctifs. Enfin, le derme est le site d'implantation des annexes cutanées.

La jonction dermo-épidermique est la zone d'adhérence centrée autour de la lame basale (ou membrane basale) reliant le derme et l'épiderme. Cette zone est élaborée par les kératinocytes basaux et les fibroblastes dermiques. Elle constitue une surface d'échange importante entre ces deux tissus.

Elle est formée de trois zones distinctes, qui sont de la plus superficielle à la plus profonde : la *lamina lucida*, la *lamina densa* et la *sub-lamina*.

Elle joue un rôle dans la polarité de l'épiderme et dans la régulation de la migration cellulaire grâce à la matrice d'ancrage qu'elle offre pour les cellules de la couche basale de l'épiderme. Cette membrane basale a notamment un rôle de contrôle de l'invasion cellulaire et de protection dans le processus inflammatoire en permettant aux lymphocytes et autres intervenants du système immunitaire de migrer des vaisseaux sanguins jusqu'au site lésé. Elle remplit également des fonctions de régulation et de nutrition grâce à la diffusion contrôlée des nutriments provenant des vaisseaux sanguins présents dans le derme jusqu'aux kératinocytes de l'épiderme. Elle permet enfin l'apport d'informations extérieures grâce à ses nombreux récepteurs.

### 3. L'hypoderme

L'hypoderme se compose d'une couche de graisse de réserve, le tissu adipeux blanc sous-cutané, rattachée à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagène et de fibres élastiques. Il existe des différences fonctionnelles et métaboliques selon la localisation du tissu adipeux dans le corps, expliquant son épaisseur variable.

Ces cellules du tissu adipeux blanc peuvent être distinguées en deux populations : les adipocytes<sup>2</sup> matures et la fraction dite stroma-vasculaire contenant plusieurs types cellulaires tels que cellules progénitrices, préadipocytes, cellules endothéliales, fibroblastes ainsi que des cellules d'origine hématopoïétique (notamment lymphocytes et macrophages).

Ce tissu adipeux possède également de très nombreuses fonctions de différentes natures : métaboliques, protectrices, sécrétoires d'adipokines ainsi que productrices d'hormones stéroïdes.

---

<sup>2</sup> Cellules graisseuses

#### 4. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées (sudoripares et sébacées) et les phanères (follicules pileux et ongles). Elles sont toutes d'origine épidermique, mais situées dans le derme et l'hypoderme, ce qui constitue une source importante de cellules profondément ancrées dans la peau capables de régénérer l'épiderme si besoin.

Tout d'abord, les glandes sudoripares (ou sudorales) sont des glandes exocrines tubuleuses simples qui se composent de deux types : les glandes eccrines se répartissant sur tout le corps et responsables de la plus grande partie de la sécrétion sudorale, et les glandes apocrines situées seulement dans certaines zones du corps sécrétant une sueur plus visqueuse, laiteuse et riche en substances organiques.

Les glandes eccrines sont décrites avec une extrémité inférieure comprenant une partie pelotonnée située dans le derme profond ou même à la limite derme-hypoderme. Cela correspond à la partie sécrétoire qui se continue par le canal excréteur relié à la portion sécrétrice par une petite dilatation, l'ampoule de Lœwenthal. Ensuite, on trouve le conduit sudorifère qui se termine au niveau d'une crête épidermique interpapillaire et s'ouvre à la surface de la peau par un pore bordé de kératine. Ces glandes sont entourées d'un réseau de fibres nerveuses amyéliniques, de capillaires et de fibres élastiques, excepté dans leur partie terminale hélicoïdale. Leur rôle essentiel est la sudation thermique, c'est-à-dire qu'elles vont refroidir l'organisme par différents mécanismes.

Les glandes apocrines sont quant à elles localisées autour de l'oreille, sous l'œil, sous les aisselles, autour de l'aréole, du nombril et dans les régions génitales. Elles se situent dans le derme profond et leur structure est semblable à celle des glandes eccrines, cependant leur conduit sécrétoire est plus large et débouche dans un follicule pilo-sébacé ou dans le voisinage de celui-ci. Elles ont un rôle physiologique pratiquement inconnu, les études étant gênées par la présence de glandes eccrines à proximité, beaucoup plus réactives et dont la sécrétion est plus abondante.

Les glandes sébacées sont situées sur toute la surface du corps, sauf au niveau des paumes et de la plante des pieds. Ces glandes sont à l'origine de la sécrétion de sébum (ou séborrhée) et elles ont aussi pour rôle de contrôler cette sécrétion. Elles se situent dans le derme moyen et sont vascularisées mais non-innervées. La glande sébacée se place dans l'angle formé par le follicule pileux et l'épiderme et se jette dans le canal pileux par le canal sébacé. Ce sont des glandes acineuses en grappe qui se composent de nombreuses couches cellulaires. On distingue des

cellules indifférenciées se divisant activement, situées vers la périphérie de la glande formant la couche germinative ainsi que des cellules différenciées ou sébocytes, situées au centre et ne se divisant plus.

Le follicule pileux est une annexe cutanée appartenant aux phanères. Il correspond à la cavité dans laquelle le poil prend sa naissance et a pour rôle de former le poil grâce à l'assemblage de cellules qu'il produit. On le confond généralement avec le follicule pilo-sébacé qui est l'unité anatomique et fonctionnelle comprenant le poil (ou tige pileuse), le muscle arrecteur du poil, la glande sébacée et la glande apocrine.

Le follicule pileux est incliné dans la peau et est entouré d'un riche réseau vasculaire et nerveux. De la structure des follicules pileux dépend le type de poils produits, les poils ne sont ainsi pas tous identiques sur toute la surface corporelle. On observe cependant pour chacun d'eux :

- la papille dermique, très vascularisée et innervée. Elle est issue du derme et assure la nutrition du poil ;
- la matrice pileuse, zone de division active se situant dans la partie inférieure du bulbe pileux. Elle se compose d'une couche profonde (ou germinative) où se trouvent les cellules (kératinocytes qui se multiplient), d'une zone où les programmes de différenciation sont activés et conduisent à la formation de différents types cellulaires qui donneront les cellules du poil et de ses gaines, et enfin d'une zone où se trouvent des mélanocytes en multiplication associés aux cellules matricielles (zone pigmentée où les cellules des poils et des cheveux se chargent en pigment) ;
- une zone kératogène dans la partie supérieure du bulbe pileux, où les cellules des poils et des cheveux se kératinisent ;
- la gaine épithéliale interne, engendrée par la partie externe de la matrice pileuse. Elle s'individualise, accompagne le poil dans sa croissance jusqu'au point d'abouchement du canal sébacé et est formée de trois couches cellulaires concentriques kératinisées : la couche de Henlé qui est monocellulaire et adhérente aux cellules de la gaine épithéliale externe, la couche de Huxley qui est mono ou bi-cellulaire et enfin l'épidermicule qui est une couche de cellules aplaties s'imbriquant les unes avec les autres, permettant de guider la croissance de la tige pileuse et de maintenir un gradient de concentration de facteurs morphogènes dans le bulbe pileux ;

- la couche compagnon qui a encore un rôle mal connu. ;
- la gaine épithéliale externe qui forme l'enveloppe extérieure du follicule. Ses cellules diffèrent des kératinocytes car elles sont riches en glycogène. Elle se compose de deux couches de cellules aplaties dans la région bulbaire et devient pluristratifiée dans la région supérieure. Elle contient dans la région du bulbe les cellules souches à partir desquelles le follicule sera cycliquement régénéré, mais ne participe pas à la formation du poil ;
- la membrane vitrée, épaisse membrane tapissant la gaine épithéliale, afin de séparer cette dernière de la gaine de tissu conjonctif ;
- la gaine de tissu conjonctif, maintenant le follicule pileux, richement vascularisée et innervée. Elle se prolonge à la base du follicule par la papille dermique ;
- la tige pileuse, qui est située, pour sa portion la plus superficielle dans le canal pileux formé par la gaine épithéliale externe. Elle baigne en revanche dans un milieu complexe au niveau de l'infundibulum pileux qui est la partie superficielle comprise entre l'orifice du follicule pileux et l'abouchement de la glande sébacée. La tige pileuse contribue à drainer ce milieu complexe vers l'extérieur.

Enfin, dernière annexe cutanée, l'ongle est un phanère de consistance dure et flexible, et d'aspect lisse et translucide. C'est une structure kératinisée, située sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. Il est composé de plusieurs parties que nous verrons plus en détails par la suite [cf. **Physiologie et fonctions expliquées en 2<sup>ème</sup> partie, III.**].

## **B. Fonctions et propriétés de la peau [20]**

Le tissu cutané possède des propriétés et remplit des fonctions essentielles pour l'être humain et les effets indésirables étudiés peuvent dégrader une ou plusieurs de ces propriétés et fonctions sur tout ou partie de la surface de la peau, pouvant engendrer des difficultés dans la vie quotidienne du patient.

En premier lieu, la fonction majeure de la peau est la protection contre les agressions extérieures. Ses propriétés mécaniques de résistance, d'élasticité et de souplesse lui confèrent une

imperméabilité de sa couche cornée et de son film hydrolipidique contre les agressions chimiques et une protection contre les agressions physiques. Cette fonction de protection est également exercée par la production de protéines antimicrobiennes (défensines) et par l'activité du système immunitaire contre les agressions infectieuses ainsi que par le fonctionnement du système mélanocytaire et la présence de la couche cornée contre les rayons solaires et la chaleur.

La peau possède également une fonction d'élimination avec la production de sueur mais aussi d'échanges car elle est d'une part le lieu d'échanges thermiques qui jouent un rôle important dans la thermorégulation, et d'autre part le lieu d'entrée et de sortie d'eau et d'absorption de molécules extérieures grâce à sa propriété hygroscopique et à sa perméabilité.

La fonction sensorielle est de même une fonction importante exercée par la peau et intervient dans la défense et l'adaptation à l'environnement. C'est grâce aux terminaisons nerveuses se situant au sein de la peau et qui captent l'information que le froid, la chaleur, le prurit, le toucher ou encore la douleur peuvent être ressentis.

La peau possède en outre des fonctions métaboliques. La vitamine D, vitamine antirachitique, est en effet synthétisée dans une partie profonde de l'épiderme tandis que l'hypoderme, constitué par le tissu adipeux, est un réservoir d'énergie et d'hormones pour l'organisme.

Enfin, la peau possède de nombreuses propriétés de régulation des substances assurant le maintien de son intégrité, ce qui lui permet de toujours conserver et sauvegarder les rôles et fonctions décrits précédemment. Cette intégrité est maintenue par différents systèmes tels que la régulation hydrique, les renouvellements et synthèses fréquents de l'épiderme et du cycle pileux ainsi que l'autoréparation avec la réparation de l'ADN ou la cicatrisation des plaies.

## **C. Sémiologie dermatologique [21]**

### **1. Lésions élémentaires dermatologiques**

Un vocabulaire spécifique dermatologique est employé pour décrire les différentes lésions qui peuvent caractériser les effets indésirables étudiés, il est important de le connaître.

On définira donc ici les lésions élémentaires dermatologiques selon une classification descriptive.

### **a. Lésions visibles, mais non palpables**

Les macules (ou taches) : lésions primitives seulement visibles. Elles correspondent à des taches dyschromiques sans relief. Elles peuvent être colorées (macules rouges et macules pigmentées) ou décolorées (hypochromies et achromies).

L'érythème : macule rouge s'effaçant à la vitropression.

Les macules vasculaires : macules rouges s'effaçant en partie à la vitropression.

Le purpura : macule rouge ne s'effaçant pas à la vitropression.

### **b. Lésions palpables**

- Lésions à contenu solide :

Les papules : lésions primitives réalisant des élevures saillantes dont le relief superficiel est bien perçu à la palpation, non indurées, solides (sans liquide), bien circonscrites et de petites dimensions (diamètre inférieur à 1 cm). Elles sont dermiques ou épidermiques et peuvent être rondes, ovalaires, polygonales et/ou ombiliquées.

Les plaques : papules plus grandes. Elles résultent de la confluence de petites papules ou se constituent d'emblée.

Les nodules : lésions primitives surtout palpables dues à une atteinte inflammatoire ou tumorale primitive du derme réticulaire et/ou de l'hypoderme. Elles forment des élevures plus ou moins saillantes, arrondies ou ovalaires, de grandes tailles (supérieure à 1 cm), solides, fermes et infiltrées à la palpation. Leur couleur est généralement peu prononcée, parfois rouge vif, voire purpurique. La nodosité est un nodule de petite taille (0,5 cm à 1 cm), la nouure est un nodule de grande taille (plusieurs cm), étalé et peu saillant, douloureux, d'évolution aiguë tandis que la gomme est un nodule qui évolue progressivement vers le ramollissement et l'ulcération.

Les végétations : lésions primitives dues à une prolifération anormale, exophytique de l'épiderme. Très superficielles, elles forment une surélévation de plusieurs mm au moins. Leur teinte est très variable, rouge ou de la couleur de la peau normale. Leur surface est très irrégulière et mamelonnée, généralement d'aspect charnu et fragile. Leur localisation est ubiquitaire, mais elles sont plus fréquentes sur les muqueuses ou autour des orifices naturels.

- Lésions à contenu liquide :

Les vésicules : lésions primitives dues à des altérations épidermiques localisées. Ce sont des lésions en relief, translucides, de petite taille (1 à 2 mm de diamètre), contenant une sérosité

claire, situées en peau saine ou érythémateuse. Elles peuvent être hémisphériques, coniques (acuminées), ou présenter une dépression centrale (ombiliquées).

Les bulles : lésions primitives visibles et palpables réalisant des lésions en relief, de grande taille (5 mm à plusieurs cm) contenant un liquide clair, jaunâtre, ou hémorragique, s'écoulant après rupture. Elles peuvent siéger en peau saine ou érythémateuse, mais aussi sur les muqueuses externes (buccale, conjonctivale, nasale, ano-génitale).

Les pustules : lésions primitives dues à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme ou les follicules pilo-sébacés. Ce sont des lésions en relief ou plus rarement planes, de taille variable, de couleur blanche ou jaunâtre, contenant une sérosité louche ou du pus franc.

### **c. Altérations de la surface**

L'érosion (ou exulcération) : perte de substance superficielle à fond plat, bien limitée, guérissant sans séquelle cicatricielle. Elle intéresse l'épiderme et le sommet des papilles dermiques. Le fond est humide et suintant, ou recouvert d'une croûte secondaire.

L'ulcération : perte de substance plus profonde, atteignant le derme, voire l'hypoderme, à bords plus ou moins réguliers. Sa surface peut être rouge, jaunâtre (fond fibrineux), croûteuse ou noire (fond nécrosé).

La fissure : érosion ou ulcération linéaire, siégeant préférentiellement dans un pli, ou aux paumes et aux plantes. Une fissure superficielle des plis est une rhagade. Une fissure des commissures labiales est une perlèche.

Les squames : lésions visibles spontanément ou après grattage doux à la curette, et palpables. Elles sont souvent primitives et fréquemment associées à d'autres lésions élémentaires primitives. Les squames sont constituées de pellicules ou de lamelles cornées qui se détachent plus ou moins facilement de la peau.

La kératose (ou hyperkératose) : épaissement corné plus large qu'épais. C'est une lésion primitive visible et palpable réalisant des lésions sèches, dures et rugueuses bien circonscrites ou au contraire diffuses, de tailles variables, très adhérentes.

La corne : kératose plus haute que large.

Les croûtes : lésions visibles, secondaires à la coagulation d'un exsudat séreux, hémorragique ou purulent, correspondant à un stade évolutif de lésions élémentaires primitives différentes (bulles, vésicules, pustules).

La nécrose : phénomène de mort d'un fragment de la peau qui prend un aspect noir et dur.

La gangrène : nécrose tissulaire noirâtre d'origine vasculaire ou infectieuse, s'ulcérant secondairement.

L'atrophie : lésion visible et palpable liée à l'amincissement de la peau par diminution ou disparition de tout ou partie de ses constituants. Elle peut être épidermique, dermique, hypodermique, ou toucher plusieurs compartiments cutanés. C'est une lésion en cupule déprimée plus ou moins profonde, lisse et nacré dont la surface se ride à la pression tangentielle. Elle peut au contraire apparaître en relief par hernie des éléments sous-jacents.

#### **d. Modification de la consistance de la peau**

La sclérose : lésion visible et surtout palpable caractérisée par un épaissement et une perte de l'élasticité cutanée par condensation des éléments constitutifs du derme. La peau est dure et a perdu sa souplesse.

L'atrophie : Cf. 2<sup>ème</sup> partie. I. C. 1. c.

L'œdème : gonflement dû à l'accumulation de liquide dans le milieu interstitiel.

#### **e. Lésions intriquées**

Ce sont toutes les associations de deux ou plusieurs des signes précédents.

### **2. Termes dermatologiques généraux.**

La dermatose : terme désignant toutes les affections de la peau en général.

La dermatite (ou dermite) : dermatose caractérisée par une inflammation cutanée.

L'exanthème : rougeur cutanée aiguë se développant sur le corps.

L'énanthème : éruption cutanée rouge de la muqueuse buccale.

## **II. Structure et physiologie des muqueuses [22]**

### **1. Généralités**

La muqueuse (ou membrane muqueuse) est la bordure humide du tractus alimentaire, des voies respiratoires, des voies génito-urinaires et de la conjonctive. La surface de

cette membrane est tapissée de cellules épithéliales dont certaines produisent une sécrétion appelée mucus, liquide visqueux et adhérent. En s'accumulant dans la cellule productrice, le mucus distend la cellule, qui finalement éclate, libérant le mucus sur la surface libre. Pendant que la cellule se remplit de mucus, elle prend l'aspect d'une coupe ou d'un flacon, d'où son appellation de cellule caliciforme. Les organes bordés par une muqueuse ont une surface humide, glissante. Le mucus protège la membrane bordante de l'assèchement, et des agressions mécaniques et chimiques. Dans les voies respiratoires, il piège par exemple les particules étrangères inhalées, les empêchant d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

## 2. Muqueuse digestive

Cette muqueuse comporte trois couches tissulaires :

- la membrane muqueuse, formée principalement par un épithélium cylindrique qui est la couche la plus interne ; elle a trois principales fonctions : absorption, protection et sécrétion. Cet épithélium de revêtement repose toujours sur une lame basale (constituée de tissu conjonctif dense) qui le sépare de la couche suivante.
- La *lamina propria* ou chorion, faite d'un tissu conjonctif lâche qui soutient les vaisseaux sanguins nourrissant la couche épithéliale interne, et d'une quantité variable de tissu lymphoïde ayant une fonction de protection. Elle est également innervée.
- La *muscularis mucosae*, mince couche externe de muscle lisse encore appelée musculaire muqueuse.

Cette muqueuse digestive repose habituellement sur une sous-muqueuse reposant elle-même sur une couche musculaire. La sous-muqueuse consiste en un tissu conjonctif lâche associé à des fibres élastiques. Des plexus de vaisseaux sanguins et de nerfs, des vaisseaux lymphatiques et une quantité variable de tissu lymphoïde sont situés dans cette couche. Les vaisseaux sanguins sont des artérioles, des veinules et des capillaires.

Dans les parties du tractus sujettes à une grande usure naturelle ou à des lésions mécaniques, la muqueuse consiste en un épithélium pavimenteux stratifié avec des glandes à mucus juste au-dessous de la surface. Dans les régions où les aliments sont déjà mous et humides et où la sécrétion de sucs digestifs ainsi que l'absorption se produisent, la muqueuse est faite de

cellules épithéliales cylindriques entremêlées de cellules caliciformes sécrétant du mucus. Le mucus lubrifie les parois du tractus et les protège des enzymes digestives. Au-dessous de la surface des régions bordées par un épithélium cylindrique, il y a des groupements de cellules spécialisées, ou glandes, qui déversent leur sécrétion dans la lumière du tractus. Les sécrétions comprennent : la salive (venant des glandes salivaires), le suc gastrique (des glandes gastriques), le suc intestinal (des glandes intestinales), le suc pancréatique (du pancréas) et la bile (du foie).

De manière plus précise, la muqueuse est donc faite d'un épithélium pavimenteux stratifié (malpighien), en continuité de la bouche au tiers proximal de l'œsophage en passant par le pharynx (excepté le nasopharynx). Le tiers distal de l'œsophage est un épithélium cylindrique alors que le tiers moyen est un mélange des deux. Au niveau buccal, cet épithélium malpighien est peu ou pas kératinisé, avec ou sans interposition d'une sous-muqueuse entre la muqueuse et le muscle ou l'os sous-jacent selon la zone. On y distingue trois types de muqueuse selon l'emplacement : la muqueuse bordante, la muqueuse masticatoire et la muqueuse spécialisée. Au niveau du pharynx et de l'œsophage, l'épithélium est aussi non-kératinisé, le chorion possède plutôt un tissu conjonctif dense et dépourvu de glandes, tandis que la musculaire muqueuse est discontinue. Ce type de revêtement de la muqueuse confère donc davantage à ces structures un rôle de protection.

Au niveau gastrique, la muqueuse bordante présente des plis longitudinaux qui disparaissent quand l'estomac est plein, sa surface prenant alors un aspect lisse et velouté. Elle est tapissée d'un épithélium de revêtement cylindrique qui s'étend sur toute la surface de l'estomac et à l'intérieur des cryptes. L'estomac a principalement une fonction de sécrétion. De nombreuses glandes gastriques sont ainsi situées sous la surface, dans la membrane muqueuse et sont constituées de plusieurs types de cellules spécialisées sécrétant le suc gastrique dans l'estomac. Selon leur emplacement dans l'organe et en fonction du type de glande, on peut distinguer trois variétés de muqueuse dans l'estomac : la muqueuse cardiaque, la muqueuse fundique et la muqueuse pylorique.

La surface de la muqueuse de l'intestin grêle est grandement accrue par la présence de replis circulaires permanents, les villosités et les microvillosités. Les plis circulaires permanents ne disparaissent pas quand l'organe est distendu, ils favorisent le brassage du chyme lorsqu'il passe à leur niveau. Les villosités sont de petites projections en forme de doigt de la muqueuse à l'intérieur de la muqueuse intestinale, d'environ 0,5 à 1 mm de long. Leurs parois sont faites de cellules épithéliales cylindriques appelées entérocytes, avec de minuscules microvillosités sur leur bord libre. Des cellules caliciformes sécrétant le mucus sont dispersées entre les entérocytes. La

propriété principale de l'intestin grêle est donc l'absorption. Les glandes intestinales sont, quant à elles, des glandes tubulaires à tube unique situées entre les villosités.

En ce qui concerne le côlon, sa muqueuse est tapissée d'un épithélium de revêtement cylindrique simple avec deux types de cellules. On a ainsi une réduction du nombre d'entérocytes et une augmentation progressive du nombre de cellules caliciformes qui auront une fonction de lubrification et donc de protection. Ces dernières manquent en revanche au-delà de la jonction du rectum et du canal anal. La membrane bordant le canal anal est un épithélium pavimenteux stratifié, en continuité avec la muqueuse bordant le rectum au-dessus, et qui fusionne avec la peau au-delà du sphincter anal externe. Dans la partie haute du canal, la muqueuse forme alors 6 à 10 plis verticaux, les colonnes anales. On trouve enfin des glandes intestinales profondes permettant l'absorption des liquides.

### 3. Muqueuse respiratoire

La muqueuse respiratoire est présente depuis les fosses nasales jusqu'aux bronchioles terminales intra-pulmonaires. On retrouve là aussi un épithélium de revêtement séparé du chorion par la lame basale, le chorion possédant la même composition que dans le tractus digestif avec une innervation, une vascularisation et la présence d'un tissu lymphoïde qui a une fonction de protection en produisant des anticorps. Le tout va en revanche reposer le plus souvent sur une armature ostéo-cartilagineuse.

Au niveau nasal, la muqueuse de la cavité est bordée par un épithélium pseudo-stratifié cylindrique cilié très vascularisé, qui contient des cellules caliciformes à mucus. Cet épithélium s'unit à la peau au niveau des narines et il s'étend en arrière dans la partie nasale du pharynx. On observe aussi à cet endroit la muqueuse olfactive et la muqueuse vestibulaire, respectivement situées au niveau du toit des fosses nasales et à la partie antérieure des fosses nasales sous les ailes du nez. La muqueuse olfactive est recouverte d'un épithélium pseudo-stratifié cilié à trois types cellulaires (olfactif, de soutien et basal) avec un chorion possédant des glandes à sécrétion séreuse traversé notamment par les filets du nerf olfactif. La muqueuse vestibulaire se situe à une position intermédiaire entre l'épithélium cutané du nez et l'épithélium de la muqueuse respiratoire, elle est donc recouverte d'un épithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé, ou épithélium épidermoïde. Son chorion correspond au derme papillaire, superficiel et lâche, sans les annexes cutanées à part le follicule pileux qui va être à l'origine des vibrisses. Le mucus au niveau nasal a principalement un rôle de filtration, de nettoyage et d'humidification. La couche muqueuse, grâce

à sa vascularisation, a quant à elle, un rôle de réchauffement. Enfin, le chorion de cette muqueuse nasale comprend de très nombreuses glandes exocrines tubulo-acineuses (davantage que les cellules caliciformes) telles que les glandes séreuses, les glandes muqueuses (sécrétant la majeure partie du mucus) ainsi que des glandes séro-muqueuses.

Au niveau du pharynx, on a pu voir précédemment que l'épithélium de revêtement varie selon la région. Après le nasopharynx, où l'épithélium est en continuité avec celui de la muqueuse nasale, c'est un épithélium pavimenteux stratifié résistant en continuité avec celui de la bouche, qui recouvre l'oropharynx et le laryngopharynx. Cette muqueuse repose sur une armature musculo-membraneuse et protège notamment les tissus sous-jacents de l'action abrasive des aliments qui passent à travers avant d'être avalés. Elle possède également des fonctions de réchauffement et d'humidification de l'air ainsi qu'un rôle dans le goût grâce à des terminaisons nerveuses gustatives.

L'épithélium de revêtement de la muqueuse du larynx diffère également selon la partie où elle est située. Ainsi, la muqueuse est recouverte d'un épithélium pavimenteux stratifié au niveau de l'épiglotte et de la partie supérieure du cartilage thyroïde alors que c'est un épithélium cylindrique cilié qui tapisse la partie inférieure du cartilage thyroïde, des cartilages aryénoïdes et du cartilage cricoïde. La muqueuse, reposant sur une structure fibro-musculo-cartilagineuse, a ici aussi principalement des rôles d'humidification, de filtrage et de réchauffement de l'air inspiré.

La muqueuse de la trachée est également bordée par un épithélium cylindrique cilié contenant des cellules caliciformes sécrétant du mucus. La muqueuse ciliée et le battement régulier et synchronisé de ses cils vont propulser le mucus et les particules étrangères qui y adhèrent vers le larynx, où ils seront déglutis ou expectorés. En outre, même si l'air est saturé en vapeur d'eau à la température corporelle dans la trachée, le travail d'humidification et de réchauffement de l'air par la muqueuse se poursuit tout de même à cet endroit.

Enfin, les bronches sont constituées des mêmes tissus que la trachée, elles sont donc tapissées d'un épithélium cylindrique cilié qui va, par la suite, se transformer progressivement en épithélium cuboïdal non cilié, présent dans les bronchioles distales. Les fonctions d'humidification et de réchauffement de l'air ainsi que d'enlèvement des particules vont également se poursuivre dans les bronches et bronchioles.

#### 4. Muqueuse génito-urinaire

Au niveau urinaire tout d'abord, la couche interne des uretères est formée par une muqueuse bordée par un épithélium transitionnel ou épithélium pseudostratifié polymorphe, reposant sur un chorion. C'est un urothélium, constitué de trois couches de cellules en contact avec la lame basale, qui va autoriser des changements de forme et qui constitue une barrière contre la réabsorption de l'urine. Le chorion est ici aussi fait d'un tissu conjonctif riche en fibres élastiques et en fibres nerveuses, en vaisseaux sanguins et en vaisseaux lymphatiques. Il est enfin dépourvu de glandes.

La muqueuse de la vessie, en continuité avec celle des uretères, est également bordée par un épithélium transitionnel qui est toutefois un peu plus épais (6 à 8 couches de cellules). Lorsque la vessie est vide, la muqueuse forme des plis grâce aux nombreuses fibres élastiques du chorion, qui disparaissent progressivement lorsque la vessie se remplit. Par la suite, la muqueuse garde sa continuité jusqu'en haut de l'urètre, puis l'épithélium de revêtement devient un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec la peau de la vulve chez la femme où elle a un rôle uniquement urinaire.

Au niveau génital, chez la femme, la muqueuse utérine correspond à la muqueuse endométriale<sup>3</sup> (paroi intérieure de l'utérus) qui repose sur une épaisse couche de muscles, le myomètre. Cette muqueuse est tapissée d'un épithélium cylindrique contenant un grand nombre de glandes tubulaires sécrétant du mucus. Il est fonctionnellement divisé en deux couches : la couche fonctionnelle supérieure qui s'épaissit, devient plus riche en vaisseaux sanguins dans la première moitié du cycle menstruel et desquame pendant les menstruations si l'ovule ne s'implante pas, ainsi que la couche basale située contre le myomètre à partir de laquelle la couche fonctionnelle va être régénérée à chaque cycle. Les deux tiers supérieurs du canal cervical sont bordés par cette membrane muqueuse. Néanmoins, plus bas, la muqueuse du col se modifie, devenant un épithélium pavimenteux stratifié, en continuité avec celui bordant le vagin lui-même. Ce dernier ne porte pas de glandes sécrétoires et reste humide grâce aux sécrétions du col utérin.

Chez l'homme, la muqueuse urétrale a un rôle urinaire mais aussi génital. La paroi de la muqueuse est en continuité avec celle de la vessie à l'attaque de l'urètre prostatique avec le même urothélium, qui se poursuit dans cette même partie par un épithélium prismatique pseudo-stratifié une fois le *veru montanum* passé. L'épithélium repose toujours sur une lame basale le séparant du chorion qui se continue avec le stroma prostatique. Cet épithélium devient par la suite un

---

<sup>3</sup> Ou endomètre.

épithélium prismatique stratifié dans l'urètre membraneux et se continue dans l'urètre spongieux (ou pénien) où il devient pavimenteux stratifié non-kératinisé. On note enfin la présence de quelques glandes muqueuses intra-épithéliales puis de quelques glandes muqueuses péri ou extra-épithéliales qui vont déverser du mucus dans cet urètre pénien.

## 5. Muqueuse conjonctivale

La conjonctive est une muqueuse bordant la surface intérieure des paupières ainsi que la face antérieure du globe oculaire. La conjonctive est composée d'un épithélium et d'un chorion sous-jacent (*substantia propria*). Au niveau palpébral, elle consiste en un épithélium cylindrique stratifié non-kératinisé très vascularisé alors que la conjonctive bulbaire est avasculaire. L'épithélium conjonctival est également composé par de nombreux lymphocytes (notamment les lymphocytes T), ainsi que par de possibles mélanocytes, cellules de Langerhans ou encore des polynucléaires neutrophiles. Le chorion est quant à lui riche en vaisseaux lymphatiques et présente une couche superficielle ou adénoïde et une couche fibreuse plus profonde. On retrouve enfin des cellules caliciformes sécrétant le mucus dans la conjonctive ainsi que des glandes à sécrétion séreuse (glandes lacrymales accessoires) et des glandes de Henlé (invaginations épithéliales siégeant sur la conjonctive palpébrale)

Cette muqueuse a en outre un rôle principal de perméabilité en protégeant des agressions extérieures grâce à une barrière sélective, elle a de même un rôle de protection mécanique en participant à la sécrétion lacrymale qui augmente en présence d'un corps étranger. Elle fournit également une protection immunologique notamment grâce à la présence de lymphocytes et de cellules de Langerhans et elle est capable de phénomènes inflammatoires par l'abondance dans le chorion à l'état normal de cellules les permettant<sup>4</sup>. Elle permet enfin un meilleur glissement de la paupière sur le globe oculaire.

### III. Structure et physiologie de l'ongle [20]

L'ongle est kératinisé et situé sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. C'est une « plaque » dure, flexible, lisse et translucide composée de plusieurs parties. On distingue notamment la racine de l'ongle qui est insérée dans la peau et cachée par le repli

---

<sup>4</sup> Mastocytes, lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles.

unguéal, la lunule qui forme un croissant blanchâtre à la base de l'ongle recouvrant la matrice unguéale et surtout visible au niveau du pouce, la zone rosée d'aspect semi-translucide constituant la plus grande partie de l'ongle et enfin le bord libre de l'ongle qui est la partie distale non-adhérente aux tissus sous-jacents.

Les différents rôles de l'ongle sont dus à ses propriétés biomécaniques, à savoir des rôles de protection, de préhension, d'agression et de sensibilité pulpaire tactile.

Au niveau de sa composition, il est principalement composé de kératine. Celle-ci comprend pour 80 à 90 % des kératines dures comme la kératine K31 exprimée spécifiquement par les cellules de la matrice. C'est une  $\alpha$ -kératine dure ou scléroprotéine, encore appelée onychine. On trouve également 10 à 20 % de kératines molles (de type épithélial ou cytokératine). L'ongle est également constitué d'eau, de lipides et de constituants minéraux tels que du calcium, du fer ainsi qu'en moins grande quantité du magnésium, du zinc, du sodium, du cuivre et du sélénium dont le taux varie selon le sexe, l'âge et le type ethnique. Ils jouent chacun un rôle important dans la constitution de l'ongle.

De plus, il existe d'importantes structures sous-jacentes parmi lesquelles on distingue :

- la matrice, épiderme situé sous la racine de l'ongle, c'est une zone plus épaisse dont la prolifération et la différenciation cellulaire donnent naissance à l'ongle. Cet épiderme comprend une couche basale germinative, une couche supra-basale constituée de plusieurs couches de cellules épineuses ainsi que des mélanocytes (actifs ou non selon la couleur de la peau), des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.
- le lit de l'ongle, partie vivante qui continue la matrice vers le bord libre de l'ongle. Il est moins épais et la couche kératinisée adhère à la face inférieure de la plaque unguéale. Il est également très bien vascularisé et innervé, respectivement par des capillaires riches en anastomoses artério-veineuses et par des terminaisons nerveuses sensibles. A son extrémité distale, on trouve l'hyponychium qui constitue la zone de contact entre l'ongle et l'épiderme.
- l'éponychium, recouvrant la tablette unguéale dans sa partie postérieure. Elle assure l'étanchéité de la tablette en servant de barrière contre les infections.
- la racine de l'ongle qui s'enfonce avec le lit sous-jacent dans le derme. Il n'y a en revanche pas de tissu adipeux sous-cutané au niveau de l'ongle.

## Troisième partie

### **Pathologies cutanées, unguéales et muqueuses provoquées par les anticancéreux en délivrance à l'officine.**

Selon l'OMS, un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage.

Les effets indésirables sont généralement présentés selon les catégories de fréquences MedDRA, celles-ci sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Dans cette partie, seront donc abordés les effets indésirables cutanés, unguéaux et muqueux possibles répertoriés provoqués par les antinéoplasiques pouvant être délivrés à l'officine. Nous verrons également les mécanismes, les médicaments ainsi que les facteurs provoquant leur apparition. La gravité de ces effets indésirables ainsi que leurs possibles conséquences seront aussi évoquées.

Parmi ces effets indésirables, il a été décidé d'étudier ceux qui sont les plus susceptibles d'être prévenus, suspectés et pris en charge directement par le pharmacien d'officine en fonction de la thérapie anticancéreuse prise par le patient. En effet, selon le type de médicament anticancéreux qu'il délivre à l'officine, le pharmacien peut anticiper certains effets indésirables cutanés, unguéaux ou muqueux que le traitement peut engendrer, et délivrer en conséquence certains conseils qui permettront au patient d'éviter ces pathologies ou de les traiter en cas de survenue effective. Ces conseils prennent la forme de règles hygiéno-diététiques, d'une délivrance de médicaments ou de produits dermocosmétiques.

Nous laissons ainsi de côté dans cette partie l'étude approfondie des effets indésirables cutanés, unguéaux et muqueux fréquents inévitables sous un traitement anticancéreux particulier et ne pouvant pas être prévenus à l'officine (hypersudation, alopecie...), ceux dont la gravité exige une prise en charge par un médecin voire même un spécialiste (nouveaux carcinomes cutanés, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson...) et enfin ceux dont la survenue est extrêmement rare. De la même façon, nous mettrons ici de côté les effets indésirables qui sont dus à des interactions médicamenteuses.

**I. Effets indésirables cutanés**  
**A. Les syndromes main-pied**  
**1. Description**

Le syndrome main-pied est un des effets indésirables les plus connus et fréquents des chimiothérapies car il peut être induit par un certain nombre d'anticancéreux cytotoxiques parmi les plus anciennement utilisés (anthracyclines, taxanes...). On l'a décrit tout d'abord comme un érythème des extrémités avec engourdissements, picotements, dysesthésies et/ou paresthésies sur les paumes ou sous les plantes des pieds. La pathologie peut aussi affecter dans de très rares cas le tronc, le cuir chevelu, le cou et la poitrine. Dans des cas plus avancés, les patients ressentent des douleurs avec gonflement de la peau, desquamation, ulcérations ou apparition de bulles [23].

Cependant, ce qui est désigné par « syndrome main-pied » ou par « syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire » dans la littérature des RCP en France ne décrit pas toujours strictement la même forme de réaction. Il existe ainsi deux formes de syndrome main-pied différant légèrement en fonction du médicament qui l'engendre. Ces deux formes, auparavant désignées par le terme « érythème acral » et partageant plusieurs aspects sur le plan clinique et pathologique, sont distinguées notamment dans la littérature anglo-saxonne. On retrouve donc le *Hand-Foot syndrome* (HFS), effet indésirable entraîné par les anticancéreux cytotoxiques que l'on rapprocherait davantage du syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire classique, et le *Hand-Foot Skin Reaction* (HFSR) provoqué par les thérapies ciblées [24].

	<b>Critères NCI-CTCAE</b> National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	<b>Critères cliniques modifiés avec le syndrome main-pied</b>
<b>Grade 1</b>	Dermatite ou changements cutanés minimaux (érythème, œdème ou hyperkératose) sans douleur.	Engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillements, gonflement indolore, érythème ou inconfort au niveau des mains et des pieds n'interrompant pas les activités quotidiennes du patient.
<b>Grade 2</b>	Changements cutanés (desquamation, hyperkératose, saignements, œdèmes, cloques) douloureux, sans altération de la fonction.	Erythème douloureux, avec gonflement et/ou hyperkératose des mains ou des pieds n'interrompant pas ou très peu les activités quotidiennes du patient.
<b>Grade 3</b>	Changements cutanés (desquamation, hyperkératose, saignements, œdèmes, cloques) douloureux, avec altération de la fonction.	Desquamation, ulcération, hyperkératose cloques voire bulles, forte douleur au niveau des mains et des pieds et inconfort sévère provoquant une incapacité de travailler ou d'exécuter les activités quotidiennes pour le patient.

Graduation de la sévérité des symptômes du syndrome main-pied [23] [24].

## 2. Etiologie

Plusieurs anticancéreux pouvant être délivrés à l'officine sont susceptibles d'entraîner un syndrome main-pied, ceux-ci sont récapitulés dans le tableau ci-après en fonction de leur fréquence référencée dans la littérature des RCP.

Au niveau des règles de délivrance, l'ensemble des anticancéreux suivants appartient à la liste I et nécessite une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement. Parmi les exceptions, on peut distinguer le Caprelsa® qui n'autorise qu'une délivrance par prescription, le Sprycel® qui nécessite une prescription initiale hospitalière de 6 mois ainsi que plusieurs antinéoplasiques qui peuvent également être prescrits par des médecins spécialistes en hématologie (Afinitor®, Nexavar®, Sprycel®, Sutent®, Tarceva®, Votrient®, Xeloda® et Zavedos®)

Effet Indésirable	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Syndrome mains-pieds</b>	Inlyta® Nexavar® Sutent® Tafinlar® Votrient® Xeloda®	Afinitor® Caprelsa® Giotrif® Zelboraf®	Sprycel®	Tarceva®	Zavedos®

### a. Autres antinéoplasiques

#### - Inhibiteurs de protéines kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie	Mode d'action
<b><u>AFINITOR®</u></b> <b>Everolimus</b> 5 mg et 10 mg, comprimé	- Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique  - Adénocarcinome rénal  - Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs.	10 mg par jour.  5 mg en cas d'intolérance (apparition d'une toxicité inacceptable).	Inhibition sélective de la sérine-thréonine kinase mTOR. Réduction des taux de VEGF qui potentialise le processus d'angiogénèse tumoral.
<b><u>GIOTRIF®</u></b> <b>Afatinib</b> 20 mg, 30 mg, 40 mg et 50 mg, comprimé pelliculé	En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR	Dose recommandée de 40 mg une fois par jour. Posologie maximale de 50 mg/j.  Prise hors des repas. Aucune prise de nourriture au moins 3h avant et 1h après la prise du comprimé	Inhibition irréversible, puissante et sélective des récepteurs de la famille ErbB : EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4

<b>TAFINLAR®</b> <b>Dabrafénib</b> 50 mg et 75 mg, gélule.	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600E.	300 mg/jour en 2 prises de 150 mg.  Prise à la même heure tous les jours au moins 1h avant ou 2h après un repas en espaçant les prises de 12h. Une dose oubliée ne doit pas être prise s'il reste moins de 6h avant la suivante. Interruption si température corporelle > 38,5°C.	Inhibition des sérine-thréonine kinases Raf.
<b>ZELBORAF®</b> <b>Vémurafénib</b> 240 mg, comprimé pelliculé	Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600E.	960 mg (4 comprimés) par prise, deux fois par jour.  Prises séparées de 12h toujours au cours ou toujours en dehors d'un repas.	Inhibition de la sérine-thréonine kinase B-Raf

- Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>CAPRELSA®</b> <b>Vandétanib</b> 100 mg et 300 mg, comprimé pelliculé	Cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.	300 mg à prendre une fois par jour à la même heure.  Si oubli de dose, ne pas prendre la dose omise si délai avant la prise suivante inférieure à 12h.	Inhibition puissante du VEGFR-2 et des tyrosines kinase de l'EGFR et de RET.
<b>INLYTA®</b> <b>Axitinib</b> 1 mg, 3 mg, 5 mg et 7 mg, comprimé pelliculé	Cancer du rein avancé (RCC) de l'adulte après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.	Posologie initiale : 5 mg deux fois/jour avec un intervalle de 12h entre les prises pendant au moins 2 semaines. Posologie d'entretien : 2 à 10 mg/prise deux fois par jour.	Inhibition puissante et sélective de tyrosine kinase du VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3)
<b>NEXAVAR®</b> <b>Sorafénib</b> 200 mg, comprimé pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome hépatocellulaire</li> <li>- Carcinome rénal avancé après échec d'un 1<sup>er</sup> traitement à base d'interleukine 2 ou d'interféron alfa ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés</li> <li>- Carcinome thyroïdien progressif localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.</li> </ul>	Dose recommandée de 2 fois 200 mg, 2 fois par jour, à la même heure, soit une dose journalière de 800 mg en traitement continu.  Prise à distance des repas (1h avant ou 2h après), ou avec un repas pauvre en graisses.	Inhibition multikinase diminuant la prolifération des cellules tumorales. Inhibition de l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (C-Raf, B-Raf, V600E B-Raf, c-Kit, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (C-Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β).

<p><b>SPRYCEL®</b></p> <p><b>Dasatinib</b></p> <p>20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg, comprimé pelliculé</p>	<p>- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur chez l'adulte</p> <p>- Leucémie myéloïde chronique (LMC) de l'adulte en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.</p>	<p>LAL Ph+ et LMC: dose initiale de 140 mg/j en une prise. En entretien, 140 à 180 mg/j en une prise.</p> <p>LMC : 100 mg /j en une prise en initial. En entretien, 100 à 140 mg/j en une prise.</p> <p>Prise possible pendant et hors des repas.</p>	<p>Inhibition de l'activité de la kinase Bcr-Abl, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-Kit, des récepteurs de l'Eph , et du PDGFR-β.</p>
<p><b>SUTENT®</b></p> <p><b>Sunitinib</b></p> <p>12,5 mg, 25 mg et 50 mg, gélule</p>	<p>- Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de l'adulte, malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance</p> <p>- Cancer du rein avancé (MRCC) et/ou métastatique chez l'adulte</p> <p>- Tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résecables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.</p>	<p>GIST et MRCC : 50 mg/j en une prise durant 4 semaines, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, soit un cycle complet de 6 semaines (J1=J42). Adaptation possible entre 25 et 75 mg/j. (87,5 mg/j max si association avec un puissant inducteur du CYP3A4).</p> <p>pNET : 37,5 mg/j en une prise sans fenêtre thérapeutique. Adaptation possible jusqu'à 50 mg/j (62,5 mg/j si inducteur du CYP3A4).</p>	<p>Inhibition multi tyrosine kinase impliqués dans la croissance tumorale, la néoangiogénèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Inhibition des récepteurs FLT-3, PDGFR-α, PDGFR-β, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, KIT, CSF-1R et RET.</p>
<p><b>TARCEVA®</b></p> <p><b>Erlotinib</b></p> <p>25 mg, 100 mg et 150 mg, comprimé pelliculé</p>	<p>- Formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR : soit en 1<sup>ère</sup> ligne, soit avec une maladie stable après 4 cycles d'une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine ou soit après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie</p> <p>- Cancer du pancréas métastatique en association avec la gemcitabine.</p>	<p>Cancer bronchique non à petites cellules : 150 mg/j en une prise.</p> <p>Cancer du pancréas métastatique : 100 mg/j en une prise (en association avec la gemcitabine).</p> <p>Prise tous les jours à la même heure au moins 1h avant ou 2h après un repas.</p>	<p>Inhibition de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (EGFR ou HER1).</p>
<p><b>VOTRIENT®</b></p> <p><b>Pazopanib</b></p> <p>200 mg et 400 mg, comprimé pelliculé</p>	<p>- Traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement adjuvant</p> <p>- Traitement de première ligne du cancer du rein avancé (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.</p>	<p>Dose recommandée 800 mg par jour en une prise.</p> <p>Ajustement de la dose entre 200 et 800 mg/j selon les effets indésirables.</p>	<p>Inhibition de protéine tyrosine-kinase puissant, visant plusieurs cibles : VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3, PDGFRα et PDGFRβ ou encore c-Kit.</p>

## b. Chimiothérapie cytotoxique

### - Antimétabolites antipyrimidiques

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b><u>XELODA®</u></b>  <b>Capécitabine</b>  150 mg, 500 mg, comprimé pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer colorectal métastatique</li> <li>- Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection</li> <li>- Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer gastrique avancé en association à une chimiothérapie à base de sel de platine</li> <li>- Cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association avec le docétaxel après échec à une chimiothérapie cytotoxique (qui doit avoir comporté une anthracycline), soit en monothérapie après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.</li> </ul>	<p>Prise après le repas.</p> <p><i>* En monothérapie</i> Cancer colorectal, du côlon et du sein : 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/j durant 14j suivi de 7j sans traitement.</p> <p><i>* En association de traitement</i> - Cancer colorectal, du côlon et gastrique : dose initiale de 800-1000 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/jour durant 14j suivie de 7j sans traitement ou à 625 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/jour en continu. Avec l'irinotécan, dose initiale de 800 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/j durant 14j puis 7j sans traitement.</p> <p>Traitement de 6 mois pour le cancer du côlon de stade III (de même en monothérapie)</p> <p>- Cancer du sein : avec le docétaxel, dose initiale de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour pendant 14 j suivie de 7j sans traitement.</p>	<p>La capécitabine est non cytotoxique et se comporte comme un précurseur de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU).</p> <p>Le métabolisme du 5-FU bloque dans la voie anabolique, la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique, perturbant la synthèse de l'ADN.</p> <p>L'incorporation du 5-FU entraîne également une inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines.</p>

### - Inhibiteurs des topo-isomérases. Anti-topo-isomérases II.

#### Anthracyclines et apparentés : intercalants

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b><u>ZAVEDOS®</u></b>  <b>Idarubicine</b>  5 mg, 10 mg, gélule et 25 mg, gélule	<p>Leucémie aiguë myéloblastique (LAM), non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie par voie IV et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées</li> <li>- Risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.</li> </ul>	<p><i>Schéma hebdomadaire :</i> En induction et en consolidation : 20 mg/m<sup>2</sup> une fois/semaine durant 4 semaines. Traitement de rattrapage : chez les patients non répondeurs, la dose peut être augmentée à 40 mg/m<sup>2</sup> une fois/semaine, durant 4 semaines.</p> <p><i>* Schéma quotidien :</i> 30 mg/m<sup>2</sup>/j, durant 3j en monochimiothérapie ou entre 15 et 30 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3j associés avec d'autres cytostatiques.</p>	<p>L'idarubicine agit sur les ponts de l'ADN, par interaction avec la topo-isomérase II ; cette action inhibe la synthèse des acides nucléiques.</p> <p>La modification de la structure des anthracyclines en position 4 rend ce produit extrêmement lipophile, ce qui accroît le taux de captation cellulaire.</p>

### 3. Physiopathologie du *Hand-Foot Syndrome*

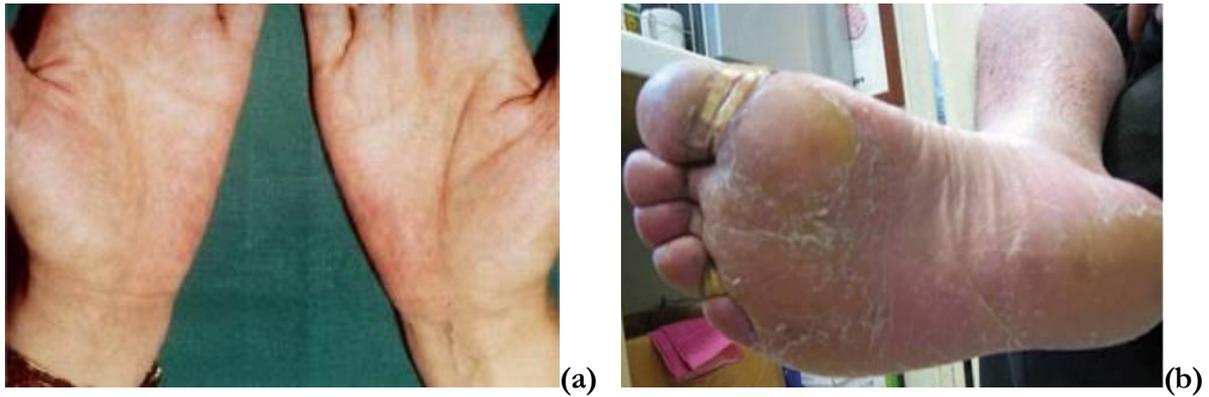
Dans le cas des antinéoplasiques possiblement délivrés à l'officine, le syndrome main-pied sous sa forme HFS est un des effets indésirables très fréquents du Xeloda® (capécitabine). Il a été défini en tant que forme spécifique et distincte en 2000, notamment par ses signes cliniques. L'apparition des premiers symptômes se produit généralement dans les 2 à 21 jours suivant le début du traitement mais peut avoir lieu jusqu'à 10 mois plus tard. La majorité des patients présentent des dysesthésies, avec souvent une sensation de picotements au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, pouvant évoluer en 3 à 4 jours en une douleur à type de brûlure, en plus d'un œdème bien défini et symétrique et d'un érythème. Une plaque bien délimitée correspondant à un érythème et à un œdème palmo-plantaire accompagne l'apparition de symptômes neuropathiques et prédomine sur la partie latérale des doigts et sur les coussinets adipeux distaux. Les mains ont tendance à être touchées plus communément que les pieds et peuvent même être la seule région affectée chez certains patients. La partie dorsale des mains et des pieds peut également être atteinte ainsi que toutes les surfaces soumises à friction ou à pression. Les lésions peuvent évoluer vers une nécrose, des cloques avec desquamation ultérieure suivies d'une érosion cutanée, d'ulcérations et de croûtes, notamment lorsque le traitement en cause n'est pas interrompu [25].

L'érythème est rare en dehors des zones décrites, mais on peut trouver un léger érythème ou une éruption morbilliforme<sup>5</sup> sur le tronc, le cou et la poitrine pouvant accompagner la réponse acrale. En outre, un purpura peut être présent chez le patient thrombocytopénique alors qu'une hyperpigmentation peut apparaître chez les patients de type afro-américain [25].

Enfin, il est rapporté que le sexe féminin est un facteur de risque de ce syndrome, tout comme la dose administrée. Ainsi, une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament en cause engendre généralement une réversion rapide des signes et des symptômes, sans conséquence sur le long terme [23].

---

<sup>5</sup> Eruption à aspect de rougeole.



**[Figure 2]** Différents aspects et sévérités du *Hand-Foot Syndrome*.

(a) Erythème caractéristique palmaire associé à un HFS modéré [23].

(b) HFS de grade 2 au niveau plantaire : érythème douloureux, gonflement/inconfort gênant les activités de la vie quotidienne [32].

Au niveau histologique, les tissus affectés ressemblent aux modèles observés dans les réactions cytotoxiques. Ils montrent une inflammation générale, on retrouvera une vacuolisation centrale, une pycnose<sup>6</sup> dans la couche de cellules basales, une spongiose et une hyperkératose avec parakératose pouvant aboutir sur des kératinocytes nécrotiques. Des vaisseaux sanguins ectasiques et un léger infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire sont aussi apparents dans le derme. Il est également rapporté quelques cas d'anomalies des glandes sudoripares, incluant une syringométaplasie eccrine épidermoïde et un infiltrat inflammatoire des glandes eccrines et péri-eccrines. De la même façon que pour les signes cliniques, les manifestations histopathologiques sont graduées en fonction de la sévérité de l'atteinte. Le HFS de grade 1 montre ainsi une dilatation des capillaires et des anomalies des cellules basales, le grade 2 caractérise une dilatation capillaire avec œdème du derme papillaire et dermatite d'interface, une dégénérescence de la couche basale ainsi que des kératinocytes nécrotiques dispersés tandis que le grade 3 correspond à une présence abondante de kératinocytes nécrotiques, un œdème, une séparation épidermique et une dermatite d'interface [26].

Par conséquent, il n'y a pas de spécificité histologique menant directement au diagnostic du HFS, celui-ci pouvant avoir des manifestations légèrement différentes selon le médicament qui en est l'origine. En effet, la majorité des médicaments engendrant ce syndrome sont des chimiothérapies administrées à l'hôpital comme la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®) ou encore le docetaxel (Taxotere®). Il apparaît toutefois que les formes les plus fréquentes et sévères parmi l'ensemble des médicaments pouvant causer ce syndrome, sont justement engendrées par le Xeloda® [26].

<sup>6</sup> Phénomène de rétraction du noyau, aboutissant à sa dégénérescence et à sa mort.

Le diagnostic du HFS est en grande partie clinique. Son différentiel comprend les réactions allergiques au médicament, la dermatite de contact, la vascularite, l'érythème polymorphe, l'érythromélagie ou encore la réaction aiguë du greffon contre l'hôte.

La pathogénèse de ce syndrome main-pied induit par les cytotoxiques est quant à elle encore mal comprise mais certaines hypothèses étayées par des résultats significatifs sont avancées. En effet, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le fait que les différents agents pathogènes partagent un seul mécanisme sous-jacent, les résultats actuels suggèrent que la cause est un effet toxique direct.

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique qui se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU). Il est également établi que le HFS est un effet indésirable dose-dépendant et dose-limitant, causé par l'usage courant de 5-fluorouracile [27]. Ce sont ainsi les doses toxiques localisées de 5-FU qui peuvent expliquer la distribution de ce syndrome avec la capécitabine. En effet, une étude de 2008 démontre une prolifération de cellules de l'épiderme basal significativement plus grande dans les paumes des mains et une présence accrue des enzymes thymidine phosphorylase (ThyPase) et dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) dans les kératinocytes à ce même endroit. Or, ces deux enzymes sont respectivement celles qui sont impliquées dans la conversion finale de la capécitabine en 5-FU et dans le catabolisme de ce dernier. Le taux de prolifération plus élevé de cellules de l'épiderme basal dans les paumes des mains par rapport à d'autres localisations (témoin : épiderme du dos) pourrait les rendre plus sensibles à l'action locale de médicaments cytotoxiques. La présence accrue de ThyPase et de DPD dans la paume des mains par rapport à d'autres localisations montre la présence augmentée de 5-FU à cet endroit [28]. De plus, les kératinocytes semblent posséder des niveaux de ThyPase augmentés, conduisant à la production et l'accumulation de 5-FU par l'activation de la capécitabine, les données de ces observations pourraient donc expliquer l'apparition de cette forme de syndrome main-pied chez les patients traités par la capécitabine [29]. La variabilité génétique individuelle peut ainsi modifier le risque de développer ce syndrome main-pied. De la même façon, un polymorphisme du gène activant (promoteur) qui encode l'enzyme de la voie de sauvetage des purines, la cytidine désaminase, a récemment été associé à une augmentation des taux de HFS de grade 3. Cette enzyme est impliquée dans la conversion de la capécitabine en 5-FU, et couplée avec un renouvellement élevé de cellules dans les paumes des mains et les plantes des pieds, ce qui peut expliquer une susceptibilité accrue dans certaines populations de patient [30].

Toujours pour expliquer ce syndrome main-pied induit par la capécitabine, une autre théorie suggère que cette dernière est éliminée par les glandes sudoripares eccrines, et que le HFS est dû à un mécanisme inconnu lié au nombre accru de ces glandes dans les mains et sous les pieds [31]. Des réactions de grade 3 ont été observées dans les mains, sous les pieds, les aisselles et au niveau des organes génitaux de patients atteints d'hyperhidrose. Il est émis l'hypothèse que d'autres cas étendus peuvent se produire durant la saison estivale mais la kératinisation et le détachement de l'épiderme sont davantage susceptibles de se produire en hiver. Cependant, dans cette étude, les données n'ont pas été étudiées par saison en raison du petit nombre de patients, ce qui en fait des résultats difficiles à exploiter [32].

Autre cytotoxique pouvant être délivré, l'idarubicine (Zavedos®), cytotoxique inhibiteur de topo-isomérase, peut provoquer ce syndrome main-pied à une fréquence très rare. Ce syndrome engendré par l'idarubicine est peu décrit mais semble bien se produire sous la forme d'un HFS comme les autres cytotoxiques [33].

Ce syndrome a pour conséquences une réduction de la qualité de vie en interférant avec des activités générales de la vie quotidienne en particulier lors de l'apparition de cloques, desquamations, douleurs ou ulcérations graves, les lésions se situant au niveau des organes de préhension, du toucher et de la marche. Sans prise en charge rapide, la pathologie peut progresser jusqu'à un stade extrêmement douloureux et invalidant. Ce syndrome étant une affection cutanée des mains et des pieds ne pouvant pas mettre la vie en danger, la réduction de la qualité de vie dans ce cas, se manifeste par un inconfort important et une altération fonctionnelle [23].

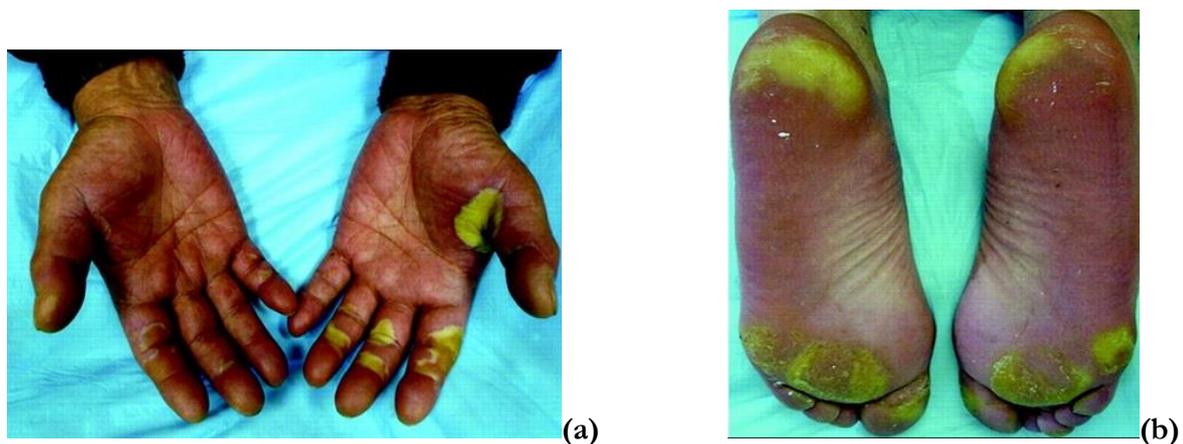
#### 4. Physiopathologie de la *Hand-Foot Skin Reaction*

Le syndrome main-pied sous sa forme HFSR est quant à lui, un effet indésirable de la chimiothérapie par les thérapies ciblées. Le début de l'événement se produit habituellement dans les 6 semaines mais le plus souvent lors des deux premières semaines suivant l'instauration du traitement. Il se présente tout d'abord par des dysesthésies et des paresthésies qui se caractérisent généralement par des lésions sensibles avec ou sans cloques entourées d'un érythème, un inconfort prononcé, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains et/ou sous la plante des pieds. Ces zones sont celles qui sont soumises aux frictions et à une pression accrue, elles correspondent aux talons, aux parties distales des doigts et à la peau recouvrant les

articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes. En outre, les espaces interdigitaux, les zones latérales des doigts et de la semelle ainsi que les régions péri-unguéales peuvent être atteints. Par la suite, les lésions s'épaississent, jaunissent et forment des plaques hyperkératosiques<sup>7</sup>, ce qui peut s'avérer douloureux notamment au niveau d'articulations portantes et interférer avec les activités quotidiennes du patient (marche, préhension...etc.). Les plantes des pieds ont tendance à être touchées davantage que les paumes des mains. Des bulles molles hémorragiques sur les coudes peuvent même être repérées.

En dépit des similitudes de certaines caractéristiques cliniques, telles que la localisation des lésions, la douleur, la dépendance entre la dose et les symptômes et la résolution des symptômes à l'arrêt du traitement, le « HFSR » provoqué par les thérapies ciblées est une entité distincte du HFS provoqué par les cytotoxiques. Les caractéristiques cliniques les distinguant sont la sensibilité des lésions qui apparaissent sous forme de cloques (ou ampoules) et leurs localisations en forme de contour ainsi que l'hyperkératose pour le HFSR, en contraste avec l'œdème ainsi qu'avec l'érythème diffus et symétrique des paumes des mains et des plantes des pieds que l'on voit dans le HFS [34].

Enfin, plusieurs facteurs sont rapportés comme favorisant ce HFSR. Ainsi, le type de tumeurs (notamment le carcinome du rein avancé), le sexe féminin, un taux normal de globules blancs, un bon état général, les métastases hépatiques ou encore le nombre d'organes affectés sont autant de facteurs de risque pouvant favoriser la survenue de ce *Hand-Foot Skin Reaction* [25].



**[Figure 3]** Présentations cliniques du *Hand-Foot Skin Reaction* [26]

(a) Evolution précoce du HFSR au niveau palmaire.

(b) Présentation clinique tardive du HFSR au niveau plantaire.

Au niveau des tissus, des différences entre les deux types de syndrome main-pied seront également visibles. On retrouve en effet trois caractéristiques histopathologiques prédominantes

<sup>7</sup> Lésions squameuses surmontant les plaques érythémateuses ressemblant à des callosités cutanées.

dans le HFSR à savoir une acanthose<sup>8</sup> avec des kératinocytes dyskératosiques à divers états de nécrose, une dégénérescence vacuolaire de la couche basale ainsi qu'un léger infiltrat lymphocytaire périvasculaire ou lichenoïde. L'immunohistochimie avec divers marqueurs de cellules cutanées a montré une modification significative de la maturation normale des kératinocytes, qui sont souvent apoptotiques. Des modifications mineures des vaisseaux sanguins (vaisseaux dermiques dilatés notamment) sont aussi visibles, mais aucun signe de forte vascularite n'est manifeste [24].

Bien que le HFSR soit un diagnostic clinique, un diagnostic différentiel pourra être fait avec l'érythème polymorphe, d'autres réactions médicamenteuses, la cellulite, la vascularite, l'érythromélagie, les embolies septiques ou encore la réaction aiguë du greffon contre l'hôte.

Le mécanisme du syndrome main-pied sous sa forme HFSR n'est pas encore totalement élucidé mais de nombreuses hypothèses ont été émises. Après les premières études et publications qui ont été faites sur le sunitinib (Sutent®) et sur le sorafénib (Nexavar®), on a longtemps pensé que la double inhibition du VEGFR et du PDGFR était à l'origine de cet effet indésirable. Alors qu'ils n'expriment pas le PDGFR ou le VEGFR, les kératinocytes synthétisent toutes les isoformes du PDGF dans la peau normale et blessée. D'autre part, les fibroblastes du derme et les cellules endothéliales expriment des récepteurs de surface spécifiques du PDGF permettant une activation autocrine et paracrine. Comme le sorafénib et le sunitinib ont en commun de cibler tous les deux le VEGFR, le PDGFR, FLT-3 et c-Kit et qu'il a été montré que ces agents favorisent la régression de la vascularisation tumorale via l'apoptose des cellules endothéliales, l'endothélium capillaire est la première cible du syndrome main-pied. Ainsi, le blocage simultané de ces récepteurs empêcherait le processus normal de réparation impliquant capillaires et fibroblastes, ce qui, conjointement aux traumatismes et frictions répétés subits par des surfaces comme la paume des mains et la plante des pieds, conduit à une inflammation et au tableau clinique du HFSR [26]. Ce mécanisme peut de même expliquer la survenue très fréquente de cet effet indésirable après administration de pazopanib (Votrient®).

En revanche, l'inhibition individuelle de ces récepteurs n'entraîne pas l'apparition du syndrome, comme dans le cas de l'imatinib (Glivec®) inhibiteur du PDGFR et de c-Kit ou d'anticorps monoclonaux (bevacizumab par exemple) qui bloquent le VEGFR. De la même façon, il est important de noter que l'addition séparée d'un anti-VEGFR et d'un anti-PDGFR, à savoir du bévacizumab et de l'imatinib, ne mène pas à l'apparition de cet effet indésirable. Cela signifie que le blocage des deux récepteurs c-Kit et PDGFR n'est pas impliqué dans la survenue

---

<sup>8</sup> Épaississement de la peau, conséquence d'une augmentation de l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi.

de cet effet indésirable. Toutefois, l'absence de survenue de cet effet indésirable avec le bévacizumab peut s'expliquer par la différence de voie de blocage du VEGFR entre les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases ou encore par l'incapacité du bévacizumab à bloquer effectivement le signal du VEGFR dans la peau, mise en lumière par le développement peu fréquent d'effets indésirables cutanés chez les patients traités par ce médicament [26]. D'ailleurs, étant donné que le VEGF et FLT-3 ne sont synthétisés ni par les kératinocytes, ni par les glandes eccrines, l'inhibition du VEGF dans l'endothélium vasculaire peut être la cause du HFSR [35]. De plus, il a été démontré que l'addition de bevacizumab au sorafénib, augmente l'incidence et la gravité du HFSR [36]. Ces résultats suggèrent donc que l'inhibition du VEGFR possède un rôle essentiel dans la physiopathologie du HFSR en influant sur les mécanismes de réparation vasculaire, conduisant à une inflammation marquée après tout dommage vasculaire. Cet effet est mis en évidence dans les zones à haute pression et subissant des traumatismes répétés subcliniques comme les paumes des mains et les plantes des pieds (marche, lavage des mains...etc.) [35].

En outre, certains auteurs pensaient encore que ces inhibiteurs multi-kinases atteignaient les glandes sudoripares au niveau acral et que le HFSR résultait d'une toxicité directe similaire à ce que l'on peut voir pour le HFS, les glandes sudoripares eccrines étant plus nombreuses au niveau des paumes et des plantes. Mais il a été démontré avec le sorafénib que ce dernier n'était pas détecté dans la sueur excrétée chez les patients atteints par le HFSR, soutenant l'hypothèse que l'inhibition des récepteurs est le mécanisme sous-jacent [37]. De surcroît, une autre hypothèse évoque que la densité élevée de glandes eccrines portant c-Kit et PDGFR au niveau des surfaces palmo-plantaires expliquerait la localisation de ces lésions [26]. Ces hypothèses pourraient expliquer l'apparition d'un HFSR à la suite de la prise de vandétanib (Caprelsa®), d'axitinib (Inlyta®) ou encore de dasatinib (Sprycel®).

En revanche, malgré la description de ce syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec l'afatinib (Giotrif®) et l'erlotinib (Tarceva®) dans la littérature des RCP, les mécanismes qui mènent ces inhibiteurs de l'EGFR à engendrer cet effet indésirable ne sont toujours pas élucidés et ne sont que très peu documentés.

Les mécanismes précédents, bien que fortement suspectés, restent toutefois à l'état de spéculations, notamment depuis la description récente d'un HFSR de même type avec les inhibiteurs exclusifs de B-Raf, ce qui ouvre de nouvelles perspectives. En effet, le développement du HFSR chez les patients traités avec le vémurafénib, un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase B-Raf, remet en question l'inhibition du VEGF comme le seul mécanisme moléculaire responsable de ce type de syndrome main-pied. La spécificité du vémurafénib pour B-Raf suggère

que l'inhibition de la voie B-Raf seule est suffisante pour induire le HFSR. Toutefois, les premières études précliniques de spécificité du vémurafénib ont montré des effets inhibiteurs sur certaines kinases additionnelles, y compris ACK1, un activateur Akt<sup>9</sup> ; KHS1, qui est supposé réguler les réponses au stress ; et SRMS, dont la fonction reste toujours inconnue. A ce jour, aucun test cellulaire n'a été réalisé afin d'examiner l'effet d'inhibition de ces kinases non-Raf [38].

En outre, le syndrome main-pied sous sa forme HFSR est décrit de la même façon et avec les mêmes conséquences notamment au niveau des articulations interphalangiennes, des parties distales des doigts et des talons avec l'Afinitor® (éverolimus). L'Afinitor® est un inhibiteur de mTOR, sérine-thréonine kinase appartenant à la voie PI3K/Akt/mTOR qui est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaires, ainsi que de l'angiogénèse. Cette voie est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, la plupart des protéines la constituant pouvant être mutées, délétées ou surexprimées selon les cas. La protéine mTOR est une cible thérapeutique particulièrement intéressante, aucune mutation de cette protéine n'étant connue à l'heure actuelle [39].

Le mécanisme engendrant ce syndrome avec cette famille d'anticancéreux n'est quant à lui, pas encore expliqué mais on note toutefois que par son mécanisme d'action, ce médicament a tendance à réduire les taux de VEGF qui potentialisent le processus d'angiogénèse tumorale [40].

## **B. Acné paroxystique iatrogène**

### **1. Description**

Cette pathologie englobe de nombreux termes dans la littérature des effets indésirables que l'on retrouve dans les RCP, elle sera retrouvée sous les simples termes d' « acné », « folliculite papulopustuleuse non-infectieuse » ou encore « dermatite inflammatoire acnéiforme ».

Dans son aspect clinique général, cette acné paroxystique se présente sous forme de lésions monomorphes, caractérisées par des pustules folliculaires stériles qui reposent sur une base érythémateuse, souvent papuleuse (« papulo-pustules ») sans comédon. Les pustules se distribuent habituellement sur le visage, le cuir chevelu, la poitrine et le haut du dos. Elles présentent donc certains caractères cliniques propres à l'acné commune, mais elles s'en

---

<sup>9</sup> Protéine kinase B : essentielle dans la signalisation des cellules.

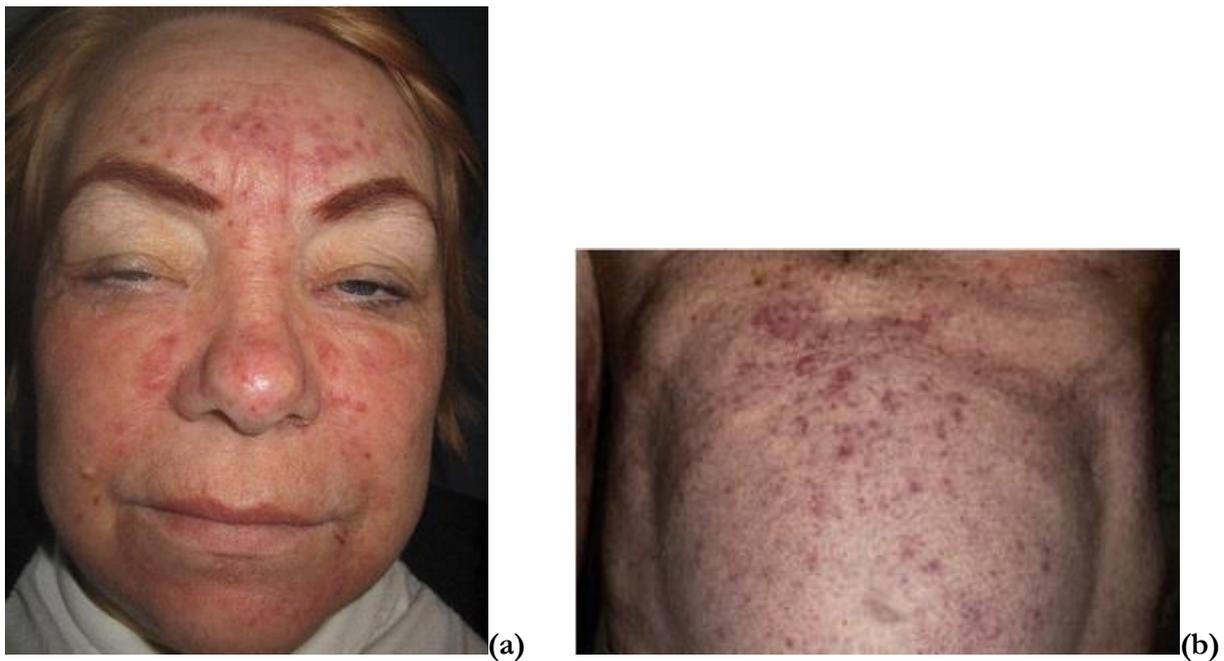
distinguent néanmoins par d'autres aspects (absence de comédon et possibilité que ces lésions s'étendent au-delà de zones usuellement touchées). Il est aussi à noter que ces lésions peuvent apparaître à tout âge et engendrent fréquemment un prurit ainsi que des sensations douloureuses [41] [42].

Ces lésions affectent principalement les zones séborrhéiques comme la face, en particulier le nez, les joues, les plis nasolabiaux, le menton, le front, la région péribuccale, le cuir chevelu et la partie supérieure du tronc. Moins fréquemment, l'éruption peut s'étendre et atteindre la partie basse du tronc, les extrémités et les fesses. L'apparition de l'éruption est le plus souvent observée pendant les 2 premières semaines de traitement, bien que quelques-unes sont apparues jusqu'à 6 semaines après le début du traitement. L'éruption évolue en plusieurs phases, qui ont chacune leurs propres manifestations cliniques. Une perturbation sensorielle avec un érythème et un œdème est visible la première semaine, suivie par l'éruption des lésions papulopustuleuses pendant la seconde et la troisième semaine. La rupture des pustules peut conduire alors à la formation de croûtes et à une hyperkératose notamment durant les semaines 3 à 5. La dernière phase, au cours du deuxième mois, est caractérisée par un érythème persistant, une xérose cutanée, et la formation de télangiectasies dans les zones précédemment touchées par l'éruption. A l'arrêt du traitement, les lésions se résorbent en règle générale sous 4 semaines sans laisser de cicatrice. La majorité des cas sont légers (grade 1) à modérés (grade 2), avec des réactions de haute intensité (grade 3 et 4) vues dans 5 à 38 % des cas [34].

	<b>Critères de sévérité de l'acné paroxystique iatrogène</b> <b>Classification CTCAE</b> Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0
<b>Grade 1</b>	Papules et/ou pustules recouvrant moins de 10 % de la surface corporelle, qui peuvent, ou non, être associées à des symptômes de prurit ou de sensibilité.
<b>Grade 2</b>	Papules et/ou pustules recouvrant entre 10 % et 30 % de la surface corporelle, qui peuvent, ou non, être associées à des symptômes de prurit ou de sensibilité et engendrant un impact psychosocial et limitant les activités de la vie quotidienne.
<b>Grade 3</b>	Papules et/ou pustules recouvrant plus de 30 % de la surface corporelle, qui peuvent, ou non, être associées à des symptômes de prurit ou de sensibilité, limitant les activités de la vie quotidienne d'auto-prise en charge et accompagnées d'une surinfection locale avec indication d'antibiotiques oraux.
<b>Grade 4</b>	Papules et/ou pustules recouvrant tout pourcentage de la surface corporelle, qui peuvent, ou non, être associées à des symptômes de prurit ou de sensibilité, et accompagnées d'une vaste surinfection locale avec indication d'antibiotiques en intra-veineuse et danger de mort.

Graduation de la sévérité des symptômes de l'acné paroxystique iatrogène [34].

Les résultats histopathologiques, notamment après rupture des pustules, révèlent une folliculite suppurative aseptique, cependant la perturbation de l'épiderme associée à l'évolution des papules et des pustules conduit souvent à une surinfection bactérienne [43]. Même si elle ne peut avoir de conséquences vitales, cette acné paroxystique peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients, les symptômes ressentis étant pour la plupart picotements, sensations de brûlures, irritations et douleurs. De plus, en cas de mauvaise prise en charge de la pathologie, la formation de cicatrices visibles et disgracieuses est possible [34].



**[Figure 4]** Présentations cliniques de l'acné paroxystique iatrogène  
(a) Eruption papulopustuleuse au niveau du nez, du front et des sillons nasogéniens [44].  
(b) Eruption acnéiforme située sur la poitrine et l'abdomen [43].

## 2. Etiologie

On récapitule dans le tableau ci-après en fonction de leur fréquence référencée dans la littérature des RCP, l'ensemble des anticancéreux disponibles à l'officine pouvant engendrer une acné paroxystique.

En ce qui concerne les règles de délivrance pour les anticancéreux qui n'ont pas été vus précédemment :

- le Votubia® nécessite une prescription hospitalière ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement ;

- l'Iressa®, le Tassigna®, le Targretin® et le Tyverb® appartiennent à la liste I et nécessitent une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement. Seule exception le Tassigna requiert une prescription initiale hospitalière de 6 mois ;
- les autres anticancéreux présentés appartiennent simplement à la liste I.

EI	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Acné paroxystique iatrogène</b>	Caprelsa® Giotrif® Iressa® Tyverb®	Afinitor® Nexavar® Sprycel® Sutent® Tarceva® Tassigna® Targretin® Votubia® Depo-prodasone®	Decapeptyl®	Gonapeptyl® Ledertrexate® Methotexate Biodim®	

#### a. Autres antinéoplasiques

- **Inhibiteurs de protéines kinases**

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>AFINITOR®</b> Everolimus		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>GIOTRIF®</b> Afatinib			
<b>VOTUBIA®</b> Evérolimus 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, comprimé	- Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), nécessitant une intervention thérapeutique mais non candidat à une résection chirurgicale de SEGA  - Angiomyolipome rénal de l'adulte associé à une STB présentant un risque de complications mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.	SEGA : 4,5 mg/m <sup>2</sup> par prise en une prise durant 2 semaines en posologie initiale.  Angiomyolipome rénal: 7,5 mg/jour en une seule prise.  Adaptation de la durée de traitement selon le rapport bénéfice/risque.	Inhibition sélective de la sérine-thréonine kinase mTOR. Réduction des taux de VEGF.  Chez les patients présentant une STB, augmentation des taux de VEGF-A et diminution des taux de VEGF-D.

- Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>CAPRELSA®</b> Vandétanib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>IRESSA®</b> <b>Géfitinib</b>  250 mg, comprimé pelliculé	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK chez l'adulte.	250 mg/jour.  Prise chaque jour à la même heure pendant ou en dehors des repas. Si oubli de dose, ne pas prendre la dose omise si délai avant la prise suivante inférieure à 12h.	Inhibition sélective de la tyrosine kinase de l'EGFR dans le cas d'une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR.
<b>NEXAVAR®</b> Sorafénib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>SPRYCEL®</b> Dasatinib			
<b>SUTENT®</b> Sunitinib			
<b>TARCEVA®</b> Erlotinib			
<b>TASIGNA®</b> <b>Nilotinib</b>  150 mg et 200 mg, gélule	<i>Pour le dosage 150 mg :</i> Leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph+ de l'adulte en phase chronique nouvellement diagnostiquée.  <i>Pour le dosage 200 mg :</i> - LMC Ph+ de l'adulte en phase chronique nouvellement diagnostiquée. - LMC Ph+ de l'adulte en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.	LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée : 300 mg 2 fois par jour.  LMC en phase chronique et en phase accélérée, traitement de 2 <sup>ème</sup> intention : 400 mg 2 fois par jour.  Si besoin de réduire la dose en fonction des effets indésirables, posologie conseillée de 400 mg/jour.	Inhibition puissante de l'activité tyrosine kinase ABL de l'oncoprotéine Bcr-Abl, dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires Ph+. Inhibition des protéines kinases PDGF, c-Kit et Ephrine aux doses recommandées dans le traitement de la LMC.
<b>TYVERB®</b> <b>Lapatinib</b>  250 mg, comprimé pelliculé	Cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 en association : - à la capécitabine, avancé ou métastatique en progression après un traitement antérieur par un taxane, une anthracycline et avec le trastuzumab en situation métastatique. - à un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées, métastatique avec récepteurs hormonaux positifs pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas envisagée. - au trastuzumab chez les patients métastatiques avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après traitement antérieur par trastuzumab en association à une chimiothérapie.	Avec la capécitabine : 1250 mg en une prise par jour en traitement continu (1000 à 1250 mg/j si intolérance)  Avec un inhibiteur de l'aromatase : 1500 mg une fois/j en traitement continu. (de 1250 à 1500 mg/j si intolérance)  Avec le trastuzumab : 1000 mg une fois/j en traitement continu (750 à 1000 mg/j si intolérance)  Prise tous les jours à la même heure au moins 1h avant ou 1h après un repas.	Inhibition des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2).

- Agents différenciateurs. Réxinoïde.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>TARGRETIN®</b> <b>Bexarotène</b> - 75 mg, capsule molle.	Manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.	Dose initiale : 300 mg/m <sup>2</sup> /j en une seule prise lors d'un repas.  Dose entretien : de 100 à 650 mg/m <sup>2</sup> /j en une seule prise lors d'un repas.	Action biologique par liaison sélective (hétérodimerisation) et activation de trois RXR : α, β et γ qui fonctionnent comme facteurs de transcription régulant des processus tels que différenciation, prolifération cellulaire, apoptose et sensibilisation à l'insuline.

b. Chimiothérapie cytotoxique

- Antimétabolites antifoliques

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>LEDERTREXATE®</b> 50 mg/2 mL, solution injectable  <b>METHOTREXATE BIODIM®</b> - 5 mg/2 ml, solution injectable - 25 mg, solution injectable  <b>Methotrexate</b>	- Choriocarcinome placentaire  - Carcinomes vésicaux  - Adenocarcinomes mammaires et ovariens : adjuvant ou après rechute  - Carcinomes des voies aérodigestives supérieures  - Carcinomes de bronches à petites cellules  - Prévention et traitement des localisations méningées tumorales  - Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL): traitement d'entretien  - Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant (consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC)  - Lymphomes malins non hodgkiniens.	- Voie IV, SC ou IM <i>*Doses conventionnelles</i> - Choriocarcinome placentaire : 15 à 30 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 3j la 1 <sup>ère</sup> semaine, puis adaptation. - LAL : traitement d'entretien de 15 à 50 mg/m <sup>2</sup> , la fréquence d'administration dépend du protocole choisi. - Autres tumeurs solides: de 30 à 50 mg/m <sup>2</sup> , souvent en association, intervalles de 1 semaine à 1 mois entre 2 cures.  <i>*Hautes doses</i> - LAL de l'enfant : 3 à 8 g/m <sup>2</sup> /j. - Lymphome malin non hodgkinien: 1 à 3 g/m <sup>2</sup> /prise. - Ostéosarcome : 8 à 12 g/m <sup>2</sup> par administration par semaine en préopératoire. 6 cycles similaires en post-opératoire si bonne réponse.  - Intra-artérielle : De 25 à 50 mg/24h.  - Intra-rachidienne (intra-thécale) 10 mg/m <sup>2</sup> . Maximum 15 mg (prévention et traitement des localisations méningées).	Inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate-réductase réduisant l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape étant nécessaire à la synthèse d'ADN.  L'inhibition de la synthèse d'ADN entraîne ainsi l'inhibition de la prolifération cellulaire.

### c. Hormonothérapie

#### - Progestatifs

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>DEPO- PRODASONE®</b>  <b>Medroxyprogesterone</b>  - 250 mg / 5 mL, suspension injectable  - 500 mg / 3,3 mL, suspension injectable	- Cancers du sein métastatiques hormono-dépendants  - Cancers de l'endomètre après chirurgie.	- Voie IM  De 500 mg à 1000 mg par injection une fois par semaine pendant une durée à déterminer selon le rapport bénéfice/risque.	Progestatif retard spécialement adapté à la thérapie au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein par action antinéoplasique reliée à l'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire.
	- Adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée  - Carcinomes du sein.	- Voie IM  Même posologie que pour le dosage inférieur dans le cancer de l'endomètre  500 mg/jour pendant 4 semaines en dose d'attaque puis 500 mg/prise 2 fois par semaine pendant une durée à déterminer selon le rapport bénéfice/risque en entretien dans le carcinome du sein.	

#### - Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>DECAPEPTYL®</b>  <b>Triptoréline</b>  - 0,1 mg, poudre et solvant pour solvant injectable (SC)  - 3 mg LP, poudre et solvant pour suspension injectable (IM)  - 11, 25 mg LP, poudre et solvant pour solvant pour suspension injectable  - 22,5 mg LP, poudre et solvant pour suspension injectable.	Cancer de la prostate avec métastases. Traitement d'attaque.	- Voie SC  0,1 mg (une injection) par jour pendant 7 jours	Après stimulation initiale, l'administration prolongée entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne.
	Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.	- Voie IM  Une injection à renouveler toutes les 4 semaines à partir de J8 (après les 7 jours de traitement d'attaque)	
	Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.	- Voie IM  Une injection à renouveler tous les 3 mois	Après une première augmentation ( <i>flare-up</i> ), on a diminution des taux de LH et FSH conduisant à une diminution des taux sériques d'oestradiol et de testostérone.
	Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique	- Voie IM  Une injection à renouveler tous les 3 mois.	

<b>GONAPEPTYL®</b> <b>Triptoréline</b> 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie	Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.	- Voie IM ou SC Une injection à renouveler toutes les 4 semaines.	Inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3. Physiopathologie

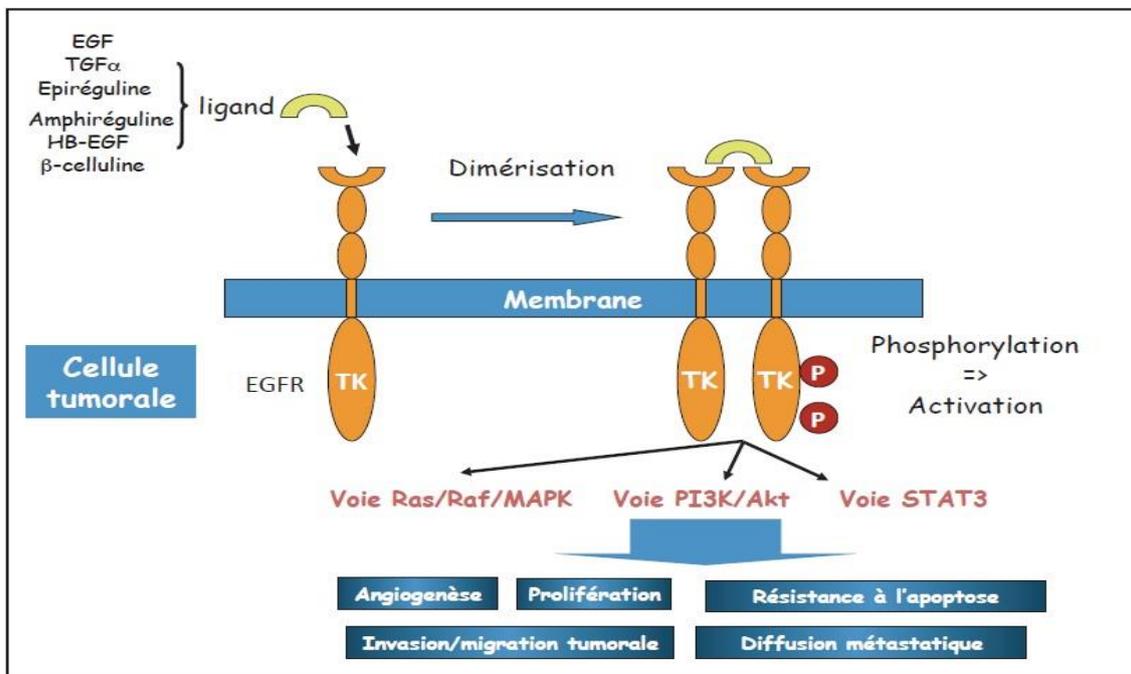
Cet effet indésirable est très fréquemment et majoritairement provoqué par la prise d'inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases anti-EGFR. Il est d'ailleurs l'effet indésirable dermatologique le plus commun de cette classe de médicaments avec environ 90 % des patients atteints sous ce traitement [34].

Les résultats histopathologiques des éruptions acnéiformes induites par les inhibiteurs de l'EGFR apparaissent similaires quel que soit le médicament appartenant à cette classe utilisé. Un infiltrat neutrophile suppuratif est généralement observé dans le derme, en particulier au niveau de l'infundibulum pileaire. Les follicules sont fréquemment élargis et parfois obstrués par des kératinocytes en excès. Les glandes sébacées ne sont pas touchées et une acantholyse intraépidermique en association avec les canaux sudoripares peut aussi être présente, bien que la relation avec l'infiltrat folliculaire et l'éruption acnéiforme ne soit pas encore très claire. Une des constatations les plus frappantes est un *stratum corneum* nettement plus aminci et plus compact qui a été observé avec le géfinitib (Giotrif®). En dernier lieu, les cultures pour *Candida* et les bactéries à l'apparition de ces lésions acnéiformes sont négatives, bien que *Staphylococcus aureus* ait été cultivé dans quelques lésions persistantes (surinfection bactérienne) [44].

Au niveau du mécanisme, le récepteur de l'EGF est une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque, transduisant le signal consécutif à sa liaison à l'EGF. En effet, l'activité anti-tumorale des inhibiteurs de l'EGFR (Caprelsa®, Giotrif®, Tyverb®, Iressa®, Tarceva®) découle de leur capacité à cibler et à empêcher l'activation aberrante ou la surexpression du récepteur de l'EGF dans différentes tumeurs épithéliales. Cependant, ce récepteur joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la peau et notamment dans la physiologie des kératinocytes, plus particulièrement dans ceux situés dans la partie profonde de l'épiderme et dans l'infundibulum pileaire. L'EGFR est en effet majoritairement exprimé sur des kératinocytes indifférenciés, en cours de prolifération dans les couches basale et suprabasale de l'épiderme ainsi que dans les couches externes du cuir chevelu. Son activation régule ainsi les fonctions vitales des kératinocytes comme leur prolifération cellulaire, leur différenciation, leur

migration, la kératinisation, ainsi que la différenciation, le développement normal et la survie des cellules du follicule pileux. Ces fonctions sont relayées à travers plusieurs réseaux de signalisation intracellulaire tels que les voies MAPK, PI3K/Akt protéines kinases activées, ou encore JAK-STAT.

L'hypothèse la plus admise est que le blocage de l'EGFR modifie les voies de signalisation intracellulaire, engendrant arrêt de la croissance des kératinocytes, apoptose, décroissance de la migration cellulaire et augmentation de la différenciation, et déclenchant une réponse inflammatoire relayée par différentes cytokines libérées par les kératinocytes. C'est l'ensemble de ces événements associé avec l'augmentation de la fixation des cellules se traduisant par une occlusion et une rupture folliculaire, qui produisent une éruption papulopustuleuse [34].



**[Figure 5]** Activation du récepteur de l'EGF et des voies de signalisation intracellulaire en aval [45].

Parallèlement à cela, on peut noter que cette éruption est dose-dépendante et qu'il existe par là-même une relation quantitative entre l'apparition de l'éruption papulopustuleuse et la réponse clinique du médicament. Il a en effet été montré que la manifestation et la sévérité de l'éruption acnéiforme paroxystique ont une corrélation positive avec la réponse tumorale et la survie des patients atteints par un cancer du poumon non à petites cellules dans le cas d'un traitement par l'erlotinib [46]. Le bénéfice thérapeutique des inhibiteurs de l'EGFR serait donc plus grand chez les cancéreux développant cette acné iatrogène. En outre, il est aussi admis que

les sites traités préalablement par radiothérapie chez les patients sous anti-EGFR sont généralement épargnés par cette éruption [43].

On retrouve aussi l'acné paroxystique iatrogène comme effet indésirable fréquent de l'évérolimus (Afinitor®, Votubia®) qui est un antinéoplasique inhibiteur de la sérine-thréonine kinase mTOR. Elle est ici décrite comme une éruption de type folliculite papulopustuleuse mais reprend bien les mêmes caractéristiques que celle rapportée avec les inhibiteurs de l'EGFR, à savoir des lésions pustuleuses reposant sur un fond érythémateux, centrées sur le follicule pileux et prédominant nettement sur les zones séborrhéiques ainsi qu'une absence de lésions rétentionnelles (comédon, microkyste) associées, la distinguant clairement d'une véritable acné. En revanche, les lésions sont dans ce cas moins fréquentes et moins sévères qu'avec les anti-EGFR et les signes fonctionnels accompagnateurs (prurit, brûlures...) moins intenses [47]. Des hypothèses physiopathologiques, le plus souvent encore non démontrées sont émises pour expliquer l'apparition de cette éruption acnéiforme. On suppose que cette acné intervient par un processus d'inhibition de la prolifération cellulaire suite à l'inhibition de la réponse aux facteurs de croissance et aux cytokines de la part des inhibiteurs de mTOR. En effet, les inhibiteurs de mTOR peuvent aussi bloquer les effets de protéines impliquées dans les voies de transduction du signal des récepteurs de facteurs de croissance telles que l'EGF, le VEGF ou l'IGF surexprimées dans certaines cellules tumorales, entraînant en aval une activation constitutive de mTOR responsable de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse. Ceci peut ainsi expliquer une certaine similitude avec les inhibiteurs de l'EGFR dans la formation de cet effet indésirable [48].

Cette acné paroxystique inflammatoire est de la même façon un effet indésirable fréquent d'inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases non spécifiquement dirigés à l'encontre de l'EGFR : c'est le cas du Sprycel®, du Zelboraf®, du Sutent®, du Tasigna® et du Nexavar®. Bien que ces lésions indésirables aient été définies comme une acné dans les RCP de ces médicaments, il a été reconnu récemment que les éruptions consécutives à ces traitements ne sont pas tout à fait similaires à celles engendrées par les inhibiteurs de l'EGFR.

En effet, ces lésions apparaissent kystiques, hyperkératosiques et filiformes toujours au niveau folliculaire et se situent toujours dans les mêmes zones que les lésions précédentes. Elles ont en revanche une tendance à apparaître plus tardivement après l'instauration du traitement, soit 2 à 3 mois après ce dernier. Histologiquement, l'infundibulum folliculaire est dilaté, entouré de sébum et de multiples kystes épidermiques. Ces lésions ont donc un aspect très similaire à l'acné paroxystique iatrogène, bien qu'un peu moins inflammatoire et plus kystique. Leur gravité

reste également moins sévère et leur survenue moins fréquente qu'avec les anti-EGFR. La pathogénèse de ces éruptions reste toutefois encore inconnue [49].

En outre, ce type d'effet indésirable est rapporté de manière fréquente avec le bexarotène (Targretin®) et de manière rare après administration de méthotrexate par voie injectable (Ledertrexate®). Bien que référencée dans plusieurs publications, l'acné engendrée par ces médicaments n'est pas décrite et le mécanisme de survenue n'est pas explicité.

A côté des chimiothérapies pouvant possiblement provoquer cette éruption acnéiforme, d'autres anticancéreux sont susceptibles d'aggraver ou de réactiver fréquemment une acné préexistante. C'est le cas de plusieurs médicaments d'hormonothérapie pouvant posséder une composante androgénique, dont la Depo-prodasone® et, à un degré un peu moins fréquent, le Decapeptyl®. La composante androgénique est supposée être à la base de la survenue de cet effet indésirable, car elle est à l'origine de la formation d'acné en temps normal (la Dépo-prodasone® engendre une augmentation de testostérone et il y a une augmentation du taux d'androgène immédiat après l'injection de Decapeptyl® avant diminution).

## **C. Photosensibilisation**

### **1. Définition**

La photosensibilité induite par les médicaments se définit par l'ensemble des phénomènes pathologiques cutanés résultant des effets combinés d'un agent exogène et de la lumière. L'action indirecte du soleil engendre la photoactivation de l'agent chimique, ce qui cause des effets indésirables cutanés. Les réactions de photosensibilité induites par les médicaments sont généralement activées par les radiations ultraviolettes situées dans le spectre des UVA (320-400 nm) et parfois par celles appartenant au spectre des UVB (290-320 nm) et à la lumière visible. Ceci s'explique par le fait que les UVA pénètrent plus profondément que les UVB dans la peau jusqu'aux couches profondes du derme où l'interaction avec les substances photosensibilisantes présentes est possible. Ces réactions de photosensibilité iatrogènes sont principalement la résultante de la prise de médicaments par voie systémique ou parfois de l'application de topiques médicamenteux.

Parmi ces réactions de photosensibilité, deux grands groupes physiopathologiques opposés peuvent être identifiés : la réaction phototoxique et la réaction photoallergique. Au sein

de la famille des antinéoplasiques, il existe de nombreuses molécules photosensibilisantes pouvant être à l'origine de ces réactions, et certaines sont mêmes capables d'engendrer les deux. Ces deux types de réactions se produisent donc sur les zones exposées au soleil à l'exception en général du cuir chevelu, du dos des deux dernières phalanges des doigts, des surfaces périorbitales, sous-narinales et post-auriculaires ainsi que de la partie sous-mentonnière. Une éruption cutanée généralisée indique donc une exposition à une molécule photosensibilisatrice systémique alors qu'une réaction localisée laisse penser davantage à une réaction à un photosensibilisant topique [50].

## 2. Etiologie

On retrouve dans le tableau ci-après en fonction de leur fréquence référencée dans la littérature des RCP, l'ensemble des anticancéreux disponibles à l'officine pouvant engendrer une photosensibilisation.

Au niveau des règles de délivrance, en ce qui concerne les anticancéreux qui n'ont pas été vus précédemment :

- le Glivec® est sur liste I et nécessite une prescription initiale hospitalière de 6 mois réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, en médecine interne, en gastro-entérologie ou aux médecins compétents en cancérologie ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement ;
- le Metvixia®, le Methotrexate Bellon® et le Flutamide® sont des anticancéreux de liste I.

EI	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Photosensibilité</b>	Caprelsa® Zelboraf®	Methotrexate Bellon® Metvixia®	Glivec® Sprycel® Votrient®	Ledertrexate®	Flutamide®

## a. Autres antinéoplasiques

### - Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>CAPRELSA®</b> Vandétanib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>GLIVEC®</b> <b>Imatinib</b>  100 mg et 400 mg, comprimé pelliculé sécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du PDGFR</li> <li>- Leucémie myéloïde chronique (LMC) de l'adulte et de l'enfant chromosome Philadelphie positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée si la greffe de moelle osseuse ne peut être un traitement de première intention</li> <li>- LMC de l'adulte et de l'enfant Ph+ en phase chronique s'il y a échec du traitement par l'IFNα ou en phase accélérée ou en crise blastique</li> <li>- Dermatofibro-sarcome protuberans (DFSP) de l'adulte non résecable et DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas de la chirurgie</li> <li>- Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) de l'adulte Ph+ diagnostiquée <i>de novo</i> en association avec la chimiothérapie</li> <li>- LAL de l'adulte réfractaire ou en rechute en monothérapie</li> <li>- Syndrome hyperéosinophilique (SHE) de l'adulte à un stade avancé et/ou leucémie chronique à éosinophiles avec réarrangement du FIP1L1-PDGFRα</li> <li>- Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes chez l'adulte Kit + (CD 117) non résecables et/ou métastatiques</li> <li>- Traitement adjuvant de l'adulte présentant un risque significatif de rechute après résection d'une GIST Kit+</li> </ul>	<p>Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs : 400 mg/jour en une prise.</p> <p>LMC de l'adulte en phase chronique : 400 mg/j en une prise en dose initiale puis de 400 à 800 mg/j en 1 ou 2 prises en dose d'entretien (en 2 prises seulement si 800 mg/j)</p> <p>LMC de l'adulte en phase accélérée ou en crise blastique : 600mg/j en une prise en posologie usuelle. Posologie max de 600 à 800 mg/j en 1 à 2 prises.</p> <p>LMC de l'enfant (&gt;2 ans) en phase chronique ou accélérée : dose initiale de 340 mg/m<sup>2</sup>/jour en 1 à 2 prises. Maximum : 800 mg/j en 2 prises.</p> <p>GIST: dose usuelle de 400 mg par prise une fois par jour.</p> <p>LAL de l'adulte : dose usuelle de 600 mg/j par prise une fois/j.</p> <p>Leucémie chronique à éosinophiles et/ou SHE : dose initiale de 100 mg/prise 1 fois/j. 400 mg/prise 1 fois/j en entretien.</p> <p>DFSP : 400 mg/prise 2 fois/j.</p> <p>LAL de l'enfant (&gt;1 an) : dose usuelle de 340 mg/m<sup>2</sup>/j en une prise. Dose max de 600 mg/prise 1 fois/j.</p> <p>Prise pendant le repas. Eviter de s'allonger juste après la prise.</p>	<p>Inhibition puissante de la tyrosine kinase Bcr-Abl.</p> <p>Inhibition du PDGFR et du c-Kit et des processus cellulaires qu'ils reliant.</p>

<b>SPRYCEL®</b> Dasatinib	Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied
<b>VOTRIENT®</b> Pazopanib	

- Inhibiteurs de protéines kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>ZELBORAF®</b> Vémurafénib	Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied		

- Agents photosensibilisants. Voie locale.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>METVIXIA®</b> Aminolévulinate de méthyle - 168 mg/g, crème	<p>- Carcinome basocellulaire (CBC) superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être d'abord confirmées par biopsie.</p> <p>- Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.</p>	<p>CBC : une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Lésions traitées évaluées après 3 mois et, si besoin, deux séances à une semaine d'intervalle l'une de l'autre doivent être répétées.</p> <p>Carcinomes intraépidermiques : 2 séances de thérapie photodynamique espacées d'une semaine. Lésions traitées évaluées après 3 mois et si besoin, 2 séances supplémentaires à une semaine d'intervalle.</p>	<p>Réaction de phototoxicité envers les cellules cibles.</p> <p>Accumulation intracellulaire des porphyrines à l'endroit des lésions cutanées traitées.</p> <p>Sous l'action de la lumière et de l'oxygène, de l'oxygène singulet se forme, perturbant les compartiments cellulaires, surtout les mitochondries.</p>

b. Chimiothérapie cytotoxique

- Antimétabolites antifoliques

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>LEDERTREXATE®</b> <b>METHOTREXATE</b> <b>BIODIM®</b> Méthotrexate	Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène		
<b>METHOTREXATE</b> <b>BELLON®</b>  Méthotrexate 2,5 mg, comprimé	Traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques	10 à 15 mg/m <sup>2</sup> une seule fois par semaine.	Inhibition de la synthèse d'ADN et de la prolifération cellulaire par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate-réductase.

### c. Hormonothérapie

#### - Antihormones et apparentés. Antiandrogènes.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>FLUTAMIDE®</b> <b>Flutamide</b> 250 mg, comprimé	Cancer de la prostate avec métastases.	Un comprimé par prise, 3 fois par jour.  Durée de traitement à adapter selon rapport bénéfice/risque.	Blocage des récepteurs androgéniques prostatiques.

### 3. Les réactions phototoxiques

Ce sont des réactions fréquentes chez les individus traités par certains agents et exposés à des quantités suffisantes de lumière. Ces réactions se manifestent habituellement comme un coup de soleil exagéré et se produisent en raison des effets délétères de la lumière sur l'ADN et la membrane cellulaire. La dermatite phototoxique est ainsi une réaction cutanée inflammatoire causée exclusivement par une réaction photochimique sans mécanisme immunologique, conduisant à la réaction toxique de divers agents chimiques activés par la lumière ultra-violette et son action sur des composants cellulaires, comme l'ADN.

La plupart des composés sont activés par des longueurs d'onde dans le spectre des UVA, bien que certains composés présentent des pics d'absorption dans le spectre des UVB ou la plage de la lumière visible. Lorsqu'une molécule photosensibilisante absorbe la lumière ultraviolette (photoactivation), elle passe de son état fondamental à un état excité singulet puis triplet. Elle retourne à son état fondamental par transfert d'énergie, d'électrons ou d'hydrogène aux molécules avoisinantes avec création d'espèces réactives de l'oxygène (oxygène singulet, anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle) à l'origine d'altérations nucléaires, cytoplasmiques ou membranaires et de l'effet cytotoxique. La plupart de ces réactions endommageant la cellule sont des réactions photodynamiques dépendantes de l'oxygène, essentiellement radicalaires. Elles incluent les voies de transduction du signal qui résultent en la production de cytokines pro-inflammatoires et de métabolites de l'acide arachidonique, les principaux composants de la réponse inflammatoire, se traduisant par une exagération de la réponse cutanée normale au soleil (aspect de « coup de soleil exagéré »).

A la suite de la réaction décrite sur les surfaces du corps photo-exposées, la réaction inflammatoire se produit ainsi sous la forme d'une dermatite aiguë caractérisée par un érythème actinique possiblement sous ses quatre stades de sévérité : érythème rosé, érythème rouge vif,

érythème cyanique (œdémateux et douloureux), érythème bulleux (même si cela peut se limiter à de simples vésicules ou cloques), ainsi que par une hyperpigmentation secondaire. C'est un coup de soleil pathologique car survenant seulement après quelques minutes à heures d'exposition au soleil, le plus souvent sous l'action d'un rayonnement habituellement non érythématogène (UVA). L'apparition de ces lésions intervient donc plus rapidement que lors des réactions photoallergiques, s'accompagne d'une sensation de brûlure plutôt que d'un prurit, s'apaise généralement avec une fine desquamation et une hyperpigmentation secondaire durable et se résout en quelques jours, voire quelques semaines. La réaction phototoxique est strictement localisée aux zones exposées et imprégnées de la substance photosensibilisante avec une limitation des lésions au niveau des zones décrites précédemment. En outre, la phototoxicité chronique peut, elle aussi, apparaître comme un coup de soleil exagéré ou une lichenification causé par des frottements et des grattages répétés.

Ainsi, strictement sur l'apparence clinique des lésions, la distinction entre les réactions phototoxique et photoallergique peut être difficile, les manifestations cliniques de phototoxicité pouvant aussi différer légèrement en fonction du médicament incriminé. Parmi ces manifestations, on peut constater une éruption lichenoïde plane, des dyschromies, une pseudoporphyrie, une porphyrie cutanée tardive caractérisée par des érosions cutanées, des cicatrices et des cloques sous-épidermiques sur la partie dorsale des mains. De même, les ongles peuvent être touchés par la photosensibilisation avec une photo-onycholyse qui touchera le tiers distal de l'ongle. Le décollement se traduit par une zone blanchâtre de forme semi-lunaire, pouvant aboutir à la chute de l'ongle. Elle touche principalement les ongles des mains, parfois ceux des pieds et bien que quelquefois isolée, elle intervient majoritairement lors d'une éruption phototoxique concomitante des zones découvertes.

L'analyse histopathologique des réactions phototoxiques montre une spongiose épidermique et un œdème dermique, avec un infiltrat mixte de lymphocytes, macrophages et neutrophiles. Dans les réactions phototoxiques aiguës, des kératinocytes nécrotiques ont été observés. La pigmentation bleu-grise résultant de certaines réactions phototoxiques vient de l'augmentation de mélanine dans le derme ou du dépôt du médicament ou de ses métabolites dans la peau.

Enfin, on peut noter qu'il existe d'autres manifestations cliniques de la phototoxicité (dermite des prés, dermite pigmentaire en breloque) mais celles-ci ne sont pas engendrées par l'administration de médicaments (végétaux, produits cosmétiques) [50] [51].

#### 4. Les réactions photoallergiques

Ce sont des réactions moins fréquentes que les réactions phototoxiques qui se développent seulement chez une minorité d'individus exposés à la combinaison d'un composé avec la lumière UV. La quantité de médicament nécessaire pour les réactions photoallergiques est considérablement plus faible que celle requise pour les réactions phototoxiques. Ce sont des réactions photo-immunologiques d'hypersensibilité retardée décrites comme des réponses immunitaires à médiation cellulaire réagissant à un composé activé par la lumière.

Au niveau de la physiopathologie, il existe tout d'abord une phase de sensibilisation pour la photoallergie. C'est une phase asymptomatique, durant une à deux semaines, qui a lieu au cours du premier contact entre le médicament et les photons UV et qui consiste à rendre la molécule photo-allergisante. Durant cette phase, deux mécanismes sont actuellement retenus concernant la formation du photoantigène. Le premier suggère que l'absorption des radiations UV (ici aussi majoritairement les UVA) par l'agent photosensibilisant conduit à la formation de photoproduits stables. L'un de ces photoproduits sert alors d'haptène et peut se lier avec une protéine tissulaire, ce qui le rend antigénique. Dans le second mécanisme, le médicament passe dans un état excité et instable après absorption lumineuse. Lorsque la molécule revient à son état fondamental, de l'énergie est libérée, facilitant sa conjugaison avec une protéine transporteuse telle que l'albumine. Un antigène complet est alors formé.

Le photoantigène ainsi formé, que ce soit via l'un ou l'autre des mécanismes précédemment décrits, sera capable d'induire la réaction immunologique. La pathogénie se produit en effet de la même manière que pour la dermatite allergique de contact avec une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire. Plus précisément, les cellules de Langerhans situées dans l'épiderme et les autres cellules présentatrices d'antigène captent le photoallergène et migrent à travers le derme vers les ganglions lymphatiques régionaux où lui sont présentés les lymphocytes T qui expriment les récepteurs spécifiques de l'antigène. Les lymphocytes T activés prolifèrent et se différencient en lymphocytes T effecteurs et en lymphocytes T « mémoires » circulants qui vont pouvoir retourner vers l'épiderme si le photoallergène est réintroduit et conduire à une réponse inflammatoire cutanée. Cette phase de déclenchement se développe généralement dans les 24 à 72 heures après exposition et contact avec le même photoallergène. Les kératinocytes et les cellules de Langerhans prennent en charge l'antigène, engendrant une production de cytokines et chimiokines permettant le recrutement dans le derme des lymphocytes T « mémoires » CD4+ et CD8+. Ces lymphocytes T portent à leur surface des récepteurs de chimiokines et des

molécules de domiciliation appelées CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*). Les lymphocytes T CD8 jouent un rôle effecteur essentiel dans le déclenchement des lésions car ils exercent leurs activités cytotoxiques en détruisant les kératinocytes et en les mettant en apoptose. Les lymphocytes T CD4, quant à eux, semblent posséder des propriétés régulatrices aboutissant à la résolution de l'inflammation.

Cliniquement, ces réactions photoallergiques ressemblent à une dermatite de contact allergique, avec une répartition des lésions limitée aux zones exposées au soleil, bien que pouvant s'étendre parfois à des surfaces couvertes de la peau. Elles se manifestent habituellement par une éruption eczémateuse prurigineuse avec un érythème et des vésicules dans la phase aiguë. Dans de plus rares cas, l'aspect est urticarien, à type d'érythème polymorphe, lichénoïde avec une desquamation ou encore à type de prurigo. Des aspects à type de lupus érythémateux ont pu être décrits, de forme chronique, discoïde ou subaiguë avec une éruption psoriasiforme ou annulaire photodistribuée. L'hyperpigmentation ne se produit pas dans les réactions photoallergiques.

À l'arrêt du photoallergène responsable, l'évolution est prolongée avec une régression progressive des lésions en plusieurs semaines. Pour certaines molécules, la symptomatologie peut être persistante et on peut constater deux périodes : la première est une réaction transitoire à la lumière en cas de persistance de l'éruption phototosensible de plusieurs mois à un an, la seconde est une dermatose actinique chronique en cas de persistance de la photosensibilité plus d'un an après la suppression du photoallergène initial. Cette dernière est très rare mais correspond à la forme la plus sévère de photosensibilité.

Au niveau histopathologique, les réactions photoallergiques ressemblent à une dermatite de contact avec une spongiose et une exocytose épidermique contingentes. On décrit aussi un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire dermique ainsi que des kératinocytes nécrotiques qui forment la lésion essentielle de la photoallergie.

L'examen physique et les antécédents positifs de réactions de photosensibilité avec des médicaments ou des substances localement appliquées sur la peau sont d'une grande importance. Pour le diagnostic de la dermatite de contact photoallergique, le photopatch test est un outil important. Le phototest, avec les UVA, UVB et dans certains cas avec lumière visible, est utile dans le diagnostic des troubles de photosensibilité et interprété en observant l'aspect de petites zones cutanées de l'arrière ou de l'intérieur des avant-bras avec l'augmentation graduelle de la dose de lumière [50] [51].

## 5. Photosensibilisation par les anticancéreux

Parmi les anticancéreux pouvant être délivrés à l'officine, c'est dans la classe des inhibiteurs de tyrosine kinases que l'on retrouve le plus fréquemment ces réactions de photosensibilisation. Toutefois, tous les inhibiteurs de tyrosine kinases n'entraînent pas de photosensibilisation. Le vandétanib et le vémurafénib engendrent le plus fréquemment ces réactions tandis que le pazopanib, le dasatinib et l'imatinib les causent de façon peu fréquente.

Pour ces molécules, il s'agit d'un mécanisme de phototoxicité, notamment pour le vémurafénib qui induit très fréquemment de nettes réactions de phototoxicité aux UVA dépendantes de la vitamine PP et des porphyrines. Il s'agit en revanche dans le cas du vémurafénib d'un nouveau type de phototoxicité qui apparaît immédiatement avec une sensation de brûlure mais avec une évolution différente de l'urticaire solaire [52] [53]. Les lésions caractéristiques de phototoxicité, puis l'hyperpigmentation cutanée vues dans les réactions phototoxiques, sont cependant bien observées avec le vandétanib et des réactions limitées aux zones photoexposées sont décrites avec l'imatinib [54]. De plus, l'hypothèse que des polymorphismes génétiques et/ou que l'inhibition par l'imatinib de protéines transmembranaires (de la famille des ATP-binding cassette) perturbant consécutivement l'homéostasie des porphyrines puissent augmenter le risque potentiel de phototoxicité, a notamment été émise. Dans le même temps, on note que pour le pazopanib, l'imatinib et le dasatinib, la protection de la peau contre les rayons ultraviolets est modifiée en raison de l'altération de la mélanogénèse induite par ces molécules via une inhibition de l'activité de c-Kit [55]. Toutes ces constatations peuvent expliquer que les manifestations phototoxiques peuvent différer plus ou moins légèrement selon le médicament employé. Enfin, on a pu constater toutefois qu'un cas de photoallergie a été rapporté avec le vandétanib, un inhibiteur de l'EGFR [56].

D'autres questions au sujet de ces réactions de photosensibilité restent à élucider plus complètement, notamment concernant le fait que certaines molécules inhibitrices de tyrosine kinases ayant des mécanismes d'action assez proches de celles décrites ici n'engendrent pas de réactions de photosensibilité.

Ces réactions de photosensibilité sont aussi des effets indésirables secondaires à un traitement par le méthotrexate, anticancéreux cytotoxique, quelle que soit la forme dans laquelle il est administré (Methotrexate Bellon®, Ledertrexate®). Dans ce cas, on observe cliniquement au début de l'épisode des lésions érythémateuses et œdémateuses nettement démarquées et limitées aux zones photo-exposées ainsi qu'une sensation de brûlure, alors que se forment par la suite des

lésions vésiculaires et eczémateuses ressemblant à une dermatite de contact allergique. Ces réactions cutanées peuvent être aussi accompagnées de symptômes systémiques tels que la fièvre.

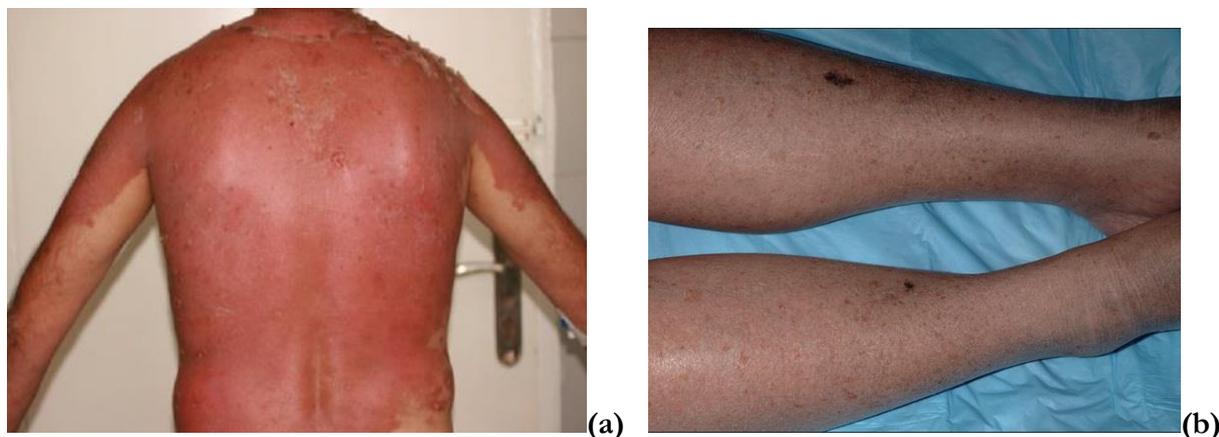
Il s'agit en fait ici d'une réaction phototoxique inhabituelle de « réactivation de brûlure solaire » induite par le méthotrexate. Les premières réactions de ce type avec le méthotrexate ont été rapportées dans les années 1960 et ont assez rapidement montré que ce n'était pas une véritable réaction de photosensibilité. En raison de ses différentes appellations dans la littérature médicale et des possibles confusions quant à son identification, la classification de ce type de réaction n'est pas encore bien définie. Cet effet indésirable pouvant être induit par les UVA, les UVB ou les deux, on peut le trouver sous le nom de « photodermatite de réactivation » ou encore de « réaction de photoréactivation ». La pathogénèse de ce phénomène n'est pas encore bien comprise même s'il a été suggéré que l'augmentation de la synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines pour la régénération épidermique peut être bloquée par le méthotrexate et que celui-ci pourrait aussi inhiber les réponses des cellules mononucléées aux ultra-violets.

Cette « réaction de photoréactivation » est donc une réaction spécifique, idiosyncrasique et rare de photosensibilité. Il faut enfin noter que même s'il n'est pas référencé dans la littérature des RCP car étant intervenu à des fréquences trop rares pour être réellement connu, ce type de réaction a aussi été décrit avec d'autres antinéoplasiques tels que la bléomycine, le cyclophosphamide ou encore la vinblastine [57].

En outre, on observe aussi de fréquentes réactions de photosensibilité avec l'aminolévulinate de méthyle (Metvixia®), mais ces effets sont normaux puisqu'ils font partie intégrante du mécanisme d'action du médicament. En effet, après application topique de Metvixia®, les porphyrines s'accumulent à l'endroit des lésions cutanées traitées, de façon intracellulaire. Les porphyrines intracellulaires (y compris de type PpIX) sont photoactives, avec des composants fluorescents. Sous l'action de la lumière et en présence d'oxygène, de l'oxygène singulet se forme, ce qui risque d'endommager les compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. L'activation par la lumière des porphyrines accumulées entraîne une réaction photochimique et par conséquent une phototoxicité pour les cellules cibles exposées à la lumière.

C'est donc ici un mécanisme de phototoxicité dont l'étendue varie en fonction de l'absorption du médicament par la peau et en fonction de l'étendue de la surface sur laquelle a été appliqué le produit. Ces lésions se limitent toujours aux zones photo-exposées et le plus souvent autour de la zone traitée par le Metvixia®.

Enfin, les réactions de photosensibilité avec le flutamide, décrites comme très rares, semblent quant à elles être engendrées par un mécanisme photoallergique même s'il a été établi *in vitro* que cette molécule peut entraîner une réaction phototoxique [51] [58] [59].



**[Figure 6]** Aspects cliniques de la photosensibilisation par les anticancéreux  
**(a)** Réaction phototoxique avec le méthotrexate avec plaques érythémateuses nettement marquées sur les zones photo-exposées au niveau dorsal [57].  
**(b)** Pigmentation bleu-grise foncée sur le tibia, consécutive à une réaction de photosensibilisation induite par le Zelboraf® [54].

## D. Proliférations hyperkératosiques

### 1. Etiologie

On retranscrit dans le tableau suivant en fonction de leur fréquence publiée dans la littérature des RCP, l'ensemble des anticancéreux disponibles à l'officine pouvant engendrer des proliférations hyperkératosiques.

Au niveau des règles de délivrance, en ce qui concerne les anticancéreux qui n'ont pas été vus précédemment, la Bleomycine Bellon® est un médicament appartenant à la liste I et soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

EI	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Hyperkératose</b>	Tafinlar® Zelboraf®	Sutent®		Bleomycine®	
<b>Kérato- acanthome et carcinome épidermoïde cutané</b>	Zelboraf®	Tafinlar®	Nexavar®		

<b>Kératose actinique</b>	Zelboraf®	Tafinlar®			
<b>Keratose pilaire</b>		Zelboraf®			
<b>Kératose séborrhéique</b>	Zelboraf®	Tafinlar®			
<b>Papillome</b>	Tafinlar® Zelboraf®	Tasigna®			

### a. Autres antinéoplasiques

#### - Inhibiteurs de protéines kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>TAFINLAR®</b> Dabrafénib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>ZELBORAF®</b> Vémurafénib			

#### - Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>NEXAVAR®</b> Sorafénib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>SUTENT®</b> Sunitinib			
<b>TASIGNA®</b> Nilotinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène	

### b. Chimiothérapie cytotoxique

#### - Autres cytotoxiques

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>BLEOMYCINE</b> <b>BELLON®</b>  Bleomycine  15 mg, poudre pour solution injectable	- Carcinomes épidermoïdes  - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens  - Carcinomes testiculaires	- Voie IV, SC ou IM  10 à 20 mg /m <sup>2</sup> 1 à 2 fois/semaine jusqu'à une dose cumulative totale maximale de 300 mg.	Cytostatique. Mécanisme d'action toujours pas clairement élucidé. Essentiellement par cassure simple du double brin de l'ADN.

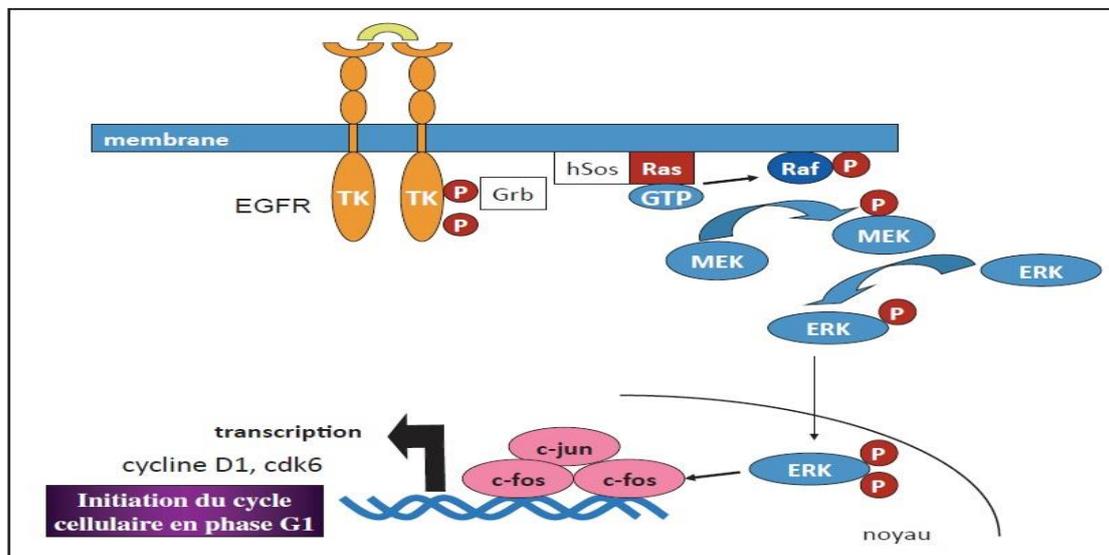
## 2. Les inhibiteurs de B-Raf

Les proliférations hyperkératosiques étudiées dans cette partie peuvent toutes sans exception être engendrées par les inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf. Afin de pouvoir comprendre la physiopathologie de ces effets indésirables hyperkératosiques, il est nécessaire de s'intéresser au mécanisme sur lequel vont intervenir ces médicaments.

La sérine-thréonine kinase B-Raf fait partie, avec A-Raf et C-Raf, des protéines de la famille Raf-1 activées par les protéines Ras. Cette famille de proto-oncogènes Ras, qui comprend trois gènes bien caractérisés H-Ras, N-Ras et K-Ras, joue un rôle important dans la transmission de signaux extracellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaires, ainsi que de l'angiogénèse des cellules tumorales. Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires dont l'EGFR [45].

Les mutations oncogéniques de B-Raf induisent une activation constitutive des protéines B-Raf par la voie Ras/Raf/MEK/ERK, qui est donc capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance normalement requis pour la prolifération. La fréquence des mutations B-Raf est très élevée dans certains cancers (environ 50 % dans les mélanomes). La mutation B-Raf la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90 % des mutations B-Raf observées dans les mélanomes.

Sur le marché français, le vémurafénib (Zelboraf®) et le dabrafénib (Tafinlar®) sont les deux seules molécules exclusivement inhibitrices de la forme activée des protéines kinases B-Raf porteuses de mutations au niveau du codon 600.



[Figure 7] Schéma simplifié de la voie Ras/MAPK [45].

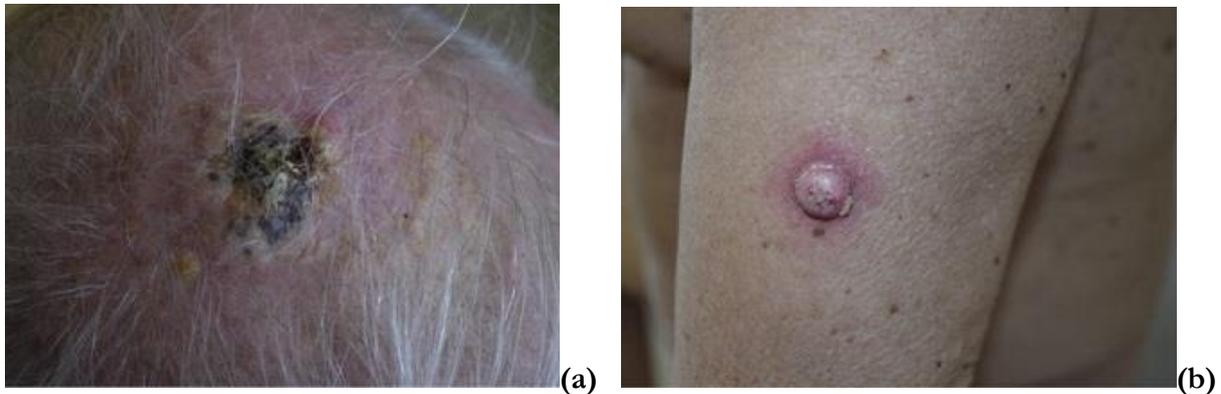
### 3. Carcinomes épidermoïdes cutanés et kératoacanthomes

Il s'agit des effets indésirables cutanés à la fois les mieux individualisés et les plus spectaculaires des inhibiteurs de B-Raf. Ils sont considérés comme très fréquents avec le vémurafénib et fréquents avec le dabrafénib. Les lésions se développent progressivement ou de façon plus éruptive (apparition et croissance rapide) entre 6 et 18 semaines après le début du traitement, sont volontiers multiples et se présentent comme kératosiques, papuleuses ou nodulaires. Elles sont donc diagnostiquées comme étant des kératoacanthomes, voire parfois des carcinomes épidermoïdes cutanés à l'examen anatomopathologique. Elles apparaissent plus fréquemment sur les zones chroniquement photo-exposées bien qu'apparaissant parfois sur des régions non photo-exposées et seraient moins fréquentes chez les sujets jeunes [60].

Les kératoacanthomes sont des tumeurs cutanées de malignité incertaine (« *borderline* ») alors que les carcinomes épidermoïdes cutanés (ou carcinomes spinocellulaires) regroupent les tumeurs malignes cutanées et distinctes des autres tumeurs épithéliales cutanées comme les carcinomes basocellulaires. L'existence même des kératoacanthomes est controversée puisque, pour certains, il s'agit d'authentiques lésions bénignes alors que pour d'autres il s'agirait en fait de carcinomes épidermoïdes très bien différenciés. Les kératoacanthomes ont une apparence très caractéristique sous la forme de lésions kératosiques avec un cratère central ulcéré. A l'examen histologique, la prolifération épidermique est faite de kératinocytes bien différenciés, formant des bords surplombant une zone centrale déprimée remplie de débris de kératinocytes. Elles apparaissent et croissent rapidement et classiquement et, contrairement aux carcinomes épidermoïdes cutanés, peuvent involuer spontanément. Ce sont des tumeurs qui restent assez méconnues puisque ni l'examen clinique ni l'examen anatomopathologique ne permettent de les distinguer d'authentiques carcinomes épidermoïdes très différenciés, bien qu'il ait été mis au point récemment un modèle de coloration de l'expression du TNF- $\alpha$  permettant de les distinguer. Généralement, l'analyse histologique permet de poser le diagnostic de carcinome épidermoïde lorsque la prolifération semble plus agressive [61] [62].

Ces tumeurs épithéliales induites semblent liées à l'induction de la prolifération de kératinocytes de type B-Raf « sauvage » (*wild-type*), c'est-à-dire non porteurs de mutations V600E. L'inhibition thérapeutique de B-Raf entraînerait ainsi une activation paradoxale de la voie de signalisation MAP kinase dans ces cellules, notamment par hétérodimérisation B-Raf/C-Raf ou C-Raf/C-Raf, et *in fine* une stimulation accélérée de MEK-ERK en aval. Le taux de mutations Ras en amont, notamment H-Ras, semble clairement très élevé dans ce contexte et serait un facteur favorisant, voire déclenchant. Dans le même sens, il a été rapporté un taux de mutations Ras

significativement plus élevé dans les kératoacanthomes ou carcinomes épidermoïdes de patients traités par vémurafénib ou sorafénib que dans ceux provenant d'une population témoin ou immunodéprimée. Il ne semble en revanche pas qu'une infection par *papillomavirus* humain (HPV) soit impliquée [60].



**[Figure 8]** Présentations cliniques des tumeurs induites par les inhibiteurs de B-Raf [60].  
(a) Carcinome épidermoïde du cuir chevelu.  
(b) Kératoacanthome du bras.

On note qu'en dehors des inhibiteurs exclusifs de B-Raf, seul le sorafénib (Nexavar®) peut engendrer ce type d'effets indésirables, à un degré moins fréquent. Cela s'explique par le fait que le sorafénib est un inhibiteur multikinase des différentes isoformes des sérine-thréonine kinases Raf (C-Raf, B-Raf, V600E B-Raf) présentes dans les cellules tumorales, lui donnant aussi le nom d'inhibiteur pan-RAF. De la même façon qu'avec le vémurafénib et le dabrafénib, le sorafénib induit une dimérisation B-Raf/C-Raf dans les kératinocytes en culture et active C-Raf avec un effet dose-dépendant sur l'activation de la voie MAP-kinase et sur la prolifération des kératinocytes. C'est l'activation paradoxale de ERK en aval par les inhibiteurs de Raf dans la peau qui aura donc induit des changements dans la biologie des kératinocytes avec l'activation de la voie de signalisation MAP-kinase et la prolifération cellulaire associée à un spectre de lésions cutanées allant de lésions bénignes folliculaires kystiques plus ou moins inflammatoires à carcinomes épidermoïdes cutanés semblables aux kératoacanthomes [63]. Cette inhibition par le sorafénib a donc un effet contraire sur les kératinocytes, engendrant leur prolifération pouvant aboutir à des carcinomes épidermoïdes cutanés, par opposition à l'apoptose qu'il induit dans les cellules cancéreuses [34].

Il a été émis l'hypothèse que des événements génétiques somatiques supplémentaires et peut-être préexistants pourraient influencer l'évolution des lésions bénignes vers des tumeurs plus malignes prolifératives. Le fait que ces lésions cutanées se produisent plus fréquemment avec les inhibiteurs exclusifs de B-Raf plus puissants et spécifiques qu'avec l'inhibiteur pan-Raf pourrait

résulter de l'effet différentiel de ces médicaments sur C-Raf ou des diverses biodisponibilités des médicaments dans la peau [63].

Ces lésions ne sont généralement pas douloureuses, ni handicapantes pour la vie quotidienne, bien que certaines peuvent grandir et devenir assez envahissantes. Le principal problème de ces lésions sera de les différencier entre elles car certaines peuvent être malignes et devenir métastatiques, requérant dans ce cas un traitement rapide. En effet, il est observé un spectre de néoplasies épidermoïdes kératinisantes allant de kératoacanthomes atypiques à carcinomes épidermoïdes cutanés envahissants. Aussi de multiples lésions avec des degrés d'atypie différents peuvent survenir chez un même patient, cela peut être une raison pour procéder à une biopsie systématique de plusieurs lésions d'un même patient afin d'utiliser un traitement adapté [64].

Enfin, on pourra remarquer que le carcinome basocellulaire (l'autre grand type de carcinome cutané avec le spinocellulaire, se développant à partir de la couche basale de l'épiderme), a aussi été décrit comme un effet indésirable possible des inhibiteurs de B-Raf, mais à une fréquence moindre par rapport à ceux étudiés juste avant. Ces carcinomes ont été constatés lors des phases de développement du vémurafénib et du dabrafénib. Leur mécanisme d'apparition n'a pas encore été décrit, la responsabilité de ces deux molécules n'ayant encore pas été formellement établie [60].

#### **4. Proliférations épithéliales hyperkératosiques bénignes**

Ces lésions sont très fréquentes aussi bien avec le vémurafénib qu'avec le dabrafénib. Elles sont décrites comme et peuvent correspondre à des kératoses actiniques (lésions squameuses ou croûteuses, ici souvent hypertrophiques) ou à des kératoses séborrhéiques (lésions limitées sous forme de macules, papules ou plaques verruqueuses recouvertes d'un enduit squamo-kératosique gras) mais il s'agit majoritairement de papillomes cutanés d'aspect verruqueux. Ces lésions peuvent apparaître, parfois de façon éruptive, dès le début du traitement, avec un pic de fréquence entre la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine, préférentiellement chez les personnes âgées et sur la face, même si le tronc est aussi souvent concerné.

Sur le plan histologique, on décrit une lésion bénigne bien différenciée, associant une hyperkératose avec acanthose et papillomatose mais sans koilocytose<sup>10</sup>. Des atypies cellulaires légères ou modérées ont également été observées. Ne correspondant pas de manière exacte ni aux définitions des kératoses actiniques et séborrhéiques, ni à celle du papillome, ces proliférations induites ont donc été caractérisées par le terme de « kératoses verruqueuses ». Enfin, il faut noter que la recherche d'HPV sur ces lésions s'est révélée négative dans la quasi-totalité des cas où elle a été réalisée, il est donc peu probable que ce virus contribue à la formation de ces lésions [60].

L'hypothèse suggérée est que ces lésions de type « kératoses verruqueuses » sont des présentations cliniques précoces des carcinomes épidermoïdes cutanés induits par les inhibiteurs de B-Raf, les deux manifestations représentant les extrémités d'un même spectre, avec continuum de l'un à l'autre. Cette théorie est renforcée d'une part par la mise en évidence histologique d'atypies fréquentes au sein de ces papillomes à l'inverse d'un aspect verruqueux dans certains carcinomes épidermoïdes, et d'autre part par la présence en amont de mutations dans Ras (H ou K-Ras) aussi bien que dans PIK3CA, gène encodant pour une protéine sous-unité de la classe des PI3 kinases [65].

En outre, après ces papillomes verruqueux qui sont les plus présents, on trouve des lésions à type de kératose pilaire identifiées aussi comme des effets indésirables fréquents seulement chez les patients traités par le vémurafénib. Il s'agit généralement d'une éruption diffuse à type de papule hyperkératosique centrée sur les follicules pileux reposant sur un fond érythémateux. C'est l'aspect rugueux que ces lésions donnent à la peau qui peut faire penser à une kératose pilaire sévère et étendue (qui, elle, ne repose pas sur un fond érythémateux). Elles apparaissent assez rapidement de façon modérée, dès le premier mois de traitement, au niveau des faces d'extension des bras, des faces antérieures des cuisses et parfois au niveau du tronc alors que le visage est épargné [60].

Au niveau histopathologique, ces lésions sont très probablement liées à une hyperkératose de l'ostium folliculaire consécutive aux modifications de la prolifération kératinocytaire induites par le médicament. Un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire a également été individualisé [60].

On peut enfin noter que même si elles ne sont pas décrites dans les RCP du Tafinlar®, ces lésions à type de kératose pilaire ont déjà été individualisées chez les patients traités par le dabrafénib [60].

---

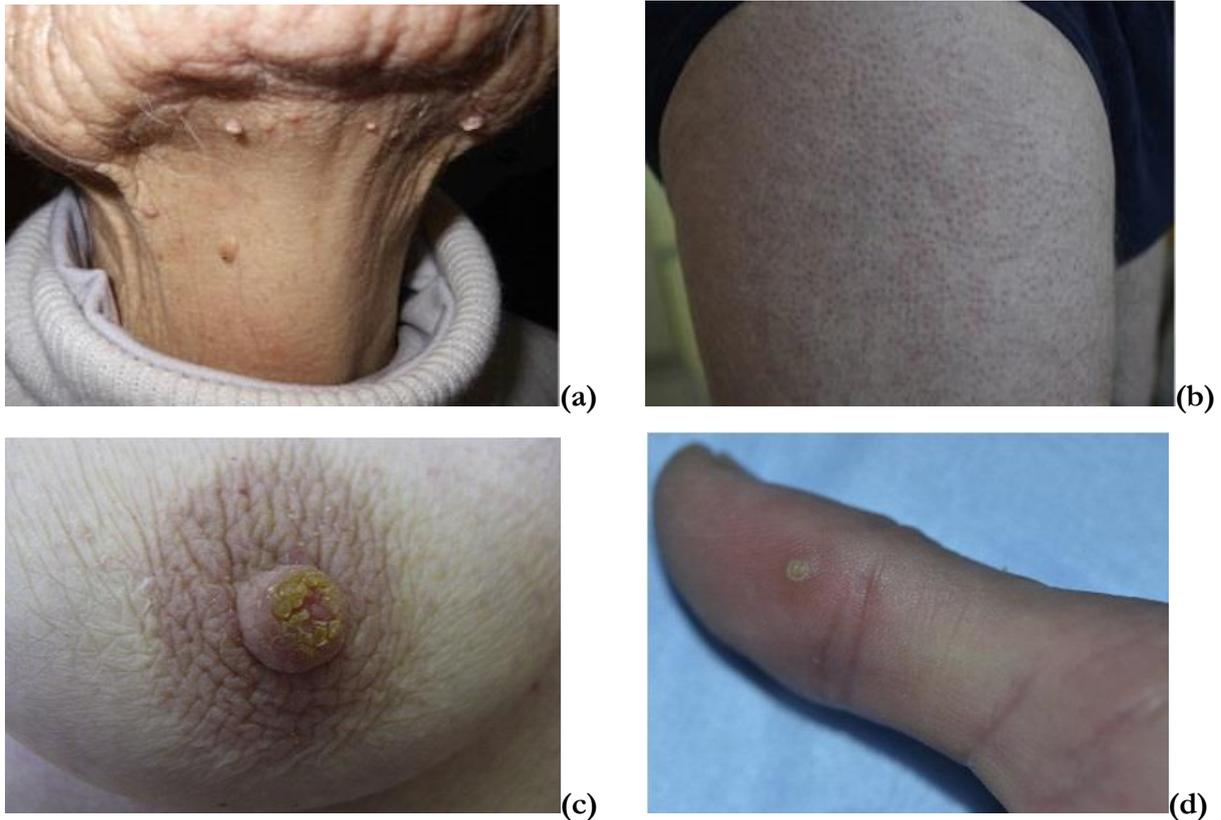
<sup>10</sup> Présence de cellules possédant, autour de leur(s) noyau(x) une vacuole observable en microscopie sous forme d'un halo clair repoussant le cytoplasme à la périphérie.

Des hyperkératoses localisées sont également décrites avec ces inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf. Ce sont des formes aberrantes de kératinisation de l'épiderme confinées à des points de pression ou de frottement principalement sur les régions plantaires. Une hyperkératose de la région palmaire et des mamelons a également été souvent décrite. Ces lésions se présentent comme douloureuses dans des zones hyperkératosiques, sans dysesthésie, cloque, desquamation, érythème ni ulcération. En 2 à 6 semaines, la douleur disparaît et la zone touchée reste hyperkératosique. Chez certains patients, il est possible d'observer une tendance cyclique. En effet, une fois l'hyperkératose déclarée sur le plan clinique, elle se détache consécutivement de la plante des pieds et le patient a une courte période asymptomatique. Cependant, chez les survivants à long terme, en poursuivant le traitement par un inhibiteur de B-Raf, l'hyperkératose refait surface, comme les symptômes associés [66].

Il est en outre constaté que ces lésions bénignes kératosiques peuvent aussi se manifester sous la forme d'autres tumeurs non cancéreuses, incluant dermatose acantholytique, kératose séborrhéique ou mêmes verrues. On peut les trouver notamment au niveau des joues, du nez et à la face antérieure du thorax.

De la même façon, des hyperkératoses superficielles sont décrites comme effet indésirable fréquent du sunitinib (Sutent®) et rare de la bleomycine (Bleomycine Bellon®, cytotoxique). On note enfin que le papillome cutané est, à une fréquence moindre que pour les inhibiteurs de B-Raf, décrit comme un effet indésirable du nilotinib (Tasigna®). Les mécanismes de survenue de ces lésions avec ces molécules ne sont en revanche toujours pas expliqués [60] [67].

Ces autres proliférations hyperkératosiques bénignes sont donc effets indésirables très fréquents des inhibiteurs de B-Raf. Elles ont pour origine les mêmes mécanismes que pour les lésions décrites précédemment avec ces médicaments mais certaines mutations peuvent prédisposer à leur apparition. On retrouve par exemple très fréquemment la mutation du gène p53 qui, dans le contexte d'une activation de Ras, contribuera à l'apparition des kératoses actiniques, dont on sait qu'elles sont des précurseurs des carcinomes épidermoïdes cutanés. Bien que potentiellement disgracieuses, ces lésions bénignes n'engendrent généralement pas de douleurs impactant la qualité de vie. En revanche, afin d'assurer une identification précoce et en vue d'une prise en charge adaptée, il convient de faire un contrôle histologique de chacune de ces lésions car la différenciation clinique est souvent difficile entre les proliférations épithéliales bénignes, les malignes et celles qui sont des précurseurs de tumeurs malignes [60] [68].



**[Figure 9]** Différents aspects cliniques des hyperkératoses bénignes induites par les inhibiteurs de B-Raf [60]

- (a) Papillomes verruqueux au niveau du cou.
- (b) Erythème folliculaire hyperkératosique à aspect de kératose pileaire.
- (c) Hyperkératose induite caractéristique du mamelon.
- (d) Aspect de verrue vulgaire digitale.

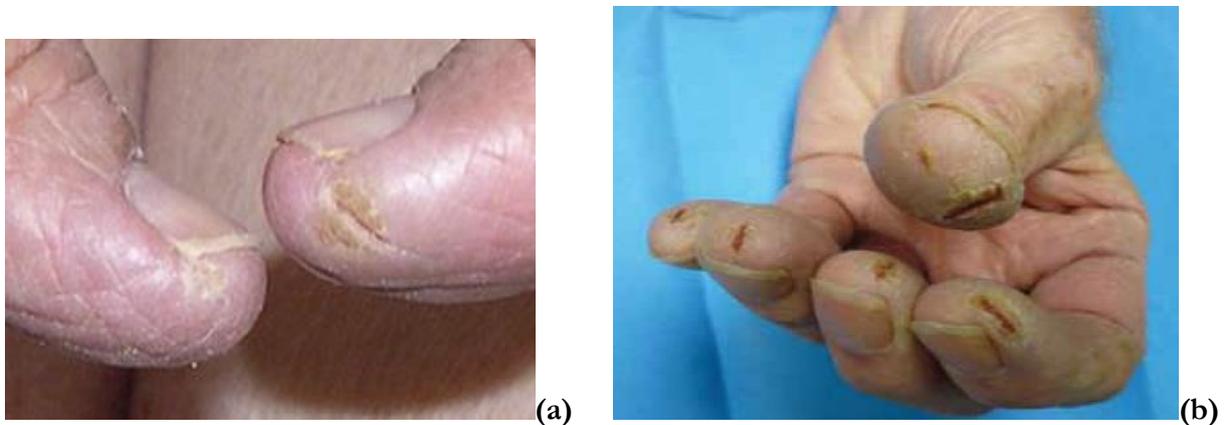
## E. Xérose

### 1. Description

Au niveau clinique, la xérose se présente généralement sous la forme d'une peau sèche, squameuse et prurigineuse se localisant au niveau de la face, du tronc et des extrémités. Elle peut ensuite devenir chronique, plus sévère et ainsi évoluer en un eczéma astéatotique<sup>11</sup> se compliquant secondairement avec une impétiginisation par *Staphylococcus aureus* ou plus rarement par une infection par *Herpes simplex* de type 1. Des fissures douloureuses sur les extrémités des doigts et des orteils, au niveau périungueal et du côté dorsal des articulations interphalangiennes peuvent également se développer à cause de la peau excessivement sèche. Chez certains patients, la sécheresse s'étend même jusqu'à certaines muqueuses, par exemple jusqu'au vagin et au périnée, provoquant une gêne à la miction [69].

<sup>11</sup> Eczéma craquelé et fissuraire.

Cette sécheresse cutanée s'accompagne ainsi majoritairement d'un prurit, pouvant être sévère, défini comme une sensation désagréable menant à des démangeaisons de la peau et se produisant en réponse à la libération d'histamine. Bien que la xérose et le prurit aient tendance à se produire concomitamment, certains patients décrivent une sécheresse cutanée sans prurit. Les démangeaisons résultant de cette xérose et de ce prurit peuvent conduire à une surinfection, pouvant entraîner une folliculite ou une cellulite. En outre, la xérose peut induire un gonflement, une fissuration de la peau et des lèvres, une irritation des muqueuses et une inflammation. L'ensemble de ces symptômes engendre des conséquences allant d'une simple gêne constante pour le patient (frottements des vêtements, tiraillements, etc.) à une modification de la qualité de vie à cause de difficultés à remplir les tâches de la vie courante [70].



**[Figure 10]** Présentations cliniques de la xérose induite par les anticancéreux.  
(a) Sécheresse de la peau, squames et début de fissuration au niveau du pouce [69].  
(b) Stade avancé de xérose cutanée avec de nombreuses fissures du bout des doigts [34].

## 2. Etiologie

On retrouve dans le tableau ci-après en fonction de leur fréquence référencée dans la littérature des RCP, l'ensemble des anticancéreux disponibles à l'officine pouvant engendrer une xérose cutanée.

Au niveau des règles de délivrance, en ce qui concerne les anticancéreux qui n'ont pas été vus précédemment :

- le Roferon® et l'Introna® sont sur liste I et nécessitent une prescription initiale hospitalière annuelle. Le renouvellement de l'Introna® n'est pas restreint ;

- le Myleran® est sur liste I et soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement ;
- le Xtandi® est sur liste I et soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ;
- le Casodex® est une liste I nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ;
- L'Hydrea® est une simple liste I.

EI	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Sécheresse cutanée</b>	Caprelsa® Giotrif® Inlyta® Iressa® Sutent® Tyverb® Zelboraf® Introna®	Afinitor® Casodex® Glivec® Hydrea® Nexavar® Sprycel® Tafinlar® Tarceva® Targretin® Votrient® Votubia® Xeloda® Xtandi®		Myleran® Roferon®	

#### a. Autres antinéoplasiques

- Inhibiteurs de protéines kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>AFINITOR®</b> Everolimus		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>GIOTRIF®</b> Afatinib			
<b>TAFINLAR®</b> Dabrafenib			
<b>VOTUBIA®</b> Everolimus		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène	
<b>ZELBORAF®</b> Vémurafénib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	

- Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<u>CAPRELSA®</u> Vandétanib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<u>GLIVEC®</u> Imatinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Photosensibilisation	
<u>INLYTA®</u> Axitinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<u>IRESSA®</u> Gefitinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène	
<u>NEXAVAR®</u> Sorafénib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<u>SPRYCEL®</u> Dasatinib			
<u>SUTENT®</u> Sunitinib			
<u>TARCEVA®</u> Erlotinib			
<u>TYVERB®</u> Lapatinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène	
<u>VOTRIENT®</u> Pazopanib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	

- Agents différenciateurs. Rexinoïde.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<u>TARGRETIN®</u> Bexarotène		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène.	

b. Chimiothérapie cytotoxique

- Antimétabolites. Antipyrimidiques.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<u>XELODA®</u> Capécitabine		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	

- Agents alkylants et apparentés. Autre agent alkylant.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>MYLERAN®</b>  <b>Busulfan</b>  2 mg, comprimé pelliculé	Traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.	Traitement d'induction : 0,06 mg/kg/j en une prise jusqu'à la dose max de 4 mg/j durant 12 à 20 semaines ou jusqu'à rémission hématologique complète. Traitement d'entretien : de 0,5 à 2 mg/j en une prise à adapter en fonction de la tolérance.  Durée de traitement à déterminer selon rapport bénéfice/risque.	Mal connu. Sa fixation à l'ADN doit jouer un rôle dans son mode d'action. La formation de pontages entre les brins n'a pas été démontrée. La raison de la sélectivité sur la granulocytopoïèse n'est pas encore connue.

- Autres cytotoxiques

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>HYDREA®</b>  <b>Hydroxycarbamide</b>  500 mg, gélule	Leucémies myéloïdes chroniques	Traitement d'attaque : 30 à 50 mg/kg/24h. Traitement d'entretien : 15 à 30 mg/kg/24h.  1 à 3 prises par jour selon la dose quotidienne totale.	Mal connu. Inhibition de la synthèse de l'ADN sans altérer celle de l'ARN. Action rapide s'exerçant surtout sur la moelle osseuse. Inhibition de la granulopoïèse puis de la thrombocytopoïèse et, en dernier lieu, de l'érythropoïèse.

c. Hormonothérapie

- Antihormones et apparentés. Antiandrogènes

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>CASODEX®</b> <b>ORMANDYL® Gé</b>  <b>Bicalutamide</b>  50 mg, comprimé enrobé	- Cancer de la prostate localement avancé, soit seul, soit en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie  - Cancer de la prostate métastaté en association à une castration médicale ou chirurgicale.	Cancer de la prostate localement avancé : 3 comprimés à 50 mg par jour. Durée de traitement recommandée de 5 ans.  Cancer de la prostate métastaté : 50 mg par jour à commencer avec la castration.	Induction d'une régression du cancer prostatique en bloquant, au niveau des récepteurs, l'activité des androgènes.
<b>XTANDI®</b>  <b>Enzalutamide</b>  40 mg, capsule molle	Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.	160 mg/jour en une seule prise pendant ou hors des repas.  Adaptation posologique possible en fonction de la tolérance.	Inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes.

## d. Modificateurs de la réponse immunitaire

### - Cytokines. Interféron.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<p><b>INTRONA®</b></p> <p><b>Interféron alfa-2b</b></p> <p>- 10 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion</p> <p>- 18 millions d'UI/3ml, solution injectable ou pour perfusion</p> <p>- 18 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose</p> <p>- 30 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose</p> <p>- 60 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose</p>	<p>- Leucémie à tricholeucocytes</p> <p>- Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome Philadelphie</p> <p>- Lymphome cutané à cellules T en phase évolutive, réfractaire aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci</p> <p>- Lymphome folliculaire non hodgkinien</p> <p>- Cancer du rein à un stade avancé</p> <p>- Mélanome malin de stade II, selon la classification AJCC et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.</p>	<p><i>* Voie SC</i></p> <p>Leucémie à tricholeucocytes : 2 MUI/m<sup>2</sup> par administration trois fois/semaine en espaçant les prises de 2j durant minimum 6 mois. LMC : 4 à 5 MUI/m<sup>2</sup> par administration par jour durant 8 à 12 semaines.</p> <p>- Lymphome folliculaire : 5 MUI/m<sup>2</sup> par administration trois fois/semaine en espaçant les prises de 2 jours durant maximum 18 mois.</p> <p>Myélome multiple : 3 MUI/m<sup>2</sup> par administration trois fois /semaine en espaçant les prises de 2 jours.</p> <p>- Tumeur carcinoïde : 3 à 9 MUI/m<sup>2</sup> par administration trois fois par semaine en espaçant les prises de 2 jours.</p> <p><i>* Voie IV</i></p> <p>- Mélanome malin : 20 MUI/m<sup>2</sup>/jour cinq fois par semaine pendant 4 semaines max en dose initiale. 10 MUI/m<sup>2</sup> par administration trois fois par semaine en espaçant les administrations de 2 jours durant 48 semaines max en posologie d'entretien.</p> <p>Durée de traitement en fonction du rapport bénéfice/risque.</p>	<p>Après fixation à la membrane cellulaire, il déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes responsables en partie des diverses réponses cellulaires à l'interféron : inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices.</p> <p>Inhibition de la réplication virale. Mode d'action antivirale exact encore mal connu mais il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cela inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.</p>

<p><b>ROFERON-A®</b></p> <p><b>Interféron alfa-2a</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</li> <li>- 4,5 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</li> <li>- 6 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</li> <li>- 9 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie à tricholeucocytes</li> <li>- Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome Philadelphie</li> <li>- Lymphome cutané à cellules T en phase évolutive, réfractaire aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci</li> <li>- Lymphome folliculaire non hodgkinien</li> <li>- Cancer du rein à un stade avancé</li> <li>- Mélanome malin de stade II, selon la classification AJCC et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.</li> </ul>	<p>- Voie SC</p> <p>Leucémie à tricholeucocytes : 3MUI/administration une fois /jour durant 16 à 24 semaines en attaque. 3MUI/administration 3 fois/jour durant 16 à 24 semaines en entretien.</p> <p>LMC : 3MUI/administration une fois/j les 1er, 2e et 3e jour. 6MUI/administration une fois/j les 4e, 5e et 6e jour. 9MUI/administration une fois par jour de J7 à J84. 9MUI/administration de 3 fois/semaine à une fois/j durant 15 mois au max ou jusqu'à rémission hématologique complète ou selon rapport bénéfice/risque.</p> <p>Lymphome cutané à cellules T : 3MUI/administration une fois/jour les 1er, 2e et 3e jour. 9MUI/administration une fois/jour les 4e, 5e et 6e jour. 18MUI par administration une fois/jour du 7e au 84e jour. 18MUI par administration trois fois/semaine de 9 à 37 mois selon rapport bénéfice/risque.</p> <p>Cancer du rein à un stade avancé: - 3MUI par administration trois fois/semaine la 1<sup>ère</sup> semaine, 9MUI par administration trois fois/semaine la 2<sup>ème</sup> semaine de 9 à 18MUI par administration trois fois par semaine durant 10 à 46 semaines selon rapport bénéfice/risque si associé à la vinblastine. - 9MUI par administration trois fois/semaine durant 12 mois ou jusqu'à progression objective de la maladie si associé au bévacizumab.</p> <p>Lymphome folliculaire non hodgkinien (en association avec chimiothérapie CHOP) : 6MUI/m<sup>2</sup> par administration une fois/j durant 5 jours du 22e au 26e jour de chaque cycle.</p> <p>Mélanome malin de stade II : de 1,5 à 3 MUI par administration trois fois par semaine durant maximum 18 mois à adapter selon rapport bénéfice/risque.</p>	<p>Mécanisme essentiel de l'activité anti-tumorale n'est pas encore connu.</p> <p>On constate toutefois un certain nombre de modifications dans les cellules tumorales humaines traitées par Roferon-A : dans les cellules HT 29, on observe par exemple une diminution significative de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3. Physiopathologie

La xérose se manifeste principalement à la suite d'un traitement par les inhibiteurs de l'EGFR, c'est un de leurs effets indésirables caractéristiques. Elle se forme préférentiellement dans les zones préalablement touchées par une éruption acnéiforme, y compris la face, le tronc et les extrémités. Cependant les zones touchées par cet effet indésirable sont souvent plus répandues que les zones atteintes par une éruption acnéiforme [69].

Elle s'installe de manière très progressive de façon dose-dépendante au fil des semaines qui suivent le début du traitement. Généralement la sécheresse la plus marquée est visible le long des extrémités après un à trois mois de traitement. L'augmentation de la fragilité de la peau peut alors conduire à des fissurations et à des traumatismes rapides. Une douleur importante en raison des fissures et du prurit sévère peut être ressentie, et des infections secondaires peuvent ainsi se produire [43].

Chez les patients traités par les inhibiteurs de l'EGFR, cette sécheresse cutanée est observée dans environ un tiers des cas, avec un effet plus marqué pour le géfitinib (Iressa®). On peut également noter que les patients âgés et/ou ayant des antécédents d'eczéma atopique et/ou d'un traitement anticancéreux par des agents cytotoxiques sont plus susceptibles de développer cette pathologie avec les anti-EGFR [69].

Comme pour l'acné paroxystique iatrogène, la survenue de cet effet indésirable avec cette classe de médicaments vient du fait que le récepteur de l'EGF est exprimé dans la couche basale de l'épiderme et favorise notamment la différenciation des kératinocytes et des cellules folliculaires. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'EGFR inhibent non seulement les récepteurs de l'EGF surexprimé dans les cellules tumorales, mais aussi ceux présents dans les cellules normales de l'épiderme [71].

Au niveau de l'histopathologie, la xérose provient donc de la perturbation de la différenciation et de la croissance normale des kératinocytes causée par cette classe de médicaments, ce qui engendre donc la formation d'un kératinocyte anormal. Cela conduit alors à une détérioration de la couche cornée et une diminution de la loricine épidermique (protéine présente dans le cytoplasme des kératinocytes de la couche cornée). Il en résulte aussi notamment une incapacité de l'épiderme à retenir l'eau à cause de la couche cornée et des glandes sébacées devenues anormales. Il faut environ deux semaines pour qu'un kératinocyte post-mitotique anormalement différencié atteigne la couche cornée, ce qui explique l'apparition tardive de la xérose chez les patients sous inhibiteurs de l'EGFR [34] [67].

La xérose est également un effet indésirable de nombreux autres anticancéreux. Elle intervient notamment très fréquemment pendant un traitement par Afinitor® en reprenant les mêmes caractéristiques que celles rapportées avec les inhibiteurs de l'EGFR. Comme pour l'acné paroxystique iatrogène, la similitude dans la formation de cet effet indésirable avec la xérose observée avec les inhibiteurs de l'EGFR peut s'expliquer par le fait que les inhibiteurs de mTOR peuvent bloquer les effets de protéines impliquées dans les voies de transduction du signal des récepteurs de facteurs de croissance telles que l'EGF, le VEGF ou l'IGF surexprimées dans certaines cellules tumorales, entraînant en aval une activation constitutive de mTOR responsable de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse [48].

De la même façon, une xérose intervient de manière fréquente et très fréquente respectivement chez les patients traités par le Tafinlar® et par le Zelboraf® qui sont des inhibiteurs de B-Raf. On considère également la xérose comme un effet indésirable fréquent voire très fréquent d'inhibiteurs multi-kinases non spécifiquement dirigés à l'encontre de l'EGFR : c'est le cas du Sprycel®, du Votrient®, du Sutent®, du Glivec®, de l'Inlyta® et du Nexavar®. Ces thérapies ciblées causent des effets indésirables cutanés liés spécifiquement ou non au mécanisme d'action du médicament. Il semblerait que la xérose fasse partie des réactions non-spécifiques. On devrait donc rechercher les facteurs de déclenchement menant à cet effet indésirable dans les antécédents des patients, à partir de son histoire médicale et de sa progression clinique. Il peut y avoir également d'autres facteurs entrant en compte telles que des infections ou la prise d'autres médicaments. Des procédures d'essai n'ont pas encore été établies pour la plupart de ces médicaments [72].

En ce qui concerne l'hydroxycarbamide (Hydrea®), il est aussi connu pour engendrer de manière fréquente une xérose parmi de nombreux autres effets secondaires cutanés. La pathogénèse des troubles cutanés induit par cette molécule n'est pas bien comprise, mais ils sont susceptibles de résulter des effets du médicament sur la croissance cellulaire. Au niveau histologique, on retrouve notamment des lésions cutanées induites par l'hydroxycarbamide comprenant une atrophie épidermique avec des zones d'hyperkératose ainsi qu'une dégénérescence de la couche basale [73].

En outre, ce type d'effets indésirables est rapporté de manière fréquente avec le bexarotène (Targretin®), le busulfan (Myleran®) et avec la capécitabine (Xeloda®). Cependant, les mécanismes d'apparition de cet effet indésirable n'ont pas été décrits dans ces cas.

A côté de ces chimiothérapies, on retrouve d'autres anticancéreux susceptibles d'entraîner une xérose de manière fréquente, il s'agit d'hormonothérapies qui ont un mécanisme d'action anti-androgénique non-stéroïdien comme le bicalutamide (Casodex®) et l'enzatulamide (Xtandi®). Elle est ici due au fait que la sécrétion de sébum est androgéno-dépendante. Le mode d'action de ces molécules empêche cette sécrétion, engendrant cette xérose [74].

En dernier lieu, la xérose est rapportée de façon rare chez les patients traités par Roferon®, un modificateur de la réponse immunitaire. La physiopathologie n'a pas été décrite.

## **II. Effets indésirables muqueux**

### **A. Mucite**

#### **1. Description et physiopathologie**

##### **a. Définition**

La mucite correspond au processus inflammatoire impliquant la muqueuse recouvrant l'intérieur des cavités et des viscères et notamment celle de la cavité buccale, du tractus gastro-intestinal et des voies aéro-digestives. Divers degrés de gravité de mucite sont observés chez les patients recevant un traitement anticancéreux, allant d'une légère sensation de trouble à plusieurs réactions croisées débouchant sur des lésions ulcéreuses et/ou hémorragiques [75].

L'incidence de la mucite induite par la chimiothérapie anticancéreuse peut s'élever jusqu'à 100 % dans certaines populations, particulièrement en fonction des caractéristiques des patients et de leurs traitements. La mucite induite par les antinéoplasiques peut alors affecter significativement la morbidité et la mortalité de certains patients en réduisant leur qualité de vie et leur tolérance au traitement. Elle est généralement accompagnée par des douleurs légères à très sévères au niveau oral et/ou abdominal, une dysphagie, des ulcérations, une diarrhée, pouvant se traduire par une altération de la communication, une réduction de l'apport hydrique et alimentaire ainsi que par une déshydratation et une perte de poids en conséquence [76].

Les termes « mucite » et « stomatite » ont traditionnellement été utilisés de manière interchangeable afin de faire référence aux troubles de la cavité buccale. Récemment, la terminologie a été clarifiée. La stomatite se réfère aux pathologies inflammatoires de la bouche, non seulement de la muqueuse mais aussi de la dentition et du parodonte. On y associe aussi parfois les lésions labiales. Elle fait ainsi partie intégrante de la mucite, tout comme d'autres

termes relatifs à l'inflammation des différents organes et constituants des muqueuses buccales et gastro-intestinales. On trouve ainsi dans certains ouvrages les termes de « mucite buccale » (soit « stomatite ») et de « mucite gastro-intestinale » afin de procéder à une différenciation [75] [76].

Enfin, étymologiquement on peut s'étonner que le mot « mucite » ne fasse pas référence aux muqueuses vaginale, nasale ou encore conjonctivale, mais les affections concernant ces dernières sont décrites à part. De plus, ce genre d'affections (vulvo-vaginite, conjonctivite, rhinorrhée, etc.) est plus rare avec les anticancéreux et ceux qui l'engendrent sont rarement corrélés à ceux qui entraînent une mucite.

## **b. Description clinique et conséquences**

Au niveau de la cavité buccale, les plaintes courantes des patients atteints d'une mucite correspondent à des changements de sensation, une difficulté à parler et à avaler, une présence de plaies dans la bouche et quelquefois une sécheresse. Le plus souvent, ces lésions vont se situer sur la muqueuse mobile des joues, des lèvres, du voile du palais et de la langue. Les patients éprouvent ainsi un ensemble de signes ou symptômes tels que des aphtes, une glossite et une glossodynie, une cheilite<sup>12</sup>, une gingivite ou une xérostomie<sup>13</sup> qui vont pouvoir entraîner des douleurs, des saignements, des ulcérations, une infection, une altération du goût puis de l'état nutritionnel. La mucite au niveau oral va donc détériorer le confort, la nutrition, la communication ainsi que le bien-être général. Des effets tardifs sur la cavité buccale peuvent être caractérisés par un amincissement de cette muqueuse, conduisant à des ulcères chroniques pouvant même évoluer vers une nécrose des tissus mous et des os, bien que ce dernier cas soit très rare avec une chimiothérapie, et plus fréquent dans le cas d'une radiothérapie [75] [76].

Un nombre significatif de patients témoigne que cette pathologie au niveau oral est l'effet indésirable le plus handicapant, le plus pénible et un des plus douloureux de la thérapie anticancéreuse. Les symptômes, et notamment la douleur peuvent entraîner de graves perturbations de la qualité de vie dont la plus grave est la perturbation de la nutrition et de l'hydratation. De plus, les analgésiques opioïdes ne soulagent pas toujours bien la douleur et peuvent conduire à de nouveaux problèmes tels qu'une sécheresse de la bouche et une constipation [77].

En dehors des lésions de la cavité buccale, la mucite induite par les anticancéreux peut aussi se signaler au niveau des voies aérodigestives et au niveau gastro-intestinal. L'inflammation

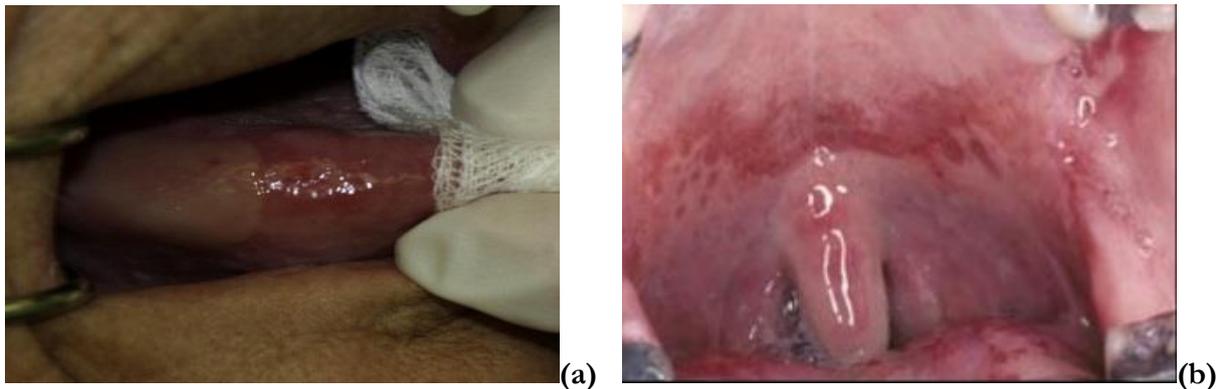
---

<sup>12</sup> Inflammation, accompagnée de fissures, des commissures des lèvres.

<sup>13</sup> Etat de sécheresse de la bouche lié à une hyposialie.

des muqueuses tout au long de ce tractus (pharyngite, œsophagite, gastrite, anite...) peut aussi entraîner des douleurs, des saignements et des ulcérations qui peuvent mener dans les cas les plus classiques à des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et des perturbations de la nutrition jusqu'à des cas d'obstruction, de nécrose ou encore de perforation. La douleur et les saignements seront dus à la fragilité de la muqueuse et à l'ulcération. Le symptôme le plus fréquent reste la diarrhée qui, induite par la chimiothérapie, est une atteinte de la muqueuse gastro-intestinale multifactorielle et une combinaison de diarrhée osmotique, sécrétoire et exsudative. Bien que les mécanismes restent flous, plusieurs facteurs sont susceptibles d'être impliqués : une motilité intestinale altérée ayant pour conséquence une diminution du temps de transit et une absorption d'eau réduite, un transport de fluides détérioré, des changements dans le microbiote et/ou une fermentation [76] [78].

Cette mucite gastro-intestinale peut également affecter de manière significative l'apport nutritionnel, qui est tout d'abord réduit, mais qui subit aussi une perte accrue en raison des vomissements et des diarrhées. En dernier lieu, l'absorption et la digestion nutritives sont modifiées, ce qui rend le soutien nutritionnel d'importance capitale lors de ces pathologies [78].



**[Figure 11]** Aspects cliniques de la mucite induite par les anticancéreux au niveau oral.  
(a) Mucite orale de grade 3 montrant une pseudo-membrane recouvrant une ulcération extensive sur le côté droit de la langue [77].  
(b) Mucite de grade 4 montrant une inflammation et une ulcération au niveau de l'oropharynx [79].

Chez les enfants, une mucite peut conduire à une obstruction des voies aériennes. La gravité des séquelles de ces traitements peut être particulièrement lourde dans cette population de patients avec des problèmes de développement des tissus mous et durs pendant la période de croissance, engendrant des déformations permanentes et des dysfonctionnements oraux par la suite. Chez les patients cancéreux neutropéniques (effet indésirable fréquent de nombreuses chimiothérapies), une mucite ulcéreuse est potentiellement associée à des complications mortelles telles qu'une bactériémie et une septicémie résultant d'infections opportunistes d'origine orale ou

gastro-intestinale. La toxicité limitant la dose, la mucite peut donc avoir un impact direct sur la survie en conduisant à des retards de traitement, des interruptions et des réductions de la dose qui peuvent compromettre définitivement l'efficacité du traitement [76].

En raison de l'ensemble des conséquences mentionnées ci-dessus et en plus de l'impact significatif de ses symptômes, la survenue d'une mucite s'associe à de moins bons résultats de traitement et à une charge financière accrue. En effet, les patients atteints ont tendance à être admis à l'hôpital pendant de plus longues périodes. Une étude sur la mucite gastro-intestinale chimio-induite a notamment révélé que la durée moyenne d'hospitalisation chez l'adulte est de 12 jours lorsqu'une mucite intervient, alors qu'elle est de 4 jours en son absence [77] [78].

Au niveau du diagnostic de la mucite orale, celui-ci est généralement basé sur l'aspect clinique, l'emplacement, le calendrier des lésions et l'utilisation de certains types de thérapies connues pour être mucotoxiques [79]. Il faut notamment connaître la cinétique des traitements qui affectent l'évolution clinique. Une mucite induite par la chimiothérapie se développe habituellement dans les 4 à 7 jours suivant l'instauration du traitement, et son pic de gravité se situe dans les deux semaines. Si la chimiothérapie est arrêtée, la cicatrisation se fait normalement en 3 semaines [78].

Le diagnostic différentiel de la mucite se fait notamment avec des infections virales ou mycosiques. C'est généralement au niveau buccal qu'elles sont le plus difficile à distinguer. Ce différentiel comprend la candidose buccale, le virus de l'*Herpès simplex* et la maladie du greffon contre l'hôte chez les personnes transplantées. Ce sont de plus des pathologies qui peuvent toucher les personnes immunodéprimées et les patients recevant une chimiothérapie. La réponse aux différents traitements permet généralement de les différencier [79].

### c. Physiopathologie

Bien que les mécanismes par lesquels les lésions de l'ensemble des muqueuses se produisent soient susceptibles d'être similaires, les propriétés uniques de chaque compartiment muqueux peuvent modifier leurs réponses au traitement chimiothérapeutique. Par exemple, la présence de molécules immunitaires spécifiques à la muqueuse d'un organe peut influencer la façon dont une partie particulière du tractus digestif répond à une substance mucotoxique.

En outre, la cinétique des lésions intestinales n'est pas la même que celle observée dans la bouche ou dans l'œsophage, ce que l'on attribue à des différences morphologiques et au taux de renouvellement épithélial. Alors que les muqueuses buccales et œsophagiennes possèdent un épithélium pavimenteux stratifié, la muqueuse intestinale est constituée d'une seule couche d'un épithélium cylindrique, ainsi tout dommage y sera accéléré. Des études ont notamment été menées avec le 5-fluorouracile administré en perfusions (chimiothérapie hospitalière), avec lequel des lésions orales sont apparues après une semaine de traitement tandis que des lésions intestinales ont été observées après seulement deux jours.

Cependant, plusieurs interrogations restent encore aujourd'hui en suspens, notamment pourquoi dans certains cas la muqueuse nasale ou celle de la conjonctive échappent à la toxicité alors que la bouche et l'intestin sont sévèrement touchés après une chimiothérapie agressive, ou encore pourquoi certaines zones de la bouche sont en apparence normales pendant que certaines zones adjacentes sont ulcérées [80].

La mucite est induite par certains médicaments appartenant à deux catégories différentes d'antineoplasiques: les chimiothérapies cytotoxiques avec qui elle intervient très fréquemment, et les thérapies ciblées avec qui elle apparaît de manière moins fréquente.

On a aujourd'hui une idée assez claire du mécanisme de formation de la mucite induite par les cytotoxiques. En revanche, il est rapporté que la présentation clinique de la mucite engendrée par les thérapies ciblées, bien que très similaire au premier abord à celle entraînée par les chimiothérapies cytotoxiques, n'a pas encore été vraiment caractérisée. Elle diffère donc de la mucite chimio-induite et le mécanisme de la survenue de cet effet indésirable par l'administration de certaines thérapies ciblées n'a pas encore été décrit [81].

Au niveau de la physiopathologie, l'hypothèse était émise que la mucite découlait simplement des effets directs de certaines chimiothérapies cytotoxiques sur les cellules souches (cellules à division rapide) de l'épithélium basal, mais la pathologie semble être la conséquence d'une séquence d'événements biologiques qui commencent dans la sous-muqueuse et qui ciblent l'épithélium. Ces événements biologiques se produisent dans un ordre suivant un processus mucotoxique aigu, et aucun d'entre eux ne se produit de manière isolée. Au contraire, ils initient une série d'interactions dynamiques qui accélèrent le processus toxique, et dans certains cas, vont amplifier son activité dans le tissu [80].

L'évolution biologique de la mucite peut être divisée en 5 phases distinctes :

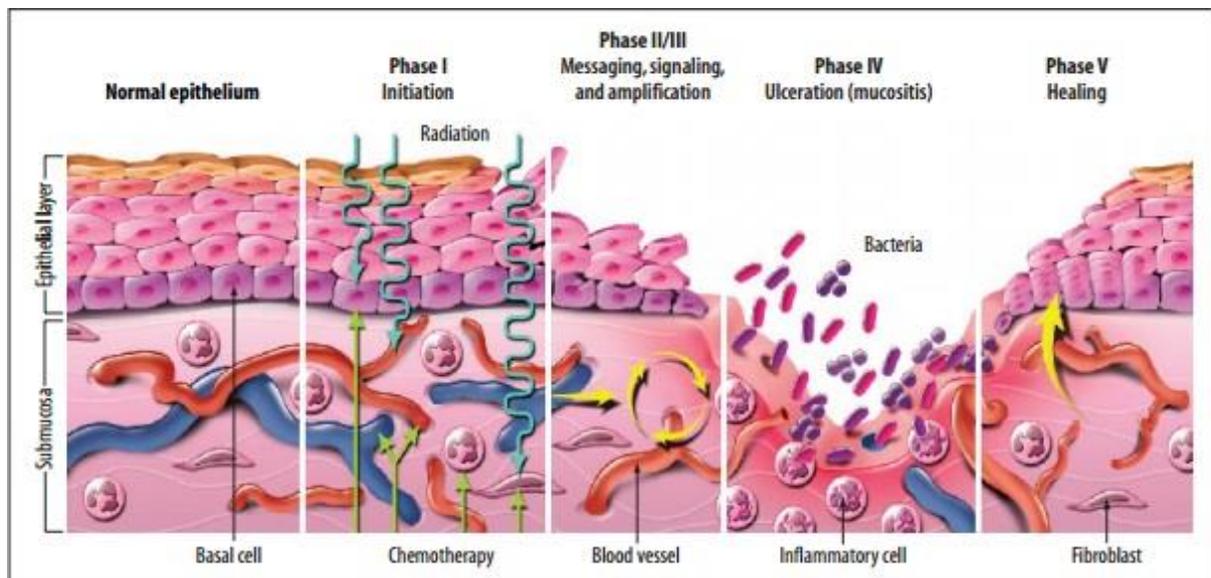
- **Initiation.** Des dommages sur l'ADN (et des parties ne contenant pas d'ADN) des cellules sont observés quasi-immédiatement après la chimiothérapie. Des ruptures d'ADN sont remarquées dans l'épithélium ainsi que dans les cellules de la sous-muqueuse, causant rapidement la mort d'une proportion relativement faible de cellules. Pour la majorité des autres, l'agression initiale débute une cascade d'événements biologiques. Beaucoup de ces événements sont relayés par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres), qui se produit peu de temps après la chimiothérapie. Ces espèces réactives de l'oxygène ont une portée lointaine et un fort impact biologique en aval. Elles vont pouvoir engendrer des atteintes cellulaires, vasculaires et tissulaires.
- **Génération du message.** En plus de leur capacité à provoquer directement des lésions cellulaires, la chimiothérapie et les espèces réactives de l'oxygène activent de nombreux mécanismes centraux de contrôle biologique, y compris un groupe restreint de facteurs de transcription. Parmi ceux-ci, un des plus importants est le facteur NF- $\kappa$ B. A l'état inactif, NF- $\kappa$ B est séquestré dans le cytoplasme et une fois activé, il est transloqué vers le noyau où il est capable d'activer et de réguler positivement la transcription de 200 gènes dans l'endothélium, les fibroblastes, les macrophages et l'épithélium. Il résulte de l'activation de ces gènes la production de protéines effectrices, telles que des cytokines pro-inflammatoires, de molécules d'adhésion et d'enzymes. Une lésion tissulaire va alors débiter. D'autres facteurs de transcription sont également activés, et chacun est associé à l'expression de gènes et de leurs protéines biologiquement actives. Simultanément, les sphingomyélinases neutres et acides et la céramide synthase sont donc activées par la chimiothérapie et les espèces réactives de l'oxygène. La mort de cellules endothéliales muqueuses et de fibroblastes va résulter de l'apoptose engendrée par les céramides. La destruction de fibroblastes est associée à la génération de fibronectine, la production de métalloprotéases et d'une apoptose supplémentaire. Tous ces changements se produisent rapidement dans les tissus qui apparaissent encore cliniquement normaux.
- **Signalisation et amplification.** La production de protéines a deux effets, le premier est de causer des dommages aux cellules-cibles et le second de diriger la signalisation et l'amplification du processus. A titre d'exemple, en ce qui concerne le TNF- $\alpha$ , non seulement cette cytokine est un médiateur d'atteinte cellulaire et

tissulaire, mais elle remplit une série de fonctions de signalisation et d'amplification. Elle active NF- $\kappa$ B et la sphingomyélinase et ainsi sa présence dans les tissus sert, à travers une boucle de rétroaction positive, à potentialiser l'activité de ces deux mécanismes de contrôle suivant l'agression initiale. Les effets cliniques de ces événements sont finalement visibles lorsqu'un seuil de changements apoptotiques dirigés envers l'épithélium est atteint.

- **Ulcération.** L'aboutissement clinique de la cascade biologique dynamique qui se produit à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique est la destruction de l'intégrité épithéliale et donc une lésion muqueuse. Dans la bouche par exemple, cette blessure se manifeste comme une ulcération qui pénètre à travers l'épithélium dans la sous-muqueuse. Les ulcères de la mucite buccale sont caractérisés par leur profondeur et leur migration confluyente. Un exsudat fibrineux, aussi considéré comme une pseudomembrane, couvre souvent ces lésions. Microscopiquement, cet exsudat regorge de bactéries orales. La phase ulcéreuse de la mucite est la plus cliniquement significative et est responsable de la douleur et de la perte de fonction accompagnant l'affection. Biologiquement, il ne s'agit toujours pas une phase de repos. En effet, les produits de la paroi cellulaire issus des bactéries colonisatrices pénètrent dans la sous-muqueuse, où ils activent des macrophages qui s'infiltrent pour libérer des cytokines supplémentaires. Ce sont ces bactéries colonisant la surface de l'ulcère qui, en présence d'une granulocytopenie, peuvent causer des bactériémies et des septicémies. En plus des macrophages et des autres cellules inflammatoires s'infiltrant dans cette zone, l'angiogénèse est un processus tardif des ulcères induits par la mucite. Ce phénomène est probablement le résultat de la présence de facteurs angiogéniques dans le milieu sous-muqueux.

- **Cicatrisation.** Quasiment tous les ulcères induits par la chimiothérapie guérissent spontanément, même s'il s'agit également d'un processus biologiquement dynamique dont le succès dépend d'une communication efficace entre le mésenchyme et l'épithélium. Les signaux de la matrice extracellulaire, qui n'ont pas encore été pleinement caractérisés, dirigent les cellules épithéliales en bordure dans le but de migrer, proliférer et se différencier. Les cellules épithéliales migrent sous la pseudomembrane superficielle pour former une surface blessée intacte. Il s'en suit une prolifération continue, jusqu'à ce que l'épaisseur de la muqueuse revienne à la normale. Néanmoins, les cellules et tissus sous-jacents de la muqueuse ne

reviennent pas à leur état normal d'origine, se prêtant eux-mêmes ainsi à une blessure future et à d'autres agressions dont la gravité peut être toute autre [80].



[Figure 12] Pathogénie de la mucite : un processus en 5 étapes [80].

Les cytokines pro-inflammatoires qui vont intervenir dans ce processus sont généralement IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tissulaire). Elles vont amplifier le phénomène inflammatoire, induire des apoptoses cellulaires et potentialiser les atteintes tissulaires notamment au niveau de l'épithélium et des fibroblastes. Ces cytokines sont associées à une lésion tissulaire, et des niveaux augmentés de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 ont été retrouvés dans le sang périphérique de patients recevant une chimiothérapie et qui ne montraient pas d'effets indésirables hématologiques. D'autres études ultérieures sur des animaux ont confirmé les observations cliniques et ont démontré une augmentation des taux de cytokines non seulement dans le sang périphérique, mais aussi à l'intérieur de la sous-muqueuse.

Au niveau histologique, on peut donc voir avant ulcération des changements dégénératifs dans le tissu conjonctif et l'endothélium de la sous muqueuse, accompagnés d'un léger infiltrat inflammatoire. Lorsque la mucite est la plus visible, l'épithélium est totalement dénudé dans les zones d'ulcération. Une dégénérescence et des cellules inflammatoires sont présentes dans les tissus de la sous-muqueuse. Les cellules et les bactéries couvrent la surface de l'ulcère [80].

#### d. Grades [82]

	<p><b>Critères de sévérité de la mucite.</b></p> <p><b>Classification CTCAE</b></p> <p>Common Terminology Criteria for Adverse Events.</p>
<b>Grade 1</b>	Ulcères indolores, érythème ou légère douleur en l'absence de lésions.
<b>Grade 2</b>	Erythème douloureux ou œdème ou ulcères, mais manger et avaler sont possibles.
<b>Grade 3</b>	Erythème, oedème douloureux ou ulcères empêchant d'avalier ou conduisant au besoin d'une hydratation et d'un soutien nutritionnel parentéral ou entéral.
<b>Grade 4</b>	Ulcération grave qui nécessite une intubation prophylactique ou qui conduit à une pneumonie d'aspiration. Nécrose des tissus.

Graduation de la sévérité des symptômes de la mucite [82].

#### e. Facteurs de risque [76]

De nombreux facteurs de risque peuvent faire accroître les risques pour un patient de développer une mucite lorsqu'il est traité par une chimiothérapie mucotoxique. Ces facteurs de risque peuvent être liés aux caractéristiques du patient, mais aussi aux propriétés de la chimiothérapie employée.

<b>Facteurs de risques liés au patient</b>	<b>Facteurs de risques liés au médicament anticancéreux</b>
<p><b>- Age</b></p> <p>Les enfants et les personnes âgées ont davantage de risques de développer une mucite.</p>	<p><b>- Agent anticancéreux</b></p> <p>Les agents cytotoxiques sont les plus susceptibles d'engendrer une mucite. Les taux les plus élevés sont observés avec l'Hycamtin®, le Zavedos®, le Xeloda® ou encore l'Endoxan® parmi les anticancéreux à l'officine.</p>
<p><b>- Sexe</b></p> <p>Les femmes peuvent développer une mucite plus sévère (grade <math>\geq 3</math>).</p>	<p><b>- Dosage</b></p> <p>Risque de survenue d'une mucite accru avec l'augmentation du dosage de la chimiothérapie.</p>
<p><b>- Santé et hygiène bucco-dentaire</b></p> <p>Risque de mucite buccale augmenté par une mauvaise hygiène bucco-dentaire.</p>	<p><b>- Traitement combiné</b></p> <p>L'utilisation combinée avec une autre chimiothérapie mucotoxique ou avec une radiothérapie augmente le risque d'apparition d'une mucite.</p>
<p><b>- Fonction de la sécrétion salivaire</b></p> <p>Un flux salivaire réduit accroît la susceptibilité de survenue d'une mucite au niveau buccal.</p>	

<b>- Facteurs génétiques</b>	
Les patients exprimant des niveaux élevés de cytokines ont un risque plus élevé de voir apparaître une mucite.	
<b>- Indice de masse corporelle</b>	
Un faible IMC (<20 chez les hommes et <19 chez les femmes) augmente le risque d'apparition.	
<b>- Fonction rénale</b>	
Augmentation du risque de mucite avec la diminution de la fonction rénale.	
<b>- Tabac</b>	
Les fumeurs ont un risque plus élevé de développer une mucite.	
<b>- Précédent traitement du cancer</b>	
Le terrain sera plus propice à la survenue d'une mucite chez les patients ayant des antécédents de traitement anticancéreux	

Facteurs de risque prédisposant à la survenue d'une mucite chez les patients traités par une chimiothérapie anticancéreuse [76].

#### f. Stomatite et mucite

De très nombreux anticancéreux vont causer seulement une stomatite. Le pharmacien ne doit donc pas éliminer ce cas de figure dans le cas où le patient n'est pas sous un traitement anticancéreux vu ci-dessus avec la mucite. Il a été choisi de traiter plus en détail la mucite et les médicaments l'engendrant afin de discuter des traitements locaux et généraux de ces inflammations de la muqueuse. La stomatite étant une partie intégrante de la mucite (même mécanisme de formation), les conseils de prévention, les traitements et les mises en garde la concernant vont donc être abordés ici.

Parmi les anticancéreux disponibles à l'officine provoquant une stomatite, on peut ajouter à ceux provoquant une mucite l'ensemble des autres antinéoplasiques cytotoxiques, quelques thérapies ciblées et notamment les inhibiteurs de l'EGFR, les inhibiteurs de mTOR ainsi que quelques inhibiteurs multikinases tels que le Sutent®, avec lequel ce type d'effets indésirables se développe fréquemment [34]. On trouve aussi quelques hormonothérapies pouvant engendrer une stomatite, mais les atteintes sont généralement plus légères et beaucoup plus rares. L'Introna®, enfin, est de la même façon capable de provoquer cette pathologie de manière très fréquente [Annexe 6].

## 2. Etiologie

Plusieurs anticancéreux pouvant être délivrés à l'officine sont ainsi susceptibles d'entraîner une mucite, ceux-ci sont récapitulés dans le tableau suivant en fonction de leur fréquence référencée dans la littérature des RCP.

En ce qui concerne les règles de délivrance, au niveau des anticancéreux qui n'ont pas été vus précédemment :

- l'Hycamtin®, le Zavedos®, le Celltop® sont inscrits sur liste I et soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, et nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.
- le Fludara® est une liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière de 6 mois réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins internistes.
- le Litak® est une liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie.
- l'Endoxan®, le Velbe® et l'Aracytine® sont de simples liste I.

EI	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Mucite</b>	Hycamtin® Zavedos® Endoxan® Xeloda®	Celltop® Fludara® Glivec® Sprycel® Litak® Aracytine® Bleomycine®		Velbe® Votrient®	

### a. Autres antinéoplasiques

- **Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases**

Spécialités / DCI	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>GLIVEC®</b> <b>Imatinib</b>		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Photosensibilisation	
<b>SPRYCEL®</b> <b>Dasatinib</b>		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie	
<b>VOTRIENT®</b> <b>Pazopanib</b>		Syndrome main-pied	

## b. Chimiothérapie cytotoxique

### - Inhibiteurs des topo-isomérases. Inhibiteurs des topo-isomérases I.

#### Dérivés de la camptothécine.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>HYCAMTIN®</b>  <b>Topotécan</b> - 0,25 mg, gélule - 1 mg, gélule	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée.	Posologie initiale de 2,3 mg/m <sup>2</sup> /j durant 5 jours avec intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure.  Réduction de la posologie possible à 1,9 mg/m <sup>2</sup> /j voire 1,5 mg/m <sup>2</sup> /j si toxicité hématologique.	Inhibition de la topoisomérase I jouant un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Inhibition de la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrîn), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. Cela se traduit par l'induction de lésions simple-brîn de l'ADN.

### - Agents alkylants et apparentés. Moutardes à l'azote.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>ENDOXAN®</b>  <b>Cyclophosphamide</b> 50 mg, comprimé enrobé	- Cancers ovariens, cancers bronchiques notamment à petites cellules, séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, cancers de la vessie, sarcomes, lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, neuroblastomes, myélomes multiples et leucémies aiguës notamment lymphoïdes.  - Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.	Habituellement, chez l'enfant et l'adulte : 100 à 200 mg/m <sup>2</sup> /j (soit 2,5 à 5 mg/kg/jour) par cycles courts de 1 à 14 jours. Administration répétée toutes les 2 à 4 semaines. Sinon, en traitement prolongé, sans interruption : 40 à 100 mg/m <sup>2</sup> /j (soit 1 à 2,5 mg/kg/j)  A prendre le matin à jeun.	Interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » alcoyles intrabrîns ou interbrîns, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

- **Inhibiteurs des topo-isomérases. Inhibiteurs des topo-isomérases II.**

**Anthracyclines et apparentés : intercalants.**

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>XELODA®</b> Capécitabine		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	

- **Inhibiteurs des topo-isomérases. Inhibiteurs des topo-isomérases II.**

**Dérivés de la podophyllotoxine**

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>CELLTOP®</b> <b>Etoposide</b>  - 25 mg, capsule - 50 mg, capsule	Utilisé seulement en polychimiothérapie même si activité démontrée en monochimiothérapie.  - Carcinomes embryonnaires du testicule.  - Cancers bronchiques à petites cellules.  - Choriocarcinomes placentaires.  - Cancers du sein antérieurement traités.  - Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.  - Leucémies aiguës : en induction de la rémission complète des formes en rechute et dans certaines modalités en entretien de la rémission complète.	De 80 à 300 mg/m <sup>2</sup> /j en cures de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours.  En cure de 50 à 100 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 21 jours par mois, voire en administration continue.	Inhibition de la topoisomérase II. Effet cytolytique par inhibition de l'entrée en mitose des cellules tumorales (phase S et G3) par action sur la topoisomérase II et induction des cassures d'ADN.  Activité antitumorale à large spectre à la fois sur les tumeurs d'origine hématopoïétique et sur les tumeurs solides de différentes origines.

- **Antimétabolites. Antipuriques.**

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>FLUDARA®</b> <b>Fludarabine</b>  10 mg, comprimé pelliculé	- Leucémie lymphoïde chronique à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.  Traitement en 1 <sup>ère</sup> ligne seulement initié à un stade avancé, Rai stade III/IV ou Rai stade I/II, si le patient a des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression.	40 mg/m <sup>2</sup> /j en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours.  La durée du traitement dépend de son efficacité et de la tolérance au produit. Administration jusqu'à avoir une réponse optimale (rémission totale ou partielle, en général après 6 cures), puis interrompu.	Inhibition de la ribonucléotide réductase, de l'ADN polymérase $\alpha/\delta$ et $\epsilon$ , de l'ADN primase et de l'ADN ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, importante inhibition de la synthèse des protéines.

<p><b>LITAK®</b></p> <p><b>Cladribine</b></p> <p>2 mg/mL, solution injectable</p>	<p>Leucémie à tricholeucocytes</p>	<p>- Voie SC</p> <p>Cure unique en injection quotidienne pendant 5 j à raison de 0,14 mg/kg/j.</p>	<p>Blocage de la synthèse d'ADN nouveau dans les cellules en phase de division et blocage du mécanisme de réparation de l'ADN, d'où une accumulation des coupures de l'ADN et une diminution des concentrations de NAD et d'ATP, y compris dans les cellules au repos. Par ailleurs, inhibition de la ribonucléotide réductase, responsable de la conversion des ribonucléotides en désoxyribonucléotides. La mort cellulaire intervient par déplétion énergétique et par apoptose.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Antimétabolites. Antipyrimidiques.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<p><b>XELODA®</b></p> <p><b>Capécitabine</b></p>	<p>Cf. 3<sup>ème</sup> partie I. A. 1. b. Antimétabolites. Antipyrimidiques.</p>		
<p><b>ARACYTINE®</b></p> <p><b>Cytarabine</b></p> <p>100 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p>	<p>- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant</p> <p>-Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies.</p> <p>- Leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie</p>	<p>- Voie IV</p> <p>En induction, 100 mg/m<sup>2</sup>/j sur 7 à 10 jours ou 200 mg/m<sup>2</sup>/j sur 5 à 7 jours en association puis même protocole ou à des doses inférieures, seule ou en association par cures espacées de 4 à 6 semaines en entretien et consolidation.</p> <p>- Voie SC</p> <p>20 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 à 10 jours en traitement d'entretien.</p> <p>- Voie intrarachidienne (intrathécale). Seulement dans le traitement des localisations méningées.</p> <p>En préventif, 20 mg/m<sup>2</sup> en association (30mg/m<sup>2</sup> pour l'enfant de moins de 3 ans). En curatif, 20 mg/m<sup>2</sup> 1 à 2 fois/semaine.</p>	<p>Spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire).</p> <p>La cytotoxicité dépend de son métabolite actif l'ARA-CTP qui incorporé à l'ADN bloque la synthèse. La molécule d'ADN comprenant de l'ARA-CTP présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases</p>

- Agents du fuseau. Poisons du fuseau : vinca-alcaloïdes et analogues.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>VELBE®</b> <b>Vinblastine</b> 10 mg, poudre pour solution injectable IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens</li> <li>- Cancer du testicule</li> <li>- Sarcome de Kaposi</li> <li>- Choriocarcinomes</li> <li>- Cancer de l'ovaire</li> <li>- Cancer du sein</li> <li>- Cancer du rein</li> <li>- Cancer de la vessie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voie IV</li> <li>Injections à intervalles minimum de 7 jours. Parfois en perfusion continue sur 4 ou 5j.</li> <li>Chez l'enfant : dose initiale de 2,5 mg/m<sup>2</sup>. Dose max de 12,5 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Chez l'adulte : dose initiale de 4 à 7 mg/m<sup>2</sup> avec un max de 18,5mg/m<sup>2</sup> par semaine.</li> <li>Pour la plupart des patients : entre 5,5 et 7,4 mg/m<sup>2</sup>/semaine.</li> <li>En perfusion continue, posologie de 1,5 à 2 mg/m<sup>2</sup>/j durant 5 jours.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mal connu.</li> <li>Mise en évidence d'une fixation sur tubuline intracellulaire, d'une interférence dans les voies métaboliques des acides aminés qui conduisent de l'acide glutamique à l'acide citrique et à l'urée, d'une action antitumorale antagonisée par l'acide glutamique ou par le tryptophane, mais pas par l'acide aspartique, d'une action sur la production d'énergie cellulaire nécessaire à la mitose et d'une interférence avec la synthèse des acides nucléiques.</li> </ul>

- Autres cytotoxiques.

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>BLEOMYCINE</b> <b>BELLON®</b> Bleomycine		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Proliférations hyperkératosiques	

## B. Sécheresse vaginale

### 1. Description et physiopathologie

La sécheresse vaginale est seulement décrite comme un effet indésirable des inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens. On la définit comme une simple déshydratation de la muqueuse vaginale, on parlera également d'une diminution de lubrification du vagin.

La baisse significative des taux d'œstrogènes causée par les inhibiteurs de l'aromatase va ainsi exacerber les signes de la ménopause. Les expériences cliniques suggèrent d'ailleurs que ces effets secondaires peuvent être exacerbés chez les femmes recevant un traitement avant le diagnostic de l'ensemble des symptômes de la ménopause. L'aggravation des symptômes

gynécologiques a notamment été signalée chez les femmes recevant cette classe de médicaments. Parmi ces signes de la ménopause induits par la chimiothérapie, la sécheresse vaginale est un des problèmes les plus fréquemment rapportés [85].

Le liquide vaginal est principalement un transsudat de plasma à partir du sang circulant dans les vaisseaux sous-jacents de l'épithélium vaginal, des cellules cervicales et vaginales desquamées et de certaines sécrétions cervicales. Des études suggèrent que les œstrogènes modulent l'hémodynamie génitale. Il a notamment été démontré que dans des situations non sexuelles la déplétion en œstrogènes entraîne une réduction significative du débit sanguin vaginal et de la lubrification (ou hydratation) naturelle [86].

Il en est de même au cours de l'excitation sexuelle où normalement une vasocongestion génitale se produit par l'apport de sang vers les petites lèvres, le clitoris, l'épithélium vaginal et l'utérus dont les volumes augmentent rapidement. Le canal vaginal est alors lubrifié par les sécrétions des glandes utérines et d'un transsudat qui provient du lit vasculaire sous-épithélial, transporté passivement à travers les espaces inter-épithéliaux (ou canaux intercellulaires). L'engorgement de la paroi vaginale augmente la pression dans les capillaires et accroît la transsudation de plasma à travers l'épithélium vaginal. Le plasma vaginal lubrifiant s'écoule à travers l'épithélium sur la surface du vagin, pour constituer une pellicule lubrifiante qui couvre la paroi vaginale. En outre, une humidification supplémentaire, provenant d'une sécrétion accrue d'un ultrafiltrat de l'utérus et des glandes de Bartholin à travers l'épithélium vaginal, lubrifie le vagin. Même si ces modes de lubrification sont beaucoup moins perturbés par la diminution du flux sanguin vaginal engendrée par la baisse des taux d'œstrogènes, car répondant davantage à l'excitation sexuelle, il a été démontré qu'une corrélation existait tout de même. En conséquence, le liquide s'accumulant à la surface vaginale comme un lubrifiant clair, lisse et glissant sera moins présent pendant un rapport sexuel [87].

Au-delà d'un inconfort important et de démangeaisons intimes, il est rapporté par les patientes que les troubles de l'excitation et des rapports sexuels sont les conséquences principales d'une sécheresse vaginale. Chez les femmes non ménopausées, l'humidité vaginale est suffisante pour être capable de tolérer des rapports sexuels avec pénétration sans aucune gêne sérieuse même sans excitation particulière [86]. La diminution des taux d'œstrogènes circulants et la sécheresse vaginale par les inhibiteurs de l'aromatase va ainsi faire éprouver chez une majorité de femmes un certain degré de changement dans la fonction sexuelle. Une perte du désir et une diminution de l'activité sexuelle sont ainsi engendrées par les rapports douloureux causés par ce manque de lubrification. Une difficulté à atteindre l'orgasme et une diminution de sensation au

niveau génital, voire même des problèmes de couple peuvent en être des conséquences directes. Selon les publications, les complications sexuelles entraînées par une sécheresse vaginale sont considérées ou non comme des modifications de la qualité de vie [87].

En dernier lieu, on peut noter que la baisse des taux sériques d'œstrogènes et la diminution de la lubrification vaginale sont en corrélation avec un amincissement de l'épithélium muqueux vaginal, une atrophie des muscles lisses de la paroi vaginale ainsi qu'avec une diminution de l'acidité dans le canal vaginal. Cela peut finalement conduire à des infections vaginales, des infections des voies urinaires, une incontinence, et là aussi à des problèmes au niveau sexuel [87].

## 2. Etiologie

Une sécheresse vaginale peut être engendrée par quelques anticancéreux disponibles à l'officine, on les récapitule dans le tableau suivant en fonction de leur fréquence référencée dans la littérature des RCP.

En ce qui concerne les règles de délivrance, les antinéoplasiques susceptibles d'être à l'origine d'une sécheresse vaginale, le Femara® et l'Arimidex®, sont tous deux simplement sur liste I.

Effet indésirable	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Sécheresse vaginale		Arimidex®	Femara®		

- **Hormonothérapie**

- **Antihormones et apparentées : Inhibiteurs de l'aromatase**

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>ARIMIDEX®</b> <b>Anastrozole</b> 1 mg, comprimé pelliculé	- Cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée  - Cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce en traitement adjuvant chez la femme ménopausée et/ou ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène sur 2 à 3 ans.	Un comprimé à 1 mg en une prise par jour.  Traitement adjuvant : durée de traitement de 5 ans. Stade métastatique ou avancé: poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie.	Inhibition non stéroïdienne de l'aromatase puissante et hautement sélective.

<p><b>FEMARA®</b></p> <p><b>Létrozole</b></p> <p>2,5 mg, comprimé pelliculé</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec récepteurs hormonaux positifs.</li> <li>- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant déjà reçu un traitement par le tamoxifène durant 5 ans.</li> <li>- Cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée préalablement traitée par antiestrogènes.</li> <li>- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec récepteurs hormonaux positifs ayant un cancer du sein HER-2 négatif si chimiothérapie non-adaptée et chirurgie immédiate non-indiquée.</li> <li>- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.</li> </ul>	<p>Prise quotidienne d'un comprimé de 2,5 mg.</p> <p>En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le traitement doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à la rechute de la maladie, selon ce qui survient en premier.</p> <p>En traitement adjuvant, possibilité d'envisager un schéma de traitement séquentiel (létrozole durant 2 ans suivi de tamoxifène pendant 3 ans).</p>	<p>Inhibition non-stéroïdienne de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des œstrogènes au niveau de tous les tissus où ce complexe est présent.</p>
---------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3. Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase provoquent l'inhibition de la conversion des androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes dans les tissus périphériques et les cellules tumorales. Deux types distincts de cette classe médicamenteuse sont définis en fonction de leur structure et de leur mode d'action :

- Les inhibiteurs stéroïdiens, analogues structuraux du substrat, l'androstènedione. Ils entrent en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme et se lient au niveau du site catalytique de l'enzyme de façon irréversible. Ils sont spécifiques et ont un effet durable *in vivo*. Ce sont des inhibiteurs suicides.
- Les inhibiteurs non stéroïdiens ont comme caractéristique commune d'interférer avec l'hydroxylation des hormones stéroïdes par liaison avec le fer du radical hème de l'aromatase. Ils inhibent l'enzyme de façon réversible. La structure chimique de l'antiaromatase est importante, car elle interagit avec l'aromatase par l'intermédiaire de liaisons hydrogène ou de Van der Waals. Les nouveaux inhibiteurs non stéroïdiens sont généralement très spécifiques [83].

Parmi ces inhibiteurs de l'aromatase, trois sont aujourd'hui disponibles en officine de ville, il s'agit de l'exemestane (Aromasine®) qui est stéroïdien ainsi que de l'anastrozole (Arimidex®) et du létrozole (Femara®) qui sont quant à eux non-stéroïdiens. Ce sont des inhibiteurs de troisième génération utilisés pour le traitement du cancer du sein depuis les années 1990. Ces trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité. Leur mode d'action entraîne chez la femme ménopausée une forte diminution des taux d'œstrogènes circulants. Ces inhibiteurs ne sont pas indiqués en monothérapie chez la femme préménopausée, chez qui ils ne parviennent pas à inhiber la forte production ovarienne. Ils sont en revanche devenus un standard chez les patientes ménopausées suite à plusieurs grands essais ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, voire de survie globale par rapport au tamoxifène seul. Les options les plus efficaces consistent en 5 ans d'anti-aromatases ou un schéma séquentiel, à savoir deux à trois ans de tamoxifène, suivi d'un anti-aromatase (ou l'inverse), jusqu'à une durée totale de cinq ans.

Les effets indésirables de cette classe de médicaments, très similaires aux symptômes post-ménopausiques à cause de la forte déplétion en œstrogènes, peuvent parfois s'avérer être handicapants pour les patientes. L'adhésion de la patiente à son traitement pourra donc dépendre en partie des mises en garde, conseils de prévention et traitements de son pharmacien vis-à-vis de ces effets indésirables afin de tenter de les endiguer. Du côté des effets indésirables muqueux, on retient principalement la sécheresse vaginale qui est une répercussion très inconfortable du traitement pouvant avoir des conséquences notamment sur l'activité sexuelle [84].

Cet effet indésirable est beaucoup plus rarement décrit avec les autres hormonothérapies utilisées dans le cancer du sein car beaucoup moins marqué. Ceci s'explique par l'effet partiellement agoniste aux œstrogènes des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) utilisés en cancérologie [84].

### **III. Effets indésirables unguéaux**

#### **A. Panaris et onychoclasie**

##### **1. Description et physiopathologie**

On s'intéresse ici davantage aux effets indésirables unguéaux susceptibles de gêner les activités quotidiennes du patient et pouvant être anticipés et prévenus par le pharmacien. Ces effets indésirables correspondent notamment aux perionyxis et aux panaris, qui sont

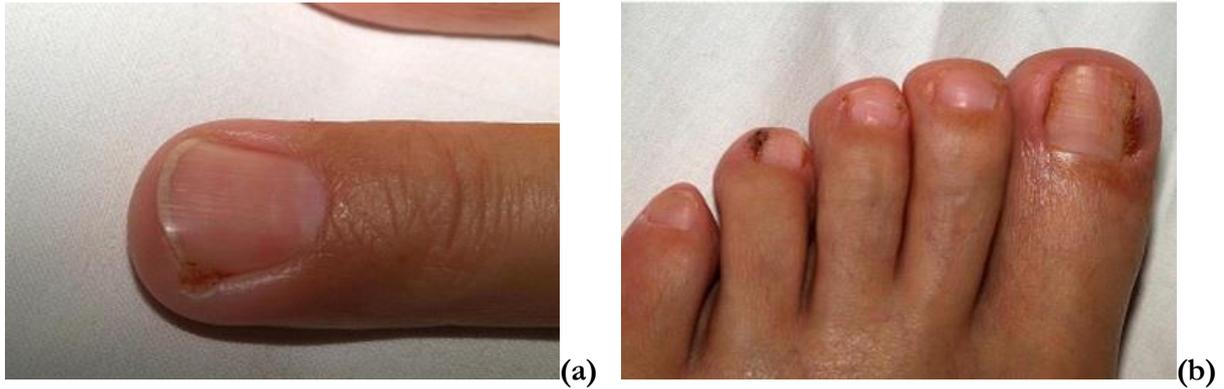
respectivement des inflammations des replis périunguéraux et des surinfections et inflammations aiguës des doigts qui débutent au niveau périunguéal, ainsi qu'aux onychoclasies (rupture des ongles) et des onycholyses (décollements du lit des ongles) qui peuvent aller jusqu'à la perte du ou des ongles atteints.

Ce type de toxicité des ongles est fréquemment rencontré pendant le traitement par les inhibiteurs de l'EGFR. C'est la seconde réaction la plus courante induite par cette classe d'anticancéreux. Selon une méta-analyse récente, tout grade de toxicité unguéale peut se produire en moyenne chez 17,2 % des patients (fréquence décrite entre 10 et 30 %). Les changements unguéaux vont pouvoir affecter l'ensemble de l'unité de l'ongle, y compris le lit (onycholyse), le repli (panaris et granulomes pyogéniques) et la matrice de l'ongle (dépigmentation et ongles cassants) [43].

Cette toxicité unguéale apparaît généralement après 4 à 8 semaines de traitement. Elle débute par une inflammation érythémateuse douloureuse qui se manifeste au niveau de la paroi latérale de l'ongle (périonyxis), habituellement au premier doigt des mains ou des pieds. Cela peut évoluer vers une réaction latérale similaire à un panaris avec formation au niveau histologique d'un tissu de granulation. Une impétiginisation secondaire, des fissures douloureuses et des granulomes pyogéniques peuvent également intervenir [88]. De plus, ces inhibiteurs peuvent également provoquer le ralentissement ou l'arrêt de la croissance des ongles, un développement d'ongles fragiles et cassants ou encore une onycholyse [25].

Sur ce type de lésion initialement stérile, une surinfection bactérienne ou fongique peut intervenir. Les patients ont alors généralement des cultures positives de bactéries ou de champignons et ces infections sont considérées comme une pathologie associée. Avec l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique, on observe que les panaris induits par les inhibiteurs de l'EGFR ont montré un gonflement des tissus mous du lit de l'ongle, l'inflammation des tissus mous adjacents des phalanges distales et un œdème de la moelle osseuse sous-jacente. Cela montre bien que le panaris n'est pas initialement le résultat d'un processus infectieux [43] [89].

Ces effets indésirables unguéaux sont donc courants, très résistants et peuvent même subsister au-delà de 6 mois de traitement. Ces changements peuvent entraîner un affaiblissement significatif, nécessitant une adaptation de la dose ou une interruption, même temporaire, de la thérapie ciblée [43].



**[Figure 13]** Aspects cliniques des effets indésirables unguéaux induits par les anti-EGFR [88].  
**(a)** Inflammation érythémateuse douloureuse péri-unguéale de l'annulaire.  
**(b)** Zone érythémateuse ulcéreuse avec tissu de granulation exsudatif sur le bord oedémateux des ongles I, II, III et IV du pied.

Au niveau du mécanisme de survenue, ce type de pathologie est le plus souvent causé par une infection, une pathologie cutanée, une pathologie systémique ou induite par des médicaments. Une présentation clinique similaire est observée notamment avec les rétinoïdes et les inhibiteurs de protéases du VIH. Ce n'est que plus récemment que les inhibiteurs de l'EGFR ont été ajoutés à la liste des médicaments causant cette pathologie [88].

Il n'y a pas de différence significative de réaction sur les ongles en fonction des inhibiteurs de l'EGFR, ce qui suggère que l'effet indésirable est un effet direct basé sur un mécanisme d'inhibition de l'EGFR sur les kératinocytes dans et autour de la structure de l'ongle. Ces changements peuvent impliquer plusieurs ou la totalité des ongles et apparaissent jusqu'à plusieurs mois après la prise du médicament en raison de la lenteur de la croissance de la plaque de l'ongle. Dans la peau, l'activation de l'EGFR favorise normalement la survie des kératinocytes, la différenciation terminale des kératinocytes suprabasaux et inhibe la différenciation des kératinocytes basaux. L'inhibition de l'EGFR résulte en un amincissement de la couche cornée, une diminution de la prolifération des kératinocytes et une augmentation de l'apoptose des kératinocytes épidermiques. Si l'origine du panaris et de la toxicité des ongles associés aux inhibiteurs de l'EGFR reste inconnue, il a été suggéré que la toxicité des ongles est secondaire à la fragilité de la peau péri-unguéale et de la plaque de l'ongle causée par les effets de l'inhibition de l'EGFR. Cette fragilité peut alors faciliter l'ongle incarné et l'inflammation périunguéale [89].

Certaines pathologies de l'ongle ne causent que des dommages au niveau cosmétique ; d'autres, comme le panaris et ses éventuelles surinfections aggravantes, ont un taux élevé de morbidité, et peuvent causer une douleur qui va nuire aux activités de la vie quotidienne. La gravité clinique de la toxicité unguéale varie, et un système de classification du NCI est utilisé

pour une meilleure prise en charge clinique. Dans les cas graves, l'arrêt temporaire du traitement est préconisé [25] [89].

	<b>Critères de classification de sévérité des changements unguéaux</b> <b>Classification CTCAE, version 4.0</b> Common Terminology Criteria for Adverse Events.
<b>Grade 1</b>	Décoloration des ongles. Perte asymptomatique des ongles. Formation de stries sur les ongles. Infection localisée de l'ongle (intervention localisée indiquée). Perionyxis (œdème et érythème périunguéal, perturbation de la cuticule).
<b>Grade 2</b>	Perte des ongles (symptomatique et limitant les activités de la vie quotidienne). Infection des ongles (intervention orale indiquée). Panaris (œdème ou érythème périunguéal avec douleur, associé à une décharge ou une séparation de la plaque de l'ongle, limitant les activités de la vie quotidienne : intervention orale et localisée indiquées).
<b>Grade 3</b>	Infection des ongles (intervention intraveineuse, radiologique ou chirurgicale indiquée). Panaris (limitant les auto-soins quotidiens, intervention par voie intraveineuse indiquée).

Graduation de la sévérité des symptômes des changements unguéaux [25].

La douleur liée au panaris est souvent citée comme raison de l'arrêt du traitement. Ces changements unguéaux vont s'améliorer généralement avec l'arrêt du médicament mais peuvent persister chez certains patients. Les lésions périunguéales ont parfois été signalées comme étant très persistantes chez certains patients et requérant plusieurs mois pour atteindre la guérison. En raison de la croissance lente des ongles et de la demi-vie relativement longue des anti-EGFR, l'interruption du traitement n'est finalement pas recommandée pour l'amélioration de l'état des ongles [89].

On peut enfin noter que cette toxicité unguéale avec les inhibiteurs de l'EGFR a tendance à être sous-évaluée. Ceci s'explique par les nombreuses discordances entre de nombreuses études. Quelques essais ne signalent en effet aucune toxicité unguéale avec ce type de traitements en dépit de la forte incidence trouvée dans la méta-analyse, pendant que d'autres font part de déclarations incohérentes d'altérations des ongles.

Ces différences entre études se justifient par le diagnostic rendu difficile par plusieurs causes, telles que la lenteur de croissance des ongles, la différence d'atteinte des ongles selon les doigts ou orteils, la mauvaise compréhension de la pathogénèse de ces anomalies unguéales ainsi que l'existence de plusieurs spécimens histologiques dans ces études [89].

En dernier lieu, certains anticancéreux non-inhibiteurs de l'EGFR disponibles à l'officine sont également susceptibles de provoquer ce même type de toxicité unguéale.

Parmi ceux-ci, on trouve d'une part l'Afinitor®, inhibiteur de mTOR, qui, comme vu précédemment, peut aussi bloquer les effets de protéines impliquées dans les voies de transduction du signal des récepteurs de facteurs de croissance telles que l'EGF surexprimées dans certaines cellules tumorales. Cette propriété peut ainsi expliquer la similarité entre les effets indésirables unguéaux de l'Afinitor® et ceux des inhibiteurs de l'EGFR.

D'autre part, le Glivec®, inhibiteur multikinase, est également identifié comme engendrant une toxicité unguéale, et notamment une onychoclasie. Cet effet indésirable n'est en revanche pas comparable à celui possiblement provoqué par les anti-EGFR. En effet, on distingue davantage ici un type de dystrophie unguéale en relation avec une hyperkératose palmo-plantaire psoriasiforme [90].

## 2. Etiologie

On réunit dans le tableau ci-après les médicaments pouvant induire des panaris ou des ongles cassants.

Effet indésirable	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Onychoclasie, ongles cassants + pertes ongles</b>		Afinitor® Glivec® Iressa® Caprelsa®	Tarceva®		
<b>Panaris</b>	Giotrif® Caprelsa®	Afinitor® Tarceva® Tyverb® Iressa®			

- Autres antinéoplasiques

- Inhibiteurs de protéines kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>AFINITOR®</b> Everolimus		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>GIOTRIF®</b> Afatinib			

- Inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases

Spécialités / DCI Conditionnement	Indications thérapeutiques (en oncologie)	Posologie Mode d'administration	Mode d'action
<b>CAPRELSA®</b> Vandétanib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Syndrome main-pied	
<b>GLIVEC®</b> Imatinib			
<b>IRESSA®</b> Gefitinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène	
<b>TARCEVA®</b> Erlotinib			
<b>TYVERB®</b> Lapatinib		Cf. 3 <sup>ème</sup> partie Acné paroxystique iatrogène	

#### IV. Revue sommaire des autres effets indésirables

On passe ici en revue l'ensemble des autres effets indésirables cutanés, muqueux et unguéaux intervenant consécutivement aux anticancéreux disponibles à l'officine sur lesquels il est difficile voire impossible pour le pharmacien d'intervenir dans son officine en cas de risque de survenue ou de survenue effective, que ce soit en raison d'un manque de compétence au niveau clinique, de la gravité de la pathologie, de l'imprévisibilité de la réaction ou encore de l'inévitabilité de l'effet secondaire.

##### A. Effets indésirables cutanés [cf. Annexe 7]

Au niveau cutané, d'autres effets indésirables peuvent apparaître avec quasiment l'ensemble des anticancéreux disponibles à l'officine de manière plus ou moins fréquente, mais leur survenue est très imprévisible. Il s'agit notamment des réactions allergiques qui peuvent se

manifester de manière plus ou moins virulente, allant par exemple d'un simple urticaire (sur lequel le pharmacien peut conseiller un anti-histaminique) à des réactions anaphylactiques. Ce sont des réactions difficiles à prévoir et dans certains cas à contrôler car nécessitant une hospitalisation dans les cas les plus graves.

Aussi, d'autres pathologies très fréquentes, secondaires à l'emploi de nombreuses molécules anticancéreuses sont difficilement discernables avec le certain manque de compétence du pharmacien en matière de clinique dermatologique. Sera en effet difficile pour lui l'identification de certains rashes ou éruptions simples notamment parmi les différents érythèmes, macules, vésicules ou papules, etc. De plus, nombre de RCP sont imprécis en utilisant des termes assez génériques tels que « éruption cutanée » ou encore « érythème ». Ainsi, ce type d'effets indésirables est difficilement prévisible pour le pharmacien car ils peuvent survenir de manière plus ou moins fréquente avec nombre d'anticancéreux, ils nécessiteront donc généralement l'avis d'un spécialiste afin d'identifier la nature et la sévérité des lésions, d'établir le rapport ou non avec le traitement anticancéreux et de mettre en place ou non un traitement. Par ailleurs, d'autres lésions, même pouvant être reconnues par le pharmacien, vont exiger tout de même la consultation d'un spécialiste (dermatite exfoliative, blépharite, etc.) voire dans certains cas selon la gravité une hospitalisation temporaire (ulcères de jambes fréquent avec l'Hydrea® selon la gravité, pemphigoïde bulleuse, etc.)

En outre, il existe des effets secondaires de ces anticancéreux qui peuvent être prévisibles mais dont il n'est pas possible d'endiguer la progression. Ainsi, l'hypersudation (notamment avec les hormonothérapies) ou encore à titre plus fréquent l'alopécie, sont des effets indésirables dont il est difficile de s'affranchir pour le patient et pour lesquels il existe peu ou pas de moyens de prévention. En revanche, on peut préciser au patient que ces effets secondaires sont généralement réversibles dès l'arrêt du traitement, et qu'aujourd'hui, pour l'alopécie, la prescription d'une prothèse capillaire est possible avec la prise en charge d'un montant forfaitaire par la Sécurité Sociale. Pour l'hypersudation, des déodorants en pharmacie peuvent de même atténuer certains désagréments.

Des effets indésirables rares et très graves peuvent également intervenir au niveau cutané. Ceux-ci ne seront généralement pas du ressort du pharmacien car ils exigent très souvent une hospitalisation pour éviter dans certains cas un éventuel décès. On fait notamment référence ici aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ou encore à l'œdème de Quincke. Le pharmacien doit connaître les premiers signes de ces pathologies ainsi que les médicaments à risques en cas de plaintes précoces des patients.

De plus, on a pu observer que certains effets indésirables ne surviennent que de manière fréquente à très rare avec juste une voire deux molécules précises. Ceux-là ne feront pas l'objet d'une prévention à l'officine à cause de leur fréquence d'apparition très aléatoire, mais aussi car ils sont souvent assez inévitables lors de leur manifestation. Néanmoins, certaines de ces lésions peuvent être traitées après leur apparition (ampoules causées par Sutent® et Xeloda®). On peut enfin noter que ces effets indésirables peuvent être plus ou moins graves : on peut prendre pour exemple une pemphigoïde bulleuse qui a un risque de se produire avec le Nolvadex®, des papules violacées et des lésions à type de dermatomyosite avec l'Hydrea®, une suppuration et un encroûtement avec le Metvixia®, etc.

En dernier lieu, il existe des effets indésirables qui posent principalement des problèmes cosmétiques. Le pharmacien a dans ce cas pour rôle de rassurer le patient sur la gravité de ces symptômes mais il aura rarement la possibilité d'empêcher leur apparition ou de les traiter, ceux-ci étant le plus souvent imprévisibles et inévitables s'ils adviennent. On peut citer en exemple notamment l'hirsutisme, la coloration et la modification des cheveux, cils et sourcils, la coloration de la peau ou encore les acrochordons.

## **B. Effets indésirables muqueux [cf. Annexe 8]**

Parmi les autres effets indésirables muqueux, on trouve généralement des affections assez bénignes ou pouvant facilement être prises en charge. Ces effets indésirables se situent en majorité au niveau de la muqueuse de la conjonctive et au niveau des voies respiratoires hautes. En effet, des infections respiratoires des voies supérieures (laryngite, pharyngite, bronchite, pneumonie, etc.) ont pu être observées avec tout type d'antinéoplasique et une rhinorrhée peut intervenir secondairement à un traitement par des thérapies ciblées. Au niveau oculaire, on a pu mettre en évidence des irritations, des sécheresses, des sécrétions lacrymales augmentées et principalement des conjonctivites qui se manifestent majoritairement après la prise de thérapies ciblées, même si quelques cytotoxiques peuvent de même les engendrer. Ces affections sont difficilement prévisibles mais peuvent être, selon la gravité, prises en charge par le pharmacien.

Un grand nombre de traitements d'hormonothérapie ainsi que quelques thérapies ciblées vont induire une sécheresse au niveau buccal. C'est un effet indésirable fréquent qui peut être prévenu par le pharmacien au moyen de règles hygiéno-diététiques (hygiène dentaire, maintien de l'humidité buccale grâce à des boissons), ou traité si l'hyposialie est sévère par un spray de triesters de glycérol oxydés (TGO) tel que l'Æquasyal® ou par substitut salivaire tel que

l'Artisial® (chlorure de sodium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, phosphate dipotassique, phosphate monopotassique).

Enfin, au niveau vaginal, on peut retrouver quelques anomalies faisant suite à des traitements d'hormonothérapie. Des perturbations cervico-vaginales vont être provoquées par la Depo-Prodason® alors que des médicaments baissant les taux d'œstrogènes (antiœstrogènes, inhibiteurs de l'aromatase) vont décrire des leucorrhées. Ces effets indésirables ne sont pas forcément virulents, mais peuvent perturber la qualité de vie et notamment l'activité sexuelle. L'avis d'un spécialiste est généralement recommandé afin de s'assurer de leurs origines.

### **C. Effets indésirables unguéaux [cf. Annexe 9]**

Au niveau des ongles, les autres effets indésirables pouvant survenir secondairement à des traitements antinéoplasiques disponibles correspondent principalement à des changements pigmentaires. On retrouve en effet souvent des modifications de couleur des ongles avec le Sutent®, une pigmentation avec quelques cytotoxiques et l'apparition de mélanonychies avec l'Hydrea®.

Quelques cytotoxiques peuvent être également propices à la manifestation d'infections bactériennes ou mycosiques alors que certaines thérapies vont, quant à elles, altérer l'ongle en formant notamment des stries à sa surface.

Ces modifications unguéales sont généralement assez fréquentes et la plupart se révèlent normalement bénignes, ne posant que des problèmes d'ordre cosmétique. Il convient tout de même de voir un spécialiste devant certaines modifications de couleur de l'ongle afin d'éliminer l'éventualité d'un mélanome.

Enfin, devant la prescription de ces molécules, des règles d'hygiène et des traitements simples peuvent être conseillés par le pharmacien pour éviter la survenue d'une infection. (cf. Traitements effets indésirables unguéaux)

## Quatrième partie

### Traitement et prise en charge à l'officine des effets indésirables décrits.

#### I. Classes pharmacologiques utilisées et modes d'action.

Nous abordons dans cette partie les modes d'action des différents produits pharmaceutiques et classes pharmacologiques, qu'il sera possible de délivrer à l'officine afin de prendre en charge les effets indésirables étudiés précédemment et dont nous allons étudier l'utilisation dans les parties suivantes.

- Antalgiques

- Traitement antalgique des douleurs par excès de nociception

- Niveau 1 : antalgiques non opioïdes pour douleurs faibles à modérées.

Ce sont le paracétamol, les salicylés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le mécanisme d'action du paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®, Claradol®...) et notamment les cibles cellulaires et moléculaires n'ont pas encore été totalement élucidé.

Les salicylés (acétylsalicylate de lysine Aspégic®, acide acétylsalicylique Aspirine UPSA®...) et les AINS (ibuprofène Nurofen®, kétoprofène Profenid®, naproxène Apranax®...) sont des inhibiteurs irréversibles des cyclooxygénases, COX 1 et 2, enzymes faisant partie de la voie de biosynthèse de certains eicosanoïdes (prostaglandines et thromboxanes), qui sont des médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique, intervenant dans l'inflammation.

- Niveau 2 : opioïdes pour douleurs faibles à modérées.

La codéine et le tramadol sont les antalgiques de ce palier.

La codéine (Prontalgine®, Codoliprane®...) doit son action antalgique à sa biotransformation en morphine par le foie.

Le tramadol (Monotramal®, Topalgic®...) est un analgésique opioïde à action centrale, c'est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques delta, kappa et préférentiellement mu. Les autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

- Niveau 3 : opioïdes pour douleurs modérées à fortes.

Ce sont les opiacés et opioïdes forts. Il s'agit notamment de la morphine (agoniste pur des récepteurs morphiniques : Skenan<sup>®</sup>, Actiskenan<sup>®</sup>) et de ses dérivés (fentanyl Durogesic<sup>®</sup> Instanyl<sup>®</sup> Matrifen<sup>®</sup>, oxycodone Oxynorm<sup>®</sup> Oxycontin<sup>®</sup>...).

- Traitement antalgique local

Chlorhydrate de lidocaïne 2 % (Xylocaïne visqueuse<sup>®</sup>) : anesthésique local à fonction amide qui interrompt localement la propagation de l'influx nerveux le long de la fibre nerveuse sur le lieu de l'application. Elle agit en bloquant les canaux sodiques voltage dépendant en se fixant sur des récepteurs situés près du pôle intracellulaire du canal.

- Traitement des douleurs neuropathiques

Prégabaline (Lyrica<sup>®</sup>) : elle se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine alpha2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants dans les tissus cérébraux et exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. Son mode d'action reste inconnu bien qu'*in vitro*, la prégabaline freine la libération de plusieurs neurotransmetteurs, ce qui laisse croire à un effet modulateur sur le fonctionnement des canaux calciques.

- Antibiotiques

Les antibiotiques ont pour but d'inhiber la prolifération bactérienne. Ils existent principalement par voie systémique, mais peuvent aussi s'utiliser par voie locale. Ils possèdent pour cela différents modes d'action selon leur classe.

- Action sur la paroi par inhibition de la synthèse du peptidoglycane ( $\beta$ -lactamines, glycopeptides, fosfomycine). Ils sont parfois associés à des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases comme l'acide clavulanique ou le tazobactam.

- Action par désorganisation de la membrane cytoplasmique (polymyxines).

- Action sur les cibles ribosomales par inhibition de la synthèse protéique (aminosides et cyclines agissant sur la sous-unité 30S ; macrolides, lincosamides, synergistines, kétolides et phénicolos agissant sur la 50S ; acide fusidique agissant sur le facteur d'élongation G).

- Action sur la réplication de l'ADN en bloquant sa synthèse (les fluoroquinolones inhibent l'action de l'ADN gyrase, la rifampicine inhibe l'ARN polymérase).

- Action par blocage de la synthèse des folates (sulfamides, triméthoprime).

- Antidiarrhéiques

- Diosmectite (Smecta<sup>®</sup>) : adsorbant composé par un silicilate double d'aluminium et de magnésium qui, par sa structure en feuillets et sa viscosité plastique élevée, possède un

pouvoir couvrant important de la muqueuse digestive. Il augmente la résistance du gel muqueux adhérent face aux agresseurs en interagissant avec les glycoprotéines du mucus et il protège la muqueuse digestive par son action sur la barrière muqueuse digestive et sa capacité de fixation élevée.

- Lopéramide (Imodium®) : analogue structurel des opiacés à activité antisécrétoire par augmentation du flux hydroélectrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse. Tout en respectant les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles, il ralentit de manière rapide et durable le transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
  - Racécadotril (Tiorfan®) : prodrogue qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, inhibiteur de l'enképhalinase qui est une enzyme de la membrane cellulaire présente dans différents tissus, dont l'épithélium intestinal. Le racécadotril protège ainsi les enképhalines endogènes, qui sont physiologiquement actives au niveau digestif, prolongeant leur action antisécrétoire. C'est un antisécrétoire intestinal pur qui diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale.
  - Ultra-levure® (*Saccharomyces boulardii*) et Bacilor® (*Lactobacillus casei*) : micro-organismes transitant vivants dans le tube digestif sans le coloniser. Ils agissent comme un traitement antidiarrhéique et permettent de restaurer la flore intestinale afin de prévenir d'une éventuelle colite pseudo-membraneuse. On les appelle aussi « flore de substitution ».
- Anti-histaminiques
    - Anti-H1 (bilastine Bilaska®, desloratadine Aerius®, cétirizine Zyrtec®, loratadine Clarytine®...) : antagonistes compétitifs réversibles, pour la plupart, et très sélectifs des récepteurs H1. Ils s'opposent aux effets de l'histamine, qu'elle soit libérée suite à une réaction allergique (par les basophiles et mastocytes) ou suite à une histaminolibération non allergique (par les neurones du système nerveux central). Ils s'opposent aux effets locaux et systémiques de l'histamine en particulier dans le lit vasculaire, la peau et les bronches. Ils induisent notamment une bronchodilatation, une vasoconstriction des tissus périphériques et vont réduire l'œdème et le prurit.
    - Anti-H2 (cimétidine Stomedine®, ranitidine Azantac® Raniplex® ...) : inhibition compétitive des récepteurs H2 de l'histamine. Ils s'opposent à la sécrétion d'histamine par les cellules de la paroi de l'estomac régulant la sécrétion acide de celui-ci.

- Anti-inflammatoires

- Celebrex® (celecoxib): inhibiteur de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) qui permet la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique et joue un rôle important dans la phase vasculaire de la réaction inflammatoire.
- Salazopyrine® (sulfasalazine) :
  - effets anti-inflammatoires : elle inhibe la production de superoxyde par les granulocytes, après stimulation par des complexes immuns ou des peptides formyles. De plus, le 5-AAS (acide 5-aminosalicylique, un des deux principaux métabolites de la sulfasalazine, avec la sulfapyridine) est un piège puissant des radicaux libres. D'autres fonctions des granulocytes incluant la dégranulation, la chimiotaxie et la migration aléatoire sont inhibées par la sulfasalazine. Elle possède une action inhibitrice puissante sur la 15-prostaglandine déshydrogénase (PGDH), principale enzyme du métabolisme des prostaglandines. La sulfasalazine inhibe également la 5-lipoxygénase (5-LO) et la leucotriène C4 synthétase (LTC4). L'ensemble de ces effets entraîne une diminution des produits pro-inflammatoires dus à l'action de la lipoxygénase, parallèlement à une augmentation des prostaglandines immunosuppressives et anti-inflammatoires ;
  - effets sur les fonctions immunitaires : *in vitro*, la sulfasalazine inhibe l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) ainsi que la prolifération des lymphocytes T.
  - effets antibactériens : *in vitro*, la sulfasalazine et ses principaux métabolites inhibent la prolifération bactérienne. Une diminution de la prolifération de plusieurs espèces bactériennes de la flore intestinale a également été notée à la suite du traitement par Salazopyrine®.

- Antimycosiques

Les antimycosiques (ou antifongiques) ont pour but d'inhiber la prolifération des mycoses (ou champignons). Ils possèdent différents mécanismes d'action selon leur classe et s'utilisent par voies systémiques ou topiques. Parmi les classes les plus importantes et répandues, on trouve :

- les polyènes qui procèdent par altérations de la membrane fongique. Fixation à l'ergostérol de la membrane et formation de pores conduisant à une altération de la perméabilité sélective aux  $K^+$  et  $Mg^{2+}$ .
- les azolés, inhibant la synthèse de l'ergostérol de la membrane par blocage de la déméthylation (14-déméthylase) du lanosterol.

- les allylamines : action par blocage de la synthèse de l'ergostérol de la membrane fongique en inhibant la squalène époxidase qui transforme le squalène.
  - les dérivés de la morpholine : ils bloquent la synthèse de l'ergostérol de la membrane en inhibant deux enzymes intervenant dans la transformation du zymostérol en ergostérol.
  - les échinocandines qui inhibent de la synthèse des  $\beta$ -1,3-glucanes de la paroi fongique.
  - la 5-fluorocytosine : analogue nucléosidique agissant dans le noyau par altération de la biosynthèse d'ADN fongique en inhibant la thymidylate synthétase et par perturbation de la synthèse protéique en substituant la 5FC à l'uracile dans l'ARN fongique
  - les benzohydrofuranes qui vont se fixer aux microtubules et inhiber la polymérisation. Ils ne sont actifs que sur les dermatophytes.
  - les pyridines, inhibant de l'absorption par les cellules fongiques de certaines substances tels que les ions métalliques, ions phosphates et potassium.
  - acide undécylénique, thiocarbamate, nystatine, etc.
- Antiseptiques
    - Dosoxygénée® (peroxyde d'hydrogène à 10 volumes) : solution antiseptique de la classe des oxydants à mécanisme d'action encore mal connu. Plus active sur les bactéries à gram négatif que sur les bactéries à gram positif, elle agit également sur les moisissures et possède une activité lente sur les levures et les virus. Le peroxyde d'hydrogène détient également une action mécanique de nettoyage par effervescence et hémostatique, pour les plaies superficielles.

- Antiviraux

Ils ont pour but de respecter les synthèses cellulaires normales et d'inhiber, à l'intérieur des cellules, la synthèse des constituants viraux effectuée sous le contrôle du génome viral. Pour cela, différents mécanismes reposant sur certaines phases de réplication des virus sont possibles. Ces mécanismes peuvent agir sur le virus au niveau de son entrée dans la cellule-hôte, de la libération du génome viral, de la transcription du génome et de l'ARN viral, de la réplication du génome viral, de la translation des protéines virales, des modifications postranslationnelles, de l'assemblage des constituants viraux et de la lyse cellulaire.

Ici, nous abordons les antiviraux agissant sur le virus *Herpes simplex* de type 1 pouvant infecter des zones lésées et notamment l'aciclovir (Zovirax®) et le valaciclovir (Zelitrex®). Leur mécanisme d'action se produit sur la réplication virale en inhibant l'ADN polymérase des herpesvirus car ce sont des analogues nucléosidiques inhibiteurs du substrat de l'enzyme.

- Chimioprotecteurs

- Ethyol® (amifostine) : thiophosphate organique qui protège sélectivement les tissus sains (et non les tumeurs) contre la toxicité hématologique aiguë et cumulative et la néphrotoxicité des radiations ionisantes, des agents de chimiothérapie ayant pour cible l'ADN (agents alkylants classiques tels que le cyclophosphamide et non-classiques tels que la mitomycine-C) et des analogues du platine. C'est une prodrogue déphosphorylée par la phosphatase alcaline en son métabolite actif, le WR-1065 (thiol libre). L'effet cytoprotecteur de celui-ci est attribué à sa propriété de captage des radicaux ainsi qu'à ses capacités de réduction de la disponibilité de l'oxygène libéré, d'inactivation des agents réactifs électrophiles (alcoylants, composés organiques du platine), d'entrave ou d'inversion de la formation de liaisons platine-ADN et de facilitation de mécanismes de réparation de l'ADN par sa fonction de libération d'atomes d'hydrogène.

- Corticoïdes locaux ou systémiques

Même s'ils possèdent quelques effets non génomiques via le récepteur cytosolique ou un récepteur membranaire, les propriétés des corticoïdes procèdent majoritairement de leurs effets génomiques résultant de la liaison de la molécule à un récepteur intracytoplasmique après diffusion passive à travers la membrane cellulaire.

Il en résulte d'une part une action directe du récepteur activé sur la transcription, conduisant à une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires (lipocortine-1 ou annexine-1, IL-10, protéine IκB) et menant à la diminution du nombre de protéines comme certaines kératines ou la proopiomélanocortine. D'autre part, le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur est la conséquence d'une action indirecte de ces molécules sur la transcription, par l'intermédiaire de facteurs de transcription (inhibition d'AP-1, NF-κB et NF-IL6). Cela mène à une inhibition de la synthèse des cytokines et des collagénases et de la régulation de gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress.

Les nombreuses propriétés de cette classe thérapeutique résultent de ces mécanismes.

- Activité anti-inflammatoire :

- non spécifique et couplée à l'activité vasoconstrictrice ;
- par l'action sur la synthèse de nombreuses cytokines, de certaines molécules d'adhésion, de médiateurs de l'inflammation et de cellules sanguines ;
- au niveau local, les récepteurs des glucocorticoïdes sont situés au niveau des kératinocytes et des fibroblastes.

- **Activité vasoconstrictrice**
  - diminution de la perméabilité capillaire, diapédèse des leucocytes, cellules phagocytaires (monocytes/macrophages) et libération d'enzymes lysosomiales ;
  - au niveau local, vasoconstriction des vaisseaux superficiels du derme permettant la régression de l'oedème et de l'érythème.
- **Activité immunosuppressive.**
  - action rapide résultant de l'action anti-inflammatoire ;
  - diminution du nombre de cellules de Langerhans et de leur capacité de présentation des antigènes ;
  - diminution de la prolifération des lymphocytes T (T CD4+) et de leur activité cytotoxique par inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires activées.
- **Activité anti-proliférative ou anti-synthétique.**
  - inhibition de la multiplication cellulaire et de la synthèse d'ADN ;
  - cause de beaucoup d'effets indésirables au niveau cutané ;
  - Ils limitent la prolifération des kératinocytes au niveau épidermique (effet atrophiant, inhibition de la cicatrisation épidermique). Au niveau dermique, ils limitent la prolifération fibroblastique et donc la synthèse des fibres de collagène ;
- **Activité anti-allergique.**
  - Ils empêchent la dégranulation des basophiles et mastocytes par les IgE (augmentation AMPc intracellulaire).

- **Cryothérapie**

Endommagement direct des cellules cutanées avec interruption concomitante de leur approvisionnement vasculaire, provoquant une nécrose du tissu traité. L'azote liquide est cliniquement l'agent cryogène le plus employé en raison de son efficacité supérieure. Son point d'ébullition est de  $-196^{\circ}\text{C}$ . Il permet d'obtenir rapidement la température tissulaire désirée selon le type de lésion. Les lésions bénignes sont détruites entre  $-20$  et  $-30^{\circ}\text{C}$ , tandis que les lésions malignes, dont le traitement relève de la spécialité, nécessitent des températures de  $-40$  à  $-50^{\circ}\text{C}$ . La rapidité d'action l'azote liquide permet de faire passer la température tissulaire de  $-25$  à  $-50^{\circ}\text{C}$  en trente secondes. À  $-50^{\circ}\text{C}$ , les dommages aux tissus sont irréversibles.

- Inhibiteurs de la pompe à protons

Inhibiteurs irréversibles de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. Ils bloquent la sortie des ions H<sup>+</sup> des cellules de la paroi de l'estomac fundique, réduisant ainsi la sécrétion acide gastrique.

- Kératolytiques topiques

L'urée et l'acide salicylique sont ici les plus employés.

- L'urée est capable de rompre les liaisons hydrogène des chaînes protéiques, d'en altérer la configuration et l'agrégation. En conséquence, à forte concentration (supérieure à 10%) elle exerce un effet kératolytique et augmente la perméabilité cutanée.
- Pour l'acide salicylique, il est aujourd'hui admis que son action exfoliante passerait par une action de dissolution du ciment intercellulaire et par une inhibition de l'activité de la cholestérol sulfotransférase. Il permet également de réduire le pH de la couche cornée augmentant ainsi l'hydratation de la peau et favorisant son activité kératolytique.

- Lubrifiants

Selon les produits, ils utilisent et/ou combinent un certain nombre d'actifs contribuant à la lubrification. On trouve notamment :

- l'eau agissant par hydratation directe ;
- l'acide hyaluronique, utilisé dans certains produits de cette classe pour son pouvoir hydratant et hygroscopique. Il agit tel un « piège à eau » des muqueuses et de la peau ;
- le glycérol, employé pour son pouvoir occlusif limitant les pertes en eau ;
- la vitamine PP qui renforce le potentiel hydratant et contribue à améliorer la transsudation physiologique.

- Pansements hydrocolloïdes

Pansements élastiques conformables adhésifs à la peau saine, imperméables à l'eau et aux bactéries, semi-occlusifs ou occlusifs aux gaz et doués de propriétés d'absorption. Ils sont constitués de polymères absorbants dont les propriétés physico-chimiques sont liées à la présence de carboxyméthylcellulose (CMC) qui est un composé hydrophile formant un gel au contact des exsudats. Ce gel permet d'assurer un milieu chaud, humide et de pH favorable à la cicatrisation, respectant l'écosystème bactérien. L'absorption des exsudats est lente et modérée.

- Préparations anti-acnéiques à usage topique
  - Peroxyde de benzoyle : kératolytique et agent oxydant présentant une action antibactérienne sur *Propionibacterium acnes*, bactérie impliquée dans l'acné vulgaire. Il a une action kératolytique et sébostatique, neutralisant l'hyperkératinisation et l'hypersecretion séborrhéique associées à l'acné.
  
- Produits cicatrisants, hydratants, émoullissants
  - Crèmes hydratantes
 

Elles n'ont pas toutes le même mécanisme d'action. On en distingue notamment trois principaux :

    - le mode occlusif avec des produits très gras (vaseline...) permettant de maintenir l'eau à l'intérieur de la couche cornée.
    - le mode physiologique apportant à la peau des constituants de l'hydratation naturelle (glycérine, urée, acide lactique...).
    - le mode émoullissant qui vise à relâcher, détendre, amollir et adoucir la peau en apportant des lipides semblables à ceux de la couche superficielle de l'épiderme, pour en compenser les déficits (acides gras, stérols, céramides...). Ce mode est quelquefois considéré comme une classe à part entière, mais il ne peut pas se dissocier de sa propriété hydratante.
  - Crèmes cicatrisantes
 

Ce sont des crèmes qui visent à réparer et soulager les peaux blessées ou irritées. Elles possèdent généralement des actifs réparateurs, hydratants, relipidants, apaisants et anti-bactériens.
  
- Substituts salivaires et autres traitements des hyposialies et des asialies.
  - Anéthotrithione (Sulfarlem S25®) : médicament favorisant la sécrétion salivaire (sialagogue).
  - Artisial® : substitut constitué par une solution d'électrolytes permettant un soulagement symptomatique de la xérostomie.
  - Æquasyal® : dispositif médical sous forme de spray buccal constituant un film lipidique qui protège et lubrifie la muqueuse buccale.
  
- Rétinoïdes
  - Systémiques : le mécanisme d'action exact des rétinoïdes n'est pas encore précisément élucidé, bien que des hypothèses aient été émises. L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère

de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne) alors que l'acitrétine est un analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque. Il a été établi qu'avec l'isotrétinoïne, l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution de leur taille. De plus, elle exerce un effet anti-inflammatoire au niveau du derme. Pour l'acitrétine, l'action est purement symptomatique et il a été confirmé qu'elle normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme.

- Topiques : le mode d'action des rétinoïdes topiques est aussi mal connu, certains pensent que leurs effets empruntent les mêmes voies que lorsqu'ils sont administrés par voie systémique, d'autres pensent à une action sur les membranes cellulaires ne faisant pas intervenir la liaison aux récepteurs nucléaires.
- Vitamines et acide aminé.
  - Cystine : acide aminé soufré contenu dans la kératine des phanères.
  - Vitamine B6 (pyridoxine) : dans la Cystine B6®, elle est utilisée comme facteur d'utilisation de la cystine. D'autre part, elle intervient essentiellement dans le métabolisme des acides aminés en étant responsable de la catalyse de nombreuses décarboxylations et transaminations. Une carence en cette vitamine peut être responsable de dérégulations neuropsychique, dermatologique, hématologique ou en encore métabolique.
  - Vitamine B8 (biotine) : coenzyme des carboxylases qui catalysent l'addition d'un groupement CO<sub>2</sub> à différents substrats. Une carence en cette vitamine peut être responsable de symptômes généraux, neurologiques et dermatologiques

## II. Effets indésirables cutanés

### A. Les syndromes main-pied

Il existe beaucoup de ressemblances dans la gestion des deux types de syndrome main-pied par les professionnels de santé. Ces similarités s'observent notamment dans les conseils de prévention que pourra mettre en place, dès sa première ordonnance, le médecin prescripteur d'un médicament induisant un syndrome main-pied, dans les recommandations que le pharmacien pourra donner à la première délivrance du médicament, mais aussi dans la gestion des différentes interruptions du traitement ou réductions de la dose du médicament en cas de survenue de cet effet indésirable.

## 1. *Hand-Foot Syndrome*

### a. Prévention

Le HFS est un effet indésirable fréquent avec la capécitabine et l'affection peut être gérée avec une interruption et, si nécessaire, des réductions de la dose. Une intervention rapide implique que les patients n'aient pas besoin d'interrompre leur traitement pendant de longues périodes et puissent, par conséquent, continuer à bénéficier d'un traitement par la capécitabine.

Le médecin dès la première prescription et le pharmacien officinal à la première délivrance d'un cytotoxique induisant possiblement un HFS, peuvent ainsi mettre en place un certain nombre de mesures de prophylaxie visant à éviter la survenue de ce syndrome. De plus, le pharmacien officinal, à travers l'éducation des patients, va pouvoir jouer un rôle dans l'identification précoce de la pathologie, la prévention de la douleur progressive et de la perte de l'intégrité de la peau et le handicap que le syndrome peut causer s'il atteint un stade grave. Cette éducation du patient doit notamment mettre en évidence la nécessité de connaître son traitement, de rendre compte des effets secondaires et d'interrompre le traitement en cas de besoin.

En outre, une fois la pathologie identifiée, le pharmacien doit continuer à donner aux patients des conseils associés à la prise en charge de l'effet indésirable par le médecin pour maintenir des soins efficaces. L'observance du patient envers les traitements qui agiront sur ce HFS est essentielle afin que sa volonté de poursuivre le traitement anticancéreux ne soit pas affectée [23].

Le pharmacien peut ainsi, dès l'instauration du traitement, conseiller une série de mesures préventives visant à limiter l'apparition et l'aggravation du HFS :

- toilette bi-quotidienne avec un pain surgras et/ou des gels douches dermatologiques (Lipikar® La Roche-Posay, Sensifluid® A-derma, Cetaphil®, Atoderm® Bioderma, etc.). Éviter les savons irritants (savon de Marseille...);
- utilisation fréquente de crèmes émoullientes et hydratantes au rythme de deux à trois fois par jour et notamment au niveau des mains et des pieds. Le Dexeryl® est encore fréquemment prescrit bien que sa prescription soit non-obligatoire, il est économique et efficace. Dans les gammes dermocosmétiques, on peut trouver du cérat de Galien, Cold Cream, Ictyane® Ducray, etc ;
- éviction des températures extrêmes, des pressions et des frictions de la peau. On peut notamment mentionner les douches trop chaudes, la station debout

et les marches prolongées, les sports de raquettes, certains instruments de musique et l'utilisation d'outils de jardinage ou de bricolage ;

- port de chaussures assez larges. Eviter les matières synthétique et plastique ;
- port de chaussettes douces (coton) et maintien de la peau exposée à l'air libre à chaque fois que cela est possible pour éviter la transpiration excessive ;
- port de semelles (gel ou mousse) ou de tampons en silicone absorbant les chocs [23].

Après avoir délivré ces différents conseils, le pharmacien doit aussi s'assurer que le patient a compris son traitement ainsi que les différentes façons d'agir en cas d'apparition des symptômes.

Il doit ainsi s'assurer que le patient est capable de reconnaître le HFS, lui transmettre une information écrite sur ce syndrome éventuellement fournie par le fabricant du médicament, lui demander s'il a bien reçu par le médecin les directives d'interruption/réduction des doses qui s'appliquent à cet effet indésirable, s'assurer qu'il comprenne l'importance de celles-ci dès le début du traitement et qu'il informe bien le prescripteur de la chimiothérapie en cas de survenue de l'effet indésirable.

D'autre part, le pharmacien peut anticiper l'apparition du syndrome en mentionnant au patient les manières de soulager les symptômes et en le rassurant sur le fait qu'il n'y a pas de complication durable une fois les effets indésirables résolus. Enfin, il pourra l'orienter rapidement vers un dermatologue si des vésicules ou des ulcérations se produisent et interrompre le traitement si le HFS est grave et non résolu par l'interruption puis réduction de la dose jusqu'à nouvelle consultation du médecin prescripteur de la chimiothérapie [23].

En dernier lieu, de nombreuses recherches visent à trouver un traitement permettant d'éviter la survenue de ce syndrome. L'utilisation de la pyridoxine (vitamine B6) à une dose très variable a été rapportée comme étant utile pour la prophylaxie et le traitement de HFS induit par divers agents cytotoxiques dont la capécitabine. Comme c'est un supplément nutritionnel sûr, son utilisation en prophylaxie semble attrayante mais les résultats discordants de nombreuses études ne permettent pas de l'utiliser systématiquement en prévention.

De la même façon, un traitement d'appoint intéressant avec la capécitabine pourrait être l'utilisation concomitante du célécoxib, antagoniste de la COX-2 à prescription médicale obligatoire utilisé par ailleurs pour le contrôle de la douleur et de l'arthrite. Un récent essai prospectif contrôlé randomisé de phase III a notamment montré une réduction significative de

l'incidence du HFS de grade 1 et 2, cependant, dans cette série, la plupart des patients ont nécessité une réduction de dose. Il n'y a donc pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation du célecoxib dans la prophylaxie du HFS [23] [25].

## **b. Traitement**

Plusieurs mesures de soutien ont prouvé leur efficacité pour contrôler les symptômes. Néanmoins, l'interruption de traitement suivie, si nécessaire, d'une réduction de la dose, doit rester le principal outil de la gestion du HFS.

Délivrer un traitement par la capécitabine aussi efficacement que possible nécessite que les patients soient des participants actifs et instruits sur leur traitement afin que ces effets indésirables puissent être prévenus, reconnus et pris en charge de manière adaptée. Les patients doivent ainsi être prévenus des premiers signes et symptômes du HFS et informés sur le développement des symptômes de grade 2 ou 3 pour interrompre le traitement jusqu'à amélioration au stade 0 ou 1. Le traitement peut être repris à ce moment, si le patient ne va pas au-delà du 14<sup>e</sup> jour du cycle, auquel cas le dosage reprendra après les 7 jours de la période de repos. Si les symptômes persistent ou apparaissent au cours de cette dernière période, le dosage du cycle suivant est retardé jusqu'à rétablissement des symptômes au grade 1 ou 0. Les dosages de capécitabine sont ensuite ajustés en cas de réapparition des symptômes ou s'ils persistent.

La réduction de la dose de capécitabine doit succéder à une période d'arrêt du traitement car sans interruption dès les premiers signes de HFS, une progression du syndrome est susceptible de se produire. En effet, le HFS est gérable mais, non-traité, il progresse rapidement. Les patients doivent aussi être pleinement conscients que l'interruption/réduction du traitement n'affecte pas l'efficacité antitumorale de la capécitabine.

L'arrêt de la capécitabine conduit généralement à un rétablissement après plusieurs jours ou semaines, selon la gravité. Après l'arrêt, les lignes directrices de réduction du dosage restent les mêmes que celles appliquées lors de la gestion de tous les effets indésirables qui se produisent pendant le traitement à la capécitabine. Le HFS a tendance à se résoudre rapidement, sans récurrence, mais s'il se reproduit alors que le patient obtient encore un bénéfice du traitement, le médecin peut décider de modifier le schéma posologique (augmentation de l'intervalle entre les cycles ou modification de la durée d'un cycle). Lorsque les directives d'interruption du traitement et de réduction de dose sont suivies, les hospitalisations sont rares [23].

Sévérité du HFS	Apparition de l'effet indésirable	Ajustement des interruptions du traitement	Ajustement du dosage pour le cycle suivant
<b>Grade 2</b>	1 <sup>ère</sup>	Interruption jusqu'à retour au grade 0/1.	100 %
	2 <sup>ème</sup>	Interruption jusqu'à retour au grade 0/1.	75 %
	3 <sup>ème</sup>	Interruption jusqu'à retour au grade 0/1.	50 %
	4 <sup>ème</sup>	Arrêt définitif du traitement	
<b>Grade 3</b>	1 <sup>ère</sup>	Interruption jusqu'à retour au grade 0/1.	75 %
	2 <sup>ème</sup>	Interruption jusqu'à retour au grade 0/1.	50 %
	3 <sup>ème</sup>	Arrêt définitif du traitement	

Modifications du dosage de capécitabine selon la survenue du *Hand-Foot Syndrome* [23].

L'ensemble de ces mesures d'interruption/réduction est mise en place avec le médecin prescripteur. Le pharmacien d'officine n'a quasiment pas de marge de manœuvre sur cette prise en charge, notamment sur la réduction des dosages. Il convient quand même de connaître les principes généraux afin d'éviter au patient de commettre des erreurs qui nuiraient à son traitement anticancéreux ou qui aggraveraient l'effet indésirable.

Toutefois, à côté des considérations de gestion du traitement en fonction de l'effet indésirable, le pharmacien doit continuer à donner certaines recommandations générales afin de prendre en charge les premiers symptômes en cas de survenue du HFS :

- immerger les mains et les pieds dans l'eau froide afin de soulager les symptômes et notamment la douleur ;
- continuer à éviter les températures extrêmes, les pressions fortes et les frictions sur la peau pour ne pas aggraver l'affection ;
- mettre des coussinets amortissant au niveau de la peau endolorie des pieds ;
- actualiser fréquemment les soins des plaies et consulter un dermatologue pour toute cloque ou ulcération [23].

De larges essais contrôlés évaluant l'efficacité des traitements pour le HFS font défaut, et actuellement sa gestion la plus efficace reste l'interruption du traitement ou la modification du dosage, avec des symptômes s'améliorant typiquement en une à deux semaines. Les traitements de soutien que l'on retrouve par ailleurs visent à contrôler les symptômes et incluent :

- des dermocorticoïdes de haute intensité pour diminuer l'inflammation. Des corticoïdes systémiques sont aussi parfois prescrits ;

- le soin des plaies pour les érosions et les ulcérations et afin de prévenir d'éventuelles infections (antiseptiques, pansements, antibiotiques locaux et systémiques) ;
- les kératolytiques topiques pour diminuer les formes modérées à sévères : généralement à base d'acide salicylique (Akerat 30® Avène, préparation de vaseline salicylée) ou d'urée (Xérial 30® ou 50® SVR) ;
- l'utilisation fréquente de crèmes émollientes et hydratantes (Dexeryl®, Cold Cream, et produits dermatologiques vus en prévention) ;
- le contrôle de la douleur (antalgiques de palier I à II) [25].

Le rôle du pharmacien est aussi de suivre avec le patient l'évolution du HFS et fournir des conseils en rapport avec les traitements qui lui sont prescrits. Parmi ces conseils, il doit notamment être vigilant à ce que les corticoïdes ne soient pas utilisés sur le long terme. En effet, bien qu'il soit capable de réduire l'inflammation, un long traitement dermocorticoïde peut mener à un amincissement de la peau susceptible d'aggraver les symptômes. De même, l'utilisation des kératolytiques sous pansements occlusifs est recommandée afin d'améliorer la pénétration [23].

## 2. *Hand-Foot Skin Reaction*

### a. Prévention

Malgré l'impact du HFSR sur la qualité de vie des patients et sa tendance à entraîner une modification du dosage ou une interruption du traitement, aucune stratégie de gestion de la pathologie n'a encore été validée par des essais contrôlés randomisés. Les recommandations et directives actuelles sont fondées sur des avis d'experts et des informations qualitatives des médecins traitant couramment cette affection. De la même manière que pour le HFS, une approche préventive est essentielle afin de minimiser les risques de développer cette pathologie.

Les thérapies ciblées et principalement les inhibiteurs multikinases, induisent le HFSR. Avec ces traitements, les patients doivent non seulement être informés et éduqués sur les signes et symptômes du syndrome, mais aussi suivis dans les 2 à 4 premières semaines pour en assurer une détection précoce. Les frottements et les traumatismes semblant jouer un rôle dans cet effet indésirable, des recommandations similaires à celles du HFS doivent être effectuées :

- toilette bi-quotidienne avec un pain surgras et/ou des gels douches dermatologiques ;

- utilisation de crèmes émoullientes et hydratantes au rythme de deux à trois fois par jour et notamment au niveau des mains et des pieds ;
- éviction des chaussures trop serrées, des frottements excessifs au niveau des paumes et des plantes ou des exercices physiques se traduisant par des pressions ou frottements au niveau palmo-plantaire ;
- port de chaussettes en coton, de chaussures larges avec tampons amortisseurs ou chaussures orthopédiques rembourrées pour minimiser les traumatismes aux points de haute pression ;
- éviction des températures extrêmes.

En dehors de ces recommandations générales, un examen physique pour identifier les zones hyperkératosiques et les callosités sur les paumes et les plantes doit être effectué avant l'initiation du traitement. Si des zones hyperkératosiques ou des troubles de la statique plantaire sont repérés, une consultation chez le pédicure-podologue est alors conseillée afin de détecter les zones de frottement et d'hyper-appui du pied, de procéder à une ablation mécanique douce des cals et de mettre en place des semelles absorbantes à base de gel ou de mousse ou des semelles orthopédiques de décharge. Le spécialiste donnera alors au patient des conseils de suivi et de soins quotidiens pour les pieds. La détersion hebdomadaire des cals peut notamment prévenir les épisodes initiaux et futurs du HFSR.

En outre, des bains tièdes quotidiens sont recommandés ainsi que l'utilisation de crèmes kératolytiques sur les zones hyperkératosiques que ce soit au niveau des mains et des pieds à base d'acide salicylique (Akerat 30® Avène) ou d'urée (gamme Eucerin Urée®). Il est toutefois préconisé de prendre l'avis d'un dermatologue avant l'utilisation de ces produits [24] [34].

## **b. Traitement**

Similairement au HFS, les interruptions et réductions de dose du traitement anticancéreux sont la solution de première intention en cas d'inefficacité des mesures préventives visant à éviter l'apparition du syndrome main-pied induit par les thérapies ciblées. De nombreux traitements, souvent topiques et parfois systémiques, peuvent être conseillés par le pharmacien ou prescrits par les médecins généralistes ou spécialistes (pédicure-podologue, dermatologue, oncologue) afin de contrôler les symptômes. Le choix des traitements s'effectue selon le grade de sévérité de l'effet indésirable.

On présente dans le tableau suivant les différentes possibilités de gestion du HFSR selon la gravité de l'atteinte. On utilise l'exemple du sorafénib (Nexavar®) :

Sévérité du HFSR	Traitements et mesures associés	Gestion du dosage de la chimiothérapie
<b>Grade 0</b> (Aucun symptôme)	Ensemble des mesures vues précédemment en prévention. Crèmes kératolytiques et consultation chez le pédicure-podologue en cas de zones hyperkératosiques préexistantes.  Surveillance fréquente avec le médecin. Si des symptômes apparaissent après deux semaines de traitement ou pendant le premier mois, passer à l'étape suivante (grade 1).	Poursuivre le traitement par les inhibiteurs multikinases.
<b>Grade 1</b>	Poursuite des mesures préventives. + Bains de pieds tièdes + Crèmes cicatrisantes (Cicabio® Bioderma, Dermalibour® A-derma, Biafine®) + Crèmes kératolytiques sur les zones touchées. + Dermocorticoïdes d'activité forte (bétaméthasone Diprosone®).  Possibilité de consultation chez le dermatologue. Si les symptômes s'aggravent après réévaluation au bout de 15 jours, passer à l'étape suivante (grade 2).	Pas de modification du dosage de la chimiothérapie. Renforcement des mesures associées. Poursuivre le traitement.
<b>Grade 2</b>	Mêmes mesures préventives. + Bain de pieds tièdes + Crèmes cicatrisantes (Cicaplast Baume B5® La Roche Posay, Cicalfate® Avene, Dermalibour® A-derma) + Crèmes kératolytiques + Dermocorticoïdes d'activité forte à très forte (bétaméthasone Diprosone® Diprolène®, clobetasol Dermoal®) + Lidocaïne crème (Emla®), prégabaline (Lyrica®) ou codéine (Codoliprane®...) par voie orale.  Consultation chez le dermatologue notamment en cas de cure prolongée de dermocorticoïdes. Si les symptômes s'aggravent après réévaluation au bout de 15 jours, passer à l'étape suivante (grade 3).	<b>1<sup>ère</sup> apparition :</b> Diminution de la dose pendant 7 à 28 jours : Nexavar® à 400 mg/j.  Si la gravité du HFSR redescend à un grade 0 ou 1 après réduction de la dose, réaugmentation à la dose de départ : Nexavar® à 400 mg 2 fois/j.  S'il n'y a pas de retour au grade 0 ou 1 par la réduction de la dose, interruption du traitement jusqu'à retour au grade 0 ou 1.  Après interruption du traitement, reprise à une dose réduite : Nexavar® à 400 mg/j.  Si l'effet indésirable reste au grade 0 ou 1 pendant au moins 7 jours, retour à la dose de départ. <b>2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> apparition :</b> Même chose que lors de la 1 <sup>ère</sup> apparition, baisse d'un palier de la dose après interruption. La décision de ré-escalade de la dose doit être basée sur un jugement clinique et sur la préférence du patient. <b>4<sup>ème</sup> apparition :</b> Interruption du traitement. Décision qui doit être fondée sur un jugement clinique et sur la préférence du patient.

<b>Grade 3</b>	Mêmes mesures préventives et même traitement que pour le grade 2.	<b>1<sup>ère</sup> apparition :</b> Interruption du traitement pour un minimum de 7 jours et jusqu'à régression de la toxicité au grade 0 ou 1.  Après interruption du traitement, reprise à une dose réduite d'un palier : Nexavar® à 400 mg/j.  Si la toxicité est maintenue au grade 0 ou 1 à une dose réduite pendant au moins 7 jours, augmentation d'un palier de la dose : Nexavar® à 400 mg 2 fois/j.
		<b>2<sup>ème</sup> apparition :</b> Même chose que lors de la 1 <sup>ère</sup> apparition, baisse d'un palier de la dose après interruption : Nexavar® à 400 mg/j. La décision de ré-escalade de la dose doit être basée sur un jugement clinique et sur la préférence du patient.
		<b>3<sup>ème</sup> apparition :</b> Interruption du traitement. Décision qui doit être fondée sur un jugement clinique et sur la préférence du patient

Gestion du HFSR en fonction de la sévérité de l'atteinte. Exemple du Nexavar®. [91]

Il faut noter que certains médicaments peuvent avoir, à la différence du Nexavar®, plusieurs paliers de réduction de dose. Certaines de ces réductions peuvent aussi se manifester par des modifications de schéma de prise (par exemple 4 semaines avec traitement, 2 semaines sans), c'est le cas du Sutent® [91].

Le pharmacien aura ici pour mission de s'assurer de la compréhension des traitements et du suivi des mesures associées. Il a en effet l'avantage d'avoir une vision globale des traitements du patient et peut délivrer ses différents conseils ayant pour but de conférer aux traitements une efficacité maximale et une observance optimale de la part du patient.

Au niveau de l'application des dermocorticoïdes, c'est l'occasion de rappeler qu'il n'y pas besoin de dépasser deux applications par jour à cause du phénomène de tachyphylaxie<sup>14</sup>, le besoin d'une consultation dermatologique en cas de cure supérieure à trois semaines ou encore la nécessité d'arrêter ce traitement par une décroissance progressive sur une semaine. Le pharmacien doit aussi être attentif à ce que la forme galénique adaptée soit délivrée en fonction de la zone, de la topographie et de l'état des lésions du patient.

Les topiques utilisés en prévention ou dans le traitement de cet effet indésirable (kératolytiques, corticoïdes, cicatrisants, analgésiques, hydratants et émoullients) peuvent être associés en alternance au cours de la journée. Les kératolytiques appliqués sur les zones touchées ont les mêmes bases que ceux qui sont employés en prévention sur les zones hyperkératosiques. On utilise ainsi des produits à base d'acide salicylique (Akerat 30® Avène sur les formes

<sup>14</sup> Phénomène de tolérance rapide de l'organisme vis-à-vis d'un médicament dont l'efficacité décroît au fur et à mesure des prises, obligeant à en augmenter les doses.

modérées, vaseline salicylée à 30 % sur les formes sévères) ou d'urée concentrée (Xerial 30 ou 50® SVR selon la sévérité avec utilisation possible sous occlusion par un film alimentaire ou par un pansement, la nuit pendant 3 jours) [92].

Enfin, de récents essais ont montré que d'autres molécules peuvent offrir un bénéfice au HFSR de grade 2 à 3. C'est notamment le cas du tazarotène à 0,1 % (Zorac® qui diminue la prolifération et l'inflammation) ou du fluorouracile à 5 % (Efudix® réduisant la prolifération) seuls ou en association avec les kératolytiques à base d'urée vus précédemment, en cas de présence d'une hyperkératose, de kératinocytes nécrotiques ou d'une inflammation [34].

## **B. Acné paroxystique iatrogène**

Une gestion appropriée de cette éruption est essentielle en vue de minimiser les risques de devoir modifier ou interrompre le traitement anticancéreux mis en cause. La prise en charge pour les patients peut être classée en traitements préventifs et curatifs. L'éducation des patients au sujet des potentielles toxicités dermatologiques suite à l'initiation du traitement sera une composante essentielle de la gestion des patients traités notamment avec des inhibiteurs de l'EGFR, principale classe d'anticancéreux intervenant dans la survenue de cet effet indésirable [34].

### **1. Prévention**

Afin d'éviter une xérose cutanée excessive favorisant l'apparition de l'éruption, plusieurs mesures proactives sont recommandées. Il est préconisé tout d'abord l'application locale d'hydratants et d'émollients ainsi que l'éviction de produits irritants et de topiques occlusifs ou comédogènes. Pour la toilette, on déconseillera l'utilisation de savon et d'une eau trop chaude, de même en cas de baignade [34].

L'utilisation de crème solaire doit également être conseillée étant donné les effets néfastes de la lumière ultra-violette, potentialisés par l'inhibition de l'EGFR. Il faut noter que cette pathologie étant différente de l'acné vraie, l'efficacité de la crème solaire dans la prévention des éruptions acnéiformes dues aux anti-EGFR en temps normal n'a encore jamais été démontrée. Cependant, son utilisation reste tout de même très recommandée par principe de précaution, elle

est même indispensable en cas de radiothérapie associée ainsi qu'en cas de prophylaxie antibiotique par des cyclines [34] [93].

Devant l'instauration d'un traitement susceptible d'être à l'origine de cet effet indésirable, le pharmacien doit avertir le patient des différentes toxicités cutanées que le médicament peut engendrer et lui donner une série de conseils afin de diminuer le risque d'apparition de cette éruption :

- toilette à l'eau tiède en évitant des douches ou bains trop fréquents et/ou prolongés. Utilisation d'huiles, laits ou syndets de douche doux ou d'un pain surgras (Lipikar® La Roche-Posay, Sensifluid® A-derma, Atoderm® Bioderma, etc.). Éviter les savons irritants (savon de Marseille...);
- application fréquente d'une crème hydratante qui va également graisser la peau (Dexeryl® crème qui peut être conseillée ou prescrite). Dans les gammes cosmétiques et/ou dermatologiques, éviter les crèmes avec des composés irritants, comédogènes et produits avec parfums. Privilégier les pommades ou crèmes aux gels ou lotions (Ictyane® Ducray);
- utilisation d'une photoprotection solaire forte (indice de 30 à 50);
- éviction de l'exposition solaire et de la fréquentation des salons de bronzage;
- attention portée à la composition des produits cosmétiques appliqués (maquillage, produits de beauté...);
- éviction des contacts de la peau avec des produits irritants de la vie quotidienne tels que des désinfectants, des solvants ou des vernis;
- éviction des activités mettant la peau fortement à contribution au niveau mécanique [94].

On rappelle ici les substances dites « comédogènes » à éviter pendant le traitement :

- les esters gras synthétiques comme le myristate d'isopropyle et ses dérivés (concentration limitée à 10 %, comédogénicité perdue lors de dilution);
- les hydrocarbures : le squalane et le squalène;
- les triglycérides : miglyol, huiles de coco, d'arachide, d'amande, de pépins de raisin, de tournesol;
- les dérivés de lanoline;
- les alcools et acides gras;
- les glycols.

D'autres substances pourtant lipophiles sont connues pour être non comédogènes : les silicones (diméthicone, cires de silicones...), les hydrocarbures (vaseline, paraffine liquide...) et les alcools gras (myristilique, cétylique, stéarylique) [95].

En outre, devant le risque d'apparition de cette éruption, une prophylaxie peut également être mise en place par les médecins, notamment avec la prescription d'antibiotiques. Ces dernières années, plusieurs essais randomisés ont été réalisés pour étudier le rôle d'une prophylaxie antibiotique dans la prévention de cette acné iatrogène. On rapporte notamment une étude de 2012 sur l'utilisation en préventif des tétracyclines orales contre placebo et leurs effets sur l'incidence et/ou la gravité de l'apparition de cette éruption acnéiforme. Cette étude n'a pas démontré une capacité de cette prophylaxie à empêcher l'éruption papulopustuleuse. Néanmoins, elle entraîne la diminution de la gravité de l'éruption et des symptômes rapportés par les patients, y compris prurit, brûlure et irritation de la peau [96].

Enfin, de plus en plus de caractéristiques cliniques et démographiques de patients peuvent être utilisées pour séparer les patients en groupes à risques afin de déterminer ceux qui peuvent potentiellement bénéficier d'un traitement prophylactique avec des antibiotiques oraux en vue de réduire la gravité de l'éruption. Ainsi, pour ces patients traités par des médicaments ayant un haut risque d'engendrer cet effet indésirable, il n'est pas rare de voir la mise en place concomitante d'une antibiothérapie de prévention par des tétracyclines. Il est notamment prescrit de la doxycycline (Doxy®, Tolexine®, Granudoxy®) à 100 mg/j, de la mynocyline (Mynocyne®) à 100mg/j ou encore de la lymécycline (Tetralysal®) à 300 mg/j. [34]

## 2. Traitement

En cas de survenue de cette éruption papulopustuleuse malgré les différents types de mesures préventives mises en place, il est important pour le médecin de prescrire un traitement afin d'empêcher une éventuelle aggravation de l'acné en termes de surface atteinte et/ou de gravité des lésions. Le pharmacien peut, quant à lui, continuer de conseiller le patient avec les mêmes recommandations qu'en prévention pour éviter une aggravation.

En raison de leur forte incidence et de l'inconfort qu'elles causent aux patients, les éruptions acnéiformes justifient la mise en place d'un traitement. Pour les cas bénins, le traitement n'est pas forcément nécessaire et l'éruption se résout parfois spontanément en dépit de la poursuite du traitement avec les inhibiteurs de l'EGFR. Actuellement, les données cliniques

suffisantes soutenant l'utilisation d'agents topiques et oraux pour le traitement en réaction de l'éruption font défaut. Toutefois, même s'il n'existe pas de protocole défini pour traiter ces lésions, plusieurs lignes directrices ont été proposées. Celles-ci reposent le plus souvent sur des recommandations d'experts traitant couramment cette affection [34] [44].

Le choix des traitements par le médecin va alors se faire en fonction de la gravité de l'éruption.

#### a. Réactions de grade 1

Si le médecin le juge nécessaire, le traitement pour les réactions de grade 1 implique des traitements antiacnéiques classiques en application locale [34] [44]:

- le peroxyde de benzoyle en crème (Eclaran®, Cutacnyl®, Curaspot®) est généralement prescrit en première intention et en application quotidienne. Il est rapporté que ces médicaments peuvent apporter un réel bénéfice mais ils doivent néanmoins être prescrits avec précaution car ils ont tendance à aggraver la xérose cutanée qui est déjà elle aussi un effet indésirable de ce même type de médicament [97].
- le métronidazole (Rozex® crème), antibiotique et antiparasitaire, est quant à lui utilisé à la même posologie si le traitement de première intention n'est pas bien supporté.
- Autre stratégie thérapeutique, des antibiotiques sont aussi souvent utilisés, notamment des macrolides sous forme de gels : l'érythromycine (Erythrogel®, Erylik® gel) ou la clindamycine (Zindacline® gel). En raison de la forte incidence de l'éruption acnéiforme, ces gels topiques antibiotiques sont même quelquefois prescrits aux patients dès le début du traitement par les anti-EGFR, de sorte qu'ils soient utilisés directement si une éruption apparaît. Ici, l'effet anti-inflammatoire découlant du mode d'action de ces antibiotiques est également recherché.
- les dermocorticoïdes (de classe plus ou moins forte selon la sévérité de l'éruption) sont utilisés plus rarement. Ils peuvent être prescrits précocément, même en prophylaxie, mais sont jugés modérément efficaces [97].

Avec ces traitements, le patient poursuit son traitement anticancéreux à la dose habituelle tout en surveillant d'éventuels changements de gravité. Une réévaluation devra être réalisée au

bout de deux semaines soit par le patient soit par un professionnel de santé. Si les symptômes s'aggravent, il faudra passer à l'étape suivante.

### **b. Réactions de grade 2**

Pour les réactions de grade 2, les traitements utiles comprennent les mêmes médicaments topiques utilisés pour les réactions de grade 1, avec l'ajout d'une antibiothérapie à base de tétracyclines par voie orale prescrite à doses normales : doxycycline (Doxy®, Tolexine®, Granudoxy®) à 100 mg/j, mynocyline (Mynocyne®) à 100mg/j ou lymécycline (Tetralysal®) à 300 mg/j. Un antihistaminique (cetirizine, loratadine) par voie orale peut être adjoint à ce traitement si un prurit est apparu. Les études concernant l'utilisation de dermocorticoïdes (Betneval® crème, Locoid® crème) ou de rétinoïdes topiques (Roaccutane® gel) avec les tétracyclines par voie orale sont peu probantes, certaines concluant à leur efficacité, d'autres non [34] [97].

L'isotrétinoïne orale (Curacne®, Procuta®) a démontré son efficacité, même avec la poursuite de la thérapie anti-EGFR. Cependant, son utilisation doit être abordée avec prudence, en particulier à cause du chevauchement des effets indésirables avec les inhibiteurs de l'EGFR à l'égard des panaris et de la xérose mais aussi à cause de sa contre-indication avec les tétracyclines orales en raison du risque accru d'hypertension intracrânienne [44] [98].

De la même façon que pour les réactions de grade 1, le patient peut poursuivre son traitement anticancéreux à la dose normale en surveillant les possibles changements cutanés. Une réévaluation sera là aussi réalisée au bout de deux semaines avec éventuel passage à l'étape suivante si les lésions se sont aggravées [44].

### **c. Réactions de grade 3**

La prise en charge de ces réactions peut exiger de retarder les prises suivantes du traitement anti-EGFR ou des autres traitements induisant la pathologie. Elle peut requérir également la modification du dosage ou du schéma posologique de ces traitements car cette éruption papulopustuleuse est dose-dépendante. Si l'infection est suspectée, des cultures bactérienne et virale devront être réalisées. Ce sera ensuite à l'oncologue, souvent sur l'avis d'un dermatologue, de juger d'un éventuel changement dans le traitement en fonction des lésions, des résultats des cultures et des différents traitements mis en place sur cette éruption.

Les réactions de cette sévérité vont en effet nécessiter l'avis d'un dermatologue qui pourra mettre en place un traitement adapté. Une augmentation de la dose des tétracyclines sous forme orale afin de réduire l'inflammation aiguë est généralement recommandée avec la doxycycline à 200 mg/j, la minocycline à 200 mg/j ou la lymécycline à 600 mg/j. Des dermocorticoïdes d'activité forte (Diprosone®) peuvent y être adjoints mais une utilisation au long cours ne peut être envisagée pour ces médicaments. Les corticoïdes systémiques en cure courte peuvent être envisagés tel que de la prednisone à 0,5mg/kg sur 5 jours, mais ce traitement ne peut être recommandé en routine. L'isotrétinoïne par voie orale est là aussi parfois utilisée avec les mêmes précautions que celles vues précédemment [44] [97].

Une réévaluation doit également être réalisée au bout de deux semaines, pouvant aboutir à une interruption du traitement si les lésions ne s'améliorent pas ou s'aggravent [44].

#### **d. Réactions de grade 4**

A ce stade, les inhibiteurs de l'EGFR ou les autres traitements à l'origine de cet effet indésirable doivent être interrompus en attendant une amélioration des symptômes ou un changement de traitement anticancéreux. La prise en charge par un dermatologue, voire dans des cas très graves par des spécialistes des traitements de brûlures, est vivement recommandée. Après interruption du traitement, les éruptions, qui deviennent infectées, répondent efficacement à de courts traitements par des tétracyclines orales, des céphalosporines ou de amoxicilline associée à l'acide clavulanique [44].

La difficulté ici réside dans le fait que les thérapies ciblées, qui engendrent majoritairement ce type de réactions cutanées, sont généralement des traitements très spécifiques car répondant à la mise en évidence d'anomalies moléculaires précises dans la tumeur du patient. Il est donc assez difficile de substituer ce genre de traitement, et dangereux de devoir l'interrompre.

### **3. Rôle du pharmacien d'officine**

A l'officine, le pharmacien aura un rôle à tenir tout au long d'un traitement par un inhibiteur de l'EGFR ou par tout autre antinéoplasique pouvant induire ce type de réactions cutanées. Dès la première délivrance, il doit donner les premiers conseils de prévention afin de réduire les risques d'apparition, et les réitérer en cas de survenue de l'éruption acnéiforme. En

effet, certains patients considèrent ces recommandations inefficaces si la pathologie intervient et les arrêtent, alors que la poursuite de ces précautions peut éviter l'aggravation des symptômes. Le pharmacien doit également mettre en garde les patients atteints au niveau du visage devant la composition de certains maquillages correcteurs afin de ne pas aggraver les lésions.

Dans le cas de patients atteints par cette acné paroxystique iatrogène, le pharmacien doit aussi être attentif aux différents médicaments utilisés pour traiter cette affection, aux différentes contre-indications possibles ainsi qu'aux précautions à prendre avec la prise de ces produits. Au niveau des contre-indications, l'association d'isotrétinoïne et de tétracyclines sous forme orale ne doit pas se produire (haut risque d'hypertension intracrânienne), la prescription de ces deux types de molécules étant justifiée devant ce type d'éruption. Cette vigilance est de mise car certains patients consultent plusieurs médecins (généralistes et spécialistes) en omettant de dire qu'ils sont déjà sous un autre traitement pour la même pathologie. Concernant les mises en garde, le pharmacien peut renforcer ses conseils de non-exposition au soleil sans protection forte avec les tétracyclines et délivrer certains médicaments pouvant prévenir des intolérances digestives à l'origine de fortes diarrhées et de séquelles intestinales devant la prescription de fortes doses de tétracyclines ou d'autres antibiotiques traitant une éventuelle surinfection (Bacilor®, Ultralevure®...). Le pharmacien se doit d'ailleurs d'informer le patient concernant les risques de surinfection virale ou bactérienne en lui disant d'être attentif aux différents symptômes pouvant la faire suspecter comme les érosions ou suintements cutanés, les croûtes mellicériques<sup>15</sup>, la fièvre ou les adénopathies. Dans ce cas, le patient doit faire procéder à des cultures virales ou bactériologiques, dont les résultats permettront la prescription d'un traitement adapté, même si une antibiothérapie systémique est souvent instituée en prévention.

En dernier lieu, pour les antinéoplasiques à l'origine de ce type d'effet indésirable de manière rare, le pharmacien pourra conseiller simplement aux patients de surveiller d'éventuelles lésions de la peau et de garder une bonne hydratation de celle-ci.

### **C. Photosensibilisation**

La gestion de la photosensibilisation induite par les anticancéreux se définit en majeure partie par des mesures préventives. En effet, une fois la pathologie déclarée, il est difficile de la traiter et de la résorber, celle-ci pouvant même laisser une pigmentation résiduelle pendant plusieurs mois voire plusieurs années.

---

<sup>15</sup> Croûtes jaunâtres, à l'apparence de miel cristallisé.

## 1. Prévention

La prescription d'un anticancéreux photosensibilisant implique pour le pharmacien de conseiller au patient de protéger sa peau du soleil. Ces recommandations doivent être suivies dès la première prise du médicament et jusqu'à l'arrêt du traitement.

D'une part, le patient doit être encouragé à utiliser une crème solaire d'indice élevé et qui protège à la fois des UVA et des UVB. En France, le facteur de protection solaire (FPS) définit le niveau de protection de la crème contre les UVB (les plus dangereux) et la crème doit garantir une protection UVA (rayons moins dangereux mais plus pénétrants) au moins égale au tiers de la protection UVB. Sachant qu'il n'existe qu'une très faible différence d'efficacité (de l'ordre de 1,33 %) contre les UVB entre une crème FPS 30 et une crème FPS 50, il s'agira de se référer davantage au degré de protection globale que peut offrir la crème contre les UVA et UVB (Anthelios XL® La Roche Posay, Photoderm Max® Bioderma, etc.) . De plus, une crème ne peut avoir une protection totale mais pour s'en approcher le plus possible, le respect du mode d'emploi sera primordial. Il faut ainsi conseiller au patient d'appliquer de la crème environ 20 minutes avant une éventuelle exposition solaire, puis de renouveler fréquemment l'opération si l'exposition persiste. Le suivi rigoureux de ces mesures est aussi important que la force de protection de la crème solaire.

D'autre part, le pharmacien peut recommander quelques changements de mode de vie destinés à éviter au maximum cette exposition solaire. Le patient devra limiter son temps à l'extérieur, notamment lorsque le soleil est à son zénith (entre 10 et 15h), porter des vêtements longs et des lunettes de soleil protégeant de la lumière ultraviolette, ne pas oublier d'appliquer un écran solaire sur les lèvres avec un produit spécialement formulé pour la zone et enfin être vigilant à la composition des produits cosmétiques (maquillage et produits de soins) pouvant aussi renfermer des substances photosensibles. Il est signalé en outre dans certaines études qu'en conséquence de la prépondérance des mécanismes de radicaux libres dans la formation des lésions de photosensibilisation, une alimentation supplémentée en antioxydants peut être bénéfique et augmenter la dose minimale de rayonnement UV induisant une réaction érythémateuse. Peu d'études ont été approfondies dans ce domaine, cette supplémentation n'est donc pas systématique et assez peu conseillée [50] [99].

En dernier lieu, ce sera aussi au pharmacien officinal de faire attention à ce que le patient n'associe pas de médicaments photosensibilisants traitant d'éventuelles autres pathologies à un traitement anticancéreux ayant aussi cette propriété. On peut citer en exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens en usage cutané (kétoprofène, diclofenac), des diurétiques

(hydrochlorothiazide, furosémide), des antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones) ou encore des rétinoïdes (isotrétinoïne, acitrétine)... [50].

## 2. Traitement

Bien que la prévention reste le meilleur moyen d'éviter une éventuelle photosensibilisation, des traitements peuvent être prescrits et/ou conseillés en cas d'apparition de lésions consécutives à une exposition solaire. Ils visent seulement à atténuer les symptômes mais ne peuvent pas provoquer la rémission rapide de la pathologie.

Devant l'apparition de cet effet indésirable, quel que soit le type de réaction (photoallergie ou phototoxicité), la conduite à tenir en priorité est l'éviction de la substance photosensibilisante en attendant d'une consultation rapide avec le médecin prescripteur de la chimiothérapie. Ce dernier décidera alors de poursuivre ou d'interrompre et changer le traitement si possible en fonction de la gravité des lésions et du suivi par le patient des mesures de prévention instaurées au préalable.

En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse symptomatique, dans les deux types de photosensibilisation, il y a inflammation et la prescription d'un traitement dermocorticoïde est adaptée. Pour les réactions phototoxiques, celui-ci est efficace s'il est très vite mis en place à très forte dose, associé lors des réactions systémiques à la prise d'indométacine (Indocid®, anti-inflammatoire non-stéroïdien). L'usage de corticoïdes par voie systémique peut aussi être préconisé dans les cas plus graves. En cas de symptômes bénins, des pansements froids directement sur les lésions, l'utilisation d'anti-histaminiques par voie orale ou d'un topique à base de cortisone de faible intensité (hydrocortisone 0,5 %) peuvent être recommandés par le pharmacien pour soulager les sensations de brûlures et de démangeaisons. Des anti-histaminiques plus forts (Inoréal®, Aérius®), seulement disponibles sur ordonnance peuvent être prescrits si les traitements précédents n'ont pas soulagé les démangeaisons [50] [100].

Les lésions restent souvent longues à résorber et des complications tardives sont possibles en cas de phototoxicité. Hormis les cas de « *photorecall* » (« réactivation de brûlure solaire » vue avec le méthotrexate), il s'agit surtout de la pigmentation résiduelle qui peut persister très longtemps et être affichante surtout lors des réactions systémiques. Dans le cas des photoallergies, les allergies rémanentes peuvent entraîner des rechutes lors des expositions solaires suivantes pendant plusieurs mois ou années et être un mode d'entrée dans la dermatite actinique chronique. Ce type de patient nécessite un suivi médical ultérieur notamment par un dermatologue et doit particulièrement suivre les conseils de photoprotection [100].

## D. Proliférations hyperkératosiques

Dès la première prescription d'un anticancéreux susceptible d'engendrer ce type de toxicité cutanée (principalement les inhibiteurs de B-Raf), le patient doit être prévenu de la possible survenue de ces effets indésirables. En revanche, cette prévention ne prend pas la forme d'une prophylaxie médicamenteuse ou comportementale, mais consiste plutôt à informer le patient des signes cliniques susceptibles d'apparaître.

Même s'il est toujours préconisé d'appliquer une crème émolliente et hydratante pour protéger la peau (Dexeryl®...), il est dans ce cas difficile de prévoir ou d'empêcher l'apparition de ces proliférations avec des mesures modifiant le style de vie du patient. Il sera nécessaire plutôt d'éduquer ce dernier afin qu'il ait une surveillance accrue de sa surface cutanée et qu'il puisse reconnaître les lésions le plus rapidement possible si elles interviennent. Une reconnaissance précoce de ces effets indésirables va alors permettre une prise en charge rapide et adaptée, et éviter de graves complications (métastases dans le cas de carcinomes).

Pour le pharmacien, à l'évocation de lésions cutanées d'aspect squameuses, croûteuses, hyperkératosiques ou kystiques, il s'agira de signifier au patient la nécessité de consulter un dermatologue afin de les identifier. Il est pour cela souvent nécessaire d'effectuer une biopsie.

Le traitement de première intention des lésions papillomateuses et verruqueuses, si cela est possible et si elles ne sont pas trop nombreuses, est l'exérèse chirurgicale afin de procéder à une analyse histologique, l'aspect étant parfois trompeur et les lésions pouvant en fait correspondre à des carcinomes débutants. Il arrive cependant que ces lésions papillomateuses soient très profondes. Lorsqu'elles ont un aspect bénin (verrues, kératoacanthomes précoces), il est possible de les détruire par application d'azote liquide (cryothérapie : Cryopharma® Wartner, Urgo Verrues®) ou par application d'une crème de fluorouracile (Efudix®). Les traitements kératolytiques à base d'acides salicylique et lactique (Duofilm®, Pommade Cochon®...) indiqués dans les verrues vulgaires sont souvent inefficaces contre ces formes réfractaires [61] [68].

Le traitement des autres éruptions cutanées bénignes consécutives à un traitement par inhibiteurs de B-Raf se dirige le plus souvent vers l'application de médicaments topiques. Les lésions de kératoses séborrhéiques réagissent bien à l'administration de dermocorticoïdes de faible puissance (désonide : Trisedonit®, Locapred®) tandis que les kystes folliculaires, pouvant être proéminents et défigurants, répondent à une thérapie par rétinoïdes topiques ou systémiques. Les éruptions de type kératose pileaire et les hyperkératoses superficielles, bien que peu gênantes, peuvent embarrasser certains patients au niveau esthétique. On peut conseiller, pour améliorer

l'aspect, des crèmes émoullientes contenant des agents kératolytiques comme de l'urée avec des concentrations variant entre 5 et 20 % (Eucerin Urée® 5 et 10, Topiderm® 10 % Urée, Iso-Urea® La Roche Posay, Xerial 5® SVR) ou comme de l'acide salicylique (Akerat 10® Avène). L'acide lactique est également souvent adjoint pour son rôle kératolytique. Ce type de lésions reste toutefois difficile à résoudre avant l'arrêt du médicament [61] [101].

Enfin, les kératoacanthomes et les carcinomes épidermoïdes doivent être retirés par exérèse chirurgicale pour permettre une analyse anatomopathologique de la totalité de la lésion. Il n'y a pas d'indication à interrompre le traitement ou à diminuer la dose tant que le patient obtient un bénéfice du traitement et que les carcinomes sont contrôlables, ce qui est souvent le cas [61].

La place du pharmacien sera donc d'accompagner le patient dès le début d'un traitement susceptible de provoquer ces effets indésirables, de savoir l'alerter sur les différents symptômes de cette toxicité, et si besoin de le diriger vers les spécialistes compétents qui pourront poser un diagnostic fiable sur ces lésions. Le pharmacien aura par la suite un rôle de conseil notamment en cas d'éruptions bénignes sur les différents traitements à appliquer, les lésions plus graves ou susceptibles d'engendrer une nouvelle cancérisation devant être retirées chirurgicalement.

## **E. Xérose**

La prise en charge de la xérose induite par les anticancéreux suit le même schéma thérapeutique que celui utilisé lorsqu'elle est provoquée par d'autres causes (carences, intolérances, vieillissement cutané, autres pathologies). Là aussi, dès la prescription d'antinéoplasiques induisant cet effet indésirable – principalement des thérapies ciblées -, le médecin prescripteur et/ou le pharmacien peuvent mettre en place des mesures préventives hygiéno-cosmétiques et comportementales afin d'en empêcher au maximum la survenue.

Ensuite, en cas d'apparition, les mesures de prophylaxie resteront en vigueur, tandis que d'autres conseils et moyens, notamment médicamenteux, pourront être mis en œuvre.

### **1. Prévention**

Les mesures préventives à la xérose sont très similaires à celles mises en place pour éviter l'acné paroxystique iatrogène induite par les anticancéreux. Cela s'explique par le fait que la xérose

cutanée est un facteur de risque pour cette éruption acnéiforme. De plus, la xérose et l'acné paroxystique sont les deux effets indésirables cutanés les plus caractéristiques des inhibiteurs de l'EGFR, même si la xérose peut être engendrée par de nombreux autres antinéoplasiques [44].

A l'instauration d'un traitement pouvant être à l'origine de cet effet indésirable, le prescripteur et le pharmacien doivent ainsi rappeler ces quelques conseils essentiels de base pour réduire les risques d'apparition :

- toilette à l'eau tiède en évitant des douches ou bains trop fréquents et/ou prolongés. Utilisation d'huiles, laits ou syndets de douche doux ou d'un pain surgras (Lipikar® La Roche-Posay, Sensifluid® A-derma, Atoderm® Bioderma ...etc.). Eviter les savons irritants (savon de Marseille...);
- application fréquente d'une crème hydratante et émolliente (Dexeryl® crème conseillée et/ou prescrite dans certains cas). Dans les gammes dermocosmétiques, éviter les crèmes avec des composés irritants, comédogènes, produits avec parfums. Privilégier les pommades ou crèmes aux gels ou lotions (Ictyane® Ducray);
- protection des lèvres avec une crème hydratante (Barioderm lèvres® Uriage, Atoderm lèvres® Bioderma...);
- utilisation d'une photoprotection solaire forte (indice de 30 à 50);
- éviction de l'exposition solaire et de la fréquentation des salons de bronzage;
- attention portée à la composition des produits cosmétiques appliqués (maquillage, produits de beauté...);
- éviction des contacts de la peau avec des produits irritants de la vie quotidienne tels que des désinfectants, des solvants ou des vernis;
- éviction des activités mettant la peau fortement à contribution au niveau mécanique. [94]

## 2. Traitement

En cas d'apparition de cette sécheresse cutanée extrême, le pharmacien doit prodiguer les mêmes mises en garde qu'en prévention sur les activités de la vie quotidienne. Il peut en outre conseiller les patients sur le traitement de certains symptômes alors que d'autres ne peuvent être pris en charge que par des médicaments à prescription obligatoire. Il peut de plus continuer à délivrer des recommandations sur la gestion hygiéno-cosmétique de ces lésions au quotidien.

Certains traitements adaptés à cette xérose cutanée ne nécessitent pas de prescription médicale obligatoire :

- l'utilisation pour la toilette d'un pain surgras, d'huiles, laits ou syndets de douche doux, surgras, (Lipikar® lait La Roche-Posay, Sensifluid® A-derma, Atoderm® Bioderma, etc.) voire même à propriété très émolliente (Atoderm PP® gel moussant Bioderma, Exomega® A-derma, Lipikar® huile lavante La Roche-Posay) ;
- des émollients sous forme de crème, en application plusieurs fois par jour (Dexeryl®, Xémose Cerat® Uriage, Atoderm PP baume® Bioderma, Lipikar baume AP+® La Roche Posay...). Les crèmes doivent être utilisées plutôt que les pommades qui peuvent boucher les follicules ;
- des compresses humides ;
- des anti-histaminiques anti-H1 (cétirizine, loratadine) par voie orale peuvent être administrés pour le traitement symptomatique du prurit. Si celui-ci est persistant ou plus généralisé, une consultation médicale peut être nécessaire ;
- des crèmes kératolytiques et émollientes à base d'urée (Akerat 10® Avène) ou d'acide salicylique (Xerial 30® SVR) en cas de desquamation (ne pas appliquer sur une zone fissurée) ;
- des pansements hydrocolloïdes (Algoplaque®, Comfeel®, Duoderm®...) ou des filmogels (Urgo Crevasses®, Urgo lèvres fendillées®, Apaisyl Crevasses®...) peuvent être utilisés pour traiter les fissures engendrées par une xérose sévère. Des formulations en crème (Cicaleine®, Xerial® SVR, Bariederm® Uriage...) sont aussi possibles et placées sous occlusion.

Les traitements requérant une ordonnance agissent généralement sur les complications et surinfections liées à la xérose :

- des dermocorticoïdes localement à faible dose sur du court terme (une à deux semaines) en cas de développement d'un eczéma (de différents grades selon la sévérité de l'atteinte) ;
- des dermocorticoides d'activité très forte (Dermoval®, Diprolène®, Clarelux®) en cas de fissures. Une protection physique pour les mains et le port de gants dans certaines tâches, sont aussi recommandés dans ce cas ;
- des antibiotiques topiques (acide fusidique Fucidine®, mupirocine Mupiderm®...) ou systémiques si la peau est infectée par *Staphylococcus aureus* ;

- des antiviraux topiques et/ou systémiques si elle est infectée par le virus *Herpes simplex* de type 1 (aciclovir Zovirax®, valaciclovir Zelitrex®) [34] [44].

Une fois la xérose apparue, ces traitements peuvent être mis en œuvre par le médecin et/ou le pharmacien. Il est en revanche nécessaire de rester vigilant quant aux signes locaux voire systémiques de surinfection, auxquels cas une consultation chez le médecin généraliste ou le dermatologue sera nécessaire. Les prélèvements et cultures doivent être faits pour initier un traitement antibiotique approprié.

Enfin, il faut faire attention à ne pas aggraver la xérose avec d'autres médicaments traitant les autres effets indésirables de ce même anticancéreux. Par exemple, dans le cas d'une chimiothérapie par un inhibiteur de l'EGFR, une xérose peut intervenir concomitamment avec une acné paroxystique iatrogène. Il s'agit alors de ne pas traiter cette dernière avec des topiques à base de peroxyde de benzoyle, avec des antibiotiques comme la clindamycine ou encore avec des rétinoïdes qui vont eux aussi aggraver la sécheresse cutanée. On pourra leur préférer un schéma thérapeutique différent ou une autre classe d'antibiotique (le métronidazole est une bonne molécule de substitution) [34] [44].

### **III. Effets indésirables muqueux**

#### **A. Mucite**

Afin de limiter l'apparition d'une mucite mais aussi sa gravité suite à l'administration d'un anticancéreux, de nombreux conseils doivent être donnés au patient. Une prophylaxie est généralement mise en place par le médecin prescripteur dès la première ordonnance de chimiothérapie en raison des retentissements nocifs que cet effet indésirable peut avoir sur la vie quotidienne du patient. Le pharmacien a pour rôle d'insister sur les différentes mises en garde et d'affiner les conseils du médecin avec les produits qu'il va délivrer au patient dans ce but de prévention. Ces conseils seront de natures hygiéno-diététique et médicamenteuse.

En cas d'apparition de la pathologie, des traitements peuvent aussi être mis en œuvre afin d'éviter une aggravation et de réduire les symptômes. Selon la gravité de l'effet indésirable, une consultation chez le médecin généraliste ou un spécialiste sera nécessaire pour une prise en charge plus spécifique. Le suivi de ces mesures, qu'elles soient à visée prophylactique ou curative, reste d'une importance capitale en raison notamment des possibles conséquences sur l'observance du patient vis-à-vis de sa chimiothérapie.

Il n'y a pas de véritable consensus au niveau national quant aux mesures de prévention ou aux différents traitements de cette pathologie. Des procédures sont toutefois mises en place par des institutions ou dans différents établissements dans ce but et l'objectif ici est de répertorier les différents traitements et recommandations inscrits dans ces procédures. Dans la quête d'une perpétuelle amélioration de la prise en charge de la mucite, il est important d'évaluer les résultats de ces mesures à l'aide de procédés d'amélioration qualitatifs.

## **1. Mucite orale**

### **a. Prévention [75] [102] [103]**

Dès l'instauration d'une chimiothérapie à risques, il est ainsi recommandé de mettre en œuvre certaines mesures préventives pour limiter l'apparition d'une mucite ou son aggravation :

- Consultation systématique chez le dentiste dans le cadre d'une collaboration avec une équipe multi-disciplinaire tout au long du traitement :
  - évaluation et réduction des risques de mucite avant le début de la chimiothérapie : détartrage, soin des caries et extraction des dents trop abîmées à risque ;
  - éducation du patient sur la surveillance journalière de sa cavité buccale pendant l'ensemble du traitement afin de détecter toute modification et ainsi avertir le médecin ou le dentiste pour une prise en charge adaptée ;
  - évaluation en routine des soins bucco-dentaires et de la gestion de la douleur avec des instruments validés en cas d'apparition de la pathologie ;
  - éducation des familles de patients, notamment pour ceux à risques.
- Education du patient par l'utilisation de protocoles de soins bucco-dentaires :
  - utilisation d'une brosse à dents chirurgicale extra souple en nylon et d'une brossette inter-dentaire. Brosser toutes les surfaces dentaires (de la gencive vers la dent) avec une pâte gingivale pendant au moins 90 secondes après chaque repas ;
  - possibilité d'utiliser un appareil à jet d'eau de faible puissance ;
  - utilisation du fil dentaire au moins deux fois par jour (avec une extrême prudence en cas de risques hémorragiques majeurs) ;
  - utilisation de bâtonnets en mousse pédiatrique inhibée d'eau oxygénée à 3 % monodose (Dosoxygénée®) si les gencives sont hémorragiques ;

- rinçage de la bouche au moins 4 fois par jour avec un bain de bouche doux (sérum physiologique, bicarbonate de soude ou un mélange de bicarbonate de soude et de solution saline) pour enlever les débris. Ils vont aider à réduire le degré de la gingivite et d'atteinte de la plaque ainsi que le risque de caries ;
- retrait et nettoyage réguliers de la prothèse dentaire le cas échéant.
- Autres conseils hygiéno-diététiques :
  - éviter le tabac, l'alcool, les aliments irritants (acides, chauds, durs, épicés) ;
  - une fiche d'information nutritionnelle peut être donnée au patient en première intention **[Annexe 10] [103]** ;
  - garder une hydratation adéquate au niveau de la cavité buccale en buvant régulièrement des liquides ;
  - maintenir la salivation soit en suçant des glaçons ou des bonbons régulièrement, soit en utilisant un substitut salivaire (Artisial®), un sialagogue (Sulfarlem S25®) ou un spray de TGO (Equasyal®) ;
  - utiliser des hydratants pour protéger les lèvres (Atoderm lèvres® Bioderma, Laino pro intense® soins des lèvres...).
- A éviter :
  - brosse à dents électriques ;
  - cures-dents ;
  - bains de bouche à base de chlorhexidine, notamment en cas de mucite orale établie.
- Cas particulier :
  - la cryothérapie orale est suggérée pour prévenir la mucite orale (ou stomatite) chez les patients recevant de fortes doses de melphalan (Alkeran®).

### **b. Traitement [75] [102] [103]**

En cas d'apparition de l'effet indésirable, la prise en charge à visée curative est principalement symptomatique et s'adapte selon la gravité de l'atteinte. On rappelle par ailleurs que les mesures préventives doivent être poursuivies lors des différents traitements :

Dès les premiers symptômes (grade 1) :

- bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 % pur, seul. A faire au moins 8 à 10 fois par jour en dehors des repas en laissant le produit 30 à 60 secondes dans la bouche. A faire en gargarisme si possible, sans avaler la solution. Préparation de

500 mL à prendre dans les 8 heures après ouverture du flacon. L'utilisation de chlorhexidine est déconseillée et les associations type « potion de Schwarzenberg » (Bicarbonate + Xylocaïne® + Fungizone®...) sont contre-indiquées ;

- la douleur doit être évaluée, elle est généralement modérée ;
- adaptation de la texture et du type d'alimentation selon la douleur.

A partir du grade 2 :

- traitement local par application de Jelonet® en complément des bains de bouche. Récupération de la paraffine située sur le tissu et application sur les lésions et les dents en regard. A appliquer avant les repas [104] ;
- traitement de la sécheresse de la muqueuse ;
  - les changements au niveau des lèvres, perçus comme une sécheresse, sont souvent un indicateur précoce des changements de la cavité buccale. L'utilisation de baume à lèvres hydratant voire graissant favorise le confort du patient et diminue les traumatismes secondaires aux mâchages, morsures ou autres éliminations de tissu sec des lèvres ;
  - les rinçages non-irritants, gorgés d'eau ou succions de glaçons peuvent être bénéfiques. L'adjonction d'un substitut salivaire (Artisial®), d'un spray de TGO (Æquasyal®) ou d'un sialagogue (Sulfarlem S25®) peut également favoriser le confort ;
  - le Coca-cola® permet de rincer la bouche et s'avère efficace pour détacher les glaires, notamment à partir du stade 3 [104].
- évaluation de la douleur et contrôle de l'analgésie ;
  - évaluation régulière par le médecin de la douleur orale en utilisant des instruments d'auto-évaluation validés ;
  - plainte majeure pour les patients liée à la nature très sensible des neurones situés dans la cavité buccale. C'est le symptôme qui reçoit le plus d'attention de la part du patient, même quand les ulcérations sont visibles ;
  - antalgiques de palier 1 ou 2 (paracétamol, codéine, tramadol) en première intention. On évite les anti-inflammatoires notamment en cas de saignements. A partir du grade 3, des opioïdes morphiniques (Actiskenan®, Skenan®...) peuvent être prescrits par voie orale, voire parentérale s'il est difficile pour le patient d'avaler. L'analgésie est souvent auto-contrôlée par le patient, il doit être vigilant à l'égard d'un éventuel surdosage ou d'une possible dépendance.

- en local : selon les recommandations régionales, évaluation du rapport bénéfique/risque quant à l'utilisation de la Xylocaïne visqueuse® gel 2 % en tenant compte du risque de fausses routes, d'allergie et de retard à la cicatrisation. Possibilité de faire des gargarismes d'Aspegic® 1000 mg dilué, sans avaler le produit. Ne jamais prendre ces traitements sans avis médical.
- traitement des ulcérations ;
  - à ne pas négliger même si les patients ont souvent peu d'appréciation pour le risque de septicémie avec la dégradation de la membrane secondaire à la mucite ou s'ils évitent les soins buccaux à cause de la douleur qu'ils éprouvent.
  - lorsque les ulcères sont présents, un rinçage fréquent avec une solution non-irritante diminue le risque de septicémie ;
  - utilisation des bâtonnets en mousse pédiatriques imbibés de Dosoxygénée® à 3 % en cas de saignements dentaires [104] ;
  - l'observance du patient reste cependant très dépendante de la justesse de la maîtrise de la douleur.
- difficulté à avaler, affectant ainsi l'apport nutritionnel ;
  - plainte liée à la douleur et aux ulcérations. Elle entraîne fréquemment une dysphagie, une malnutrition voire une totale incapacité à se nourrir, résultant en une perte de poids ;
  - adaptation de la texture et du type d'alimentation selon la douleur ;
  - recours à la fiche d'information nutritionnelle donnée en début de traitement qui propose les aliments les plus adaptés pendant la durée de la pathologie ;
  - possibilité d'utiliser des compléments nutritionnels oraux (CNO) afin d'éviter la perte de poids en cas de diminution notable de la quantité des repas du patient. Choix du goût et de la texture de ces aliments ;
  - hospitalisation et le recours à la nutrition parentérale si le patient ne peut quasiment plus se nourrir. Cette alimentation peut se poursuivre à domicile.
- traitement des complications ;
  - surveillance continue de la cavité buccale et de la mucite, ainsi que d'éventuels symptômes systémiques tels que fièvre ou adénopathies ;
  - antibiotiques par voie orale ou parentérale en cas de surinfection bactérienne (la mucite est une porte d'entrée)
  - antifongiques en cas d'apparition d'une infection par un champignon (candidose oropharyngée le plus fréquemment). On privilégie un traitement à

action locale que ce soit sous la forme d'une suspension buvable avec la Fungizone® 10 % (Amphotéricine B) utilisée comme un bain de bouche qui doit aussi être avalé, 3 à 4 fois par jour, ou sous la forme d'un comprimé buccogingival muco-adhésif avec le Loramyc® à la posologie d'un comprimé par jour, le matin après le brossage des dents. Ces traitements doivent être effectués après réalisation d'un bain de bouche au bicarbonate de sodium ;

- antiviraux (Zovirax®, Zelitrex®) en cas de surinfection liée au virus de l'herpès qui est le plus fréquent. Le diagnostic est difficile car les lésions ulcérées ne se distinguent pas toujours de celles induites par les anticancéreux. Une apparition de vésicules regroupées en bouquet reste particulièrement évocatrice d'une infection virale ;
- prélèvement et mise en culture des virus, champignons ou bactéries afin de les identifier et mettre en place le traitement adapté (antibiogramme pour les bactéries).
- réévaluation de la compréhension du patient sur les symptômes d'alerte de la mucite ;
- rappel fréquent des conseils d'hygiène buccale.

Enfin, il est ici nécessaire de rappeler que la toxicité limite la dose. Il peut donc être recommandé, après avis d'un spécialiste et du médecin prescripteur, de stopper le traitement anticancéreux dans le cas d'une mucite aggravée accompagnée de complications.

A l'arrêt du traitement, une surveillance de la cavité buccale doit être poursuivie même si elle peut s'espacer, notamment en cas de cicatrisation s'il y a eu une mucite. En outre, il sera utile de rappeler au patient de continuer les soins bucco-dentaires vus dans les mesures préventives.

## **2. Mucite gastro-intestinale et des voies aérodigestives**

### **a. Prévention**

Les cavités et viscères ne pouvant être atteintes ni surveillées directement par l'homme, excepté par effraction, il est plus difficile de mettre en place des moyens de prévention quotidiens dans ce cas.

Certaines mesures vues précédemment dans le cadre de la prévention de la mucite orale (ou stomatite) peuvent toutefois permettre d'atténuer le risque de survenue d'une mucite à ce

niveau. C'est notamment le cas des précautions prises au niveau alimentaire, à savoir éviter des aliments trop chauds, acides ou irritants qui peuvent être nocifs pour les muqueuses œsophagienne ou gastrique, mais aussi au niveau hygiéno-diététique comme l'arrêt du tabac et de l'alcool qui sont des produits irritants respectivement pour les muqueuses des voies aérodigestive et gastro-intestinale.

En outre, la seule prophylaxie médicamenteuse qui peut être mise en place dès le début de la chimiothérapie induisant ce type d'effets indésirables est une prévention des douleurs épigastriques. Il est pour cela principalement utilisé un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole Mopral® à 20 mg en une prise par jour) ou un antihistaminique anti-H2 (ranitidine Azantac® Raniplex® à 300 mg par jour).

La sulfasalazine (Salazopyrine®) à la posologie de 500 mg deux fois par jour peut être utilisée en prévention de la mucite gastro-intestinale. Mais, en pratique, elle n'est préconisée que pour réduire l'incidence et la gravité de l'entéropathie radio-induite chez patients recevant une radiothérapie du bassin par faisceau externe [102].

## **b. Traitement**

La prise en charge de ces localisations de la mucite est là aussi symptomatique.

- La diarrhée est ici le symptôme le plus répandu :
  - il est préconisé l'utilisation du lopéramide (Imodium®) avec 2 gélules en dose d'attaque, puis une après chaque selle liquide dans la limite de 8 par jour ;
  - le racécadotril (Tiorfan®) ou la diosmectite (Smecta®) peuvent être associés au lopéramide. Le racécadotril est utilisé à la posologie d'une gélule d'emblée puis une avant les trois repas, alors que la diosmectite est prise en dehors des repas et de la prise d'autres médicaments, de 1 à 2 sachets 3 fois par jour selon la sévérité de la diarrhée ;
  - les pertes en eau peuvent être fortes. Il faut donc que le patient continue de s'hydrater avec un apport en eau fréquent ;
  - il faut également être vigilant concernant la perte des électrolytes (potassium, sodium...). Si l'apport nutritionnel est trop faible, l'emploi d'une perfusion peut être nécessaire.

- La douleur :
  - plainte récurrente liée à la mucite, même au niveau gastro-intestinal ;
  - antalgiques de palier 1 ou 2 (paracétamol, codéine, tramadol) utilisés en première intention. Les anti-inflammatoires sont proscrits, étant donné que les saignements dans les cavités et viscères ne sont pas forcément visibles. Des opioïdes morphiniques peuvent là aussi être prescrits par voie orale ou parentérale s'il est difficile pour le patient d'avaler au-delà d'un certain seuil de douleur. L'analgésie est fréquemment auto-contrôlée par le patient qui doit être vigilant devant un éventuel surdosage ou une possible dépendance ;
  - évaluation fréquente de la douleur du patient par le médecin généraliste ou spécialiste et par là-même de l'état de la muqueuse digestive et respiratoire ;
  - les douleurs épigastriques peuvent être prises en charge par un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole Mopral® jusqu'à 40 mg/j et autres molécules de cette classe) ou un antihistaminique anti-H2 (ranitidine Azantac® Raniplex® à 300 mg/j).
- Difficulté à avaler, affectant l'apport nutritionnel :
  - la douleur et les ulcérations de la muqueuse digestive entraînent fréquemment une dysphagie, une malnutrition voire une totale incapacité à se nourrir, résultant en une perte de poids ;
  - prise en charge identique à celle du traitement de la mucite orale (adaptation de l'alimentation avec la fiche d'information nutritionnelle, utilisation de CNO si besoin, hospitalisation et nutrition parentérale en dernier recours).
- Complications :
  - surveillance et prise en charge identiques que pour les complications de la cavité buccale.

Enfin, quelques autres molécules peuvent être exploitées pour traiter une mucite gastro-intestinale induite par les anticancéreux, mais celles-ci sont généralement utilisées dans des indications précises et rares. On peut penser à l'amifostine (Ethyol®) en IV, qui a pour but de réduire l'œsophagite induite par la chimiothérapie et la radiothérapie concomitante chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules. On peut aussi évoquer l'utilisation de l'octréotide, recommandée à une dose d'au moins 100 µg en SC deux fois par jour lorsque le loperamide ne contrôle pas la diarrhée induite par une dose standard ou haute d'une chimiothérapie associée à une transplantation de moelle [102].

## B. Sécheresse vaginale

Excepté en cas de complications, la sécheresse vaginale induite par les inhibiteurs de l'aromatase ne nécessite ni consultation, ni prescription médicale. Les moyens de prévenir et/ou traiter ce type d'effets indésirables peuvent être en général directement conseillés à l'officine.

Il n'existe par ailleurs pas de prophylaxie spécifique car les mesures préventives correspondent aux règles habituelles d'hygiène intime, à savoir l'éviction de produits irritants type gel douche ou savon de Marseille propices à la survenue de cette sécheresse. L'hygiène intime doit être effectuée quotidiennement avec un soin lavant doux (Saforelle® soin lavant doux ou mousse lavante ultra douce, Hydralin Apaisa® soin intime quotidien...) sans utiliser de gant. Un excès de ces soins n'est pas nécessaire car il favoriserait une sécheresse ou une irritation.

En cas de plainte d'une sécheresse vaginale de la part d'une patiente sous inhibiteur de l'aromatase, le pharmacien peut ainsi rappeler les règles basiques d'hygiène intime et conseiller des produits très hydratants (Hydralin Soyeux®, Saforelle® soin lavant ultra-hydratant...) pour la toilette quotidienne qui vont pouvoir prévenir le dessèchement de la muqueuse.

De plus, il sera recommandé d'utiliser des lubrifiants sous forme de gels qui, par leur action hydratante, peuvent traiter l'inconfort de manière immédiate (Saugella®, Monasens®, Sensilube®...). Ces gels doivent être appliqués avant un rapport sexuel afin d'éviter toute blessure causée par la pénétration qui pourrait être une porte d'entrée bactérienne ou propice à une prolifération mycosique. Ils s'utilisent également en appoint, leur rémanence étant assez courte (6h pour le gel lubrifiant Saugella® par exemple). Certains gels à utiliser très quotidiennement sont même dotés d'une canule monodose (Mucogyne®, Monolub®...).

Des ovules contenant des actifs apaisants et hydratants peuvent être insérés 2 à 3 fois par semaine dans le vagin afin de réhydrater durablement la muqueuse (Cicatridine®, Premeno duo®...). Ces produits contiennent principalement des composés à base d'acide hyaluronique mais aussi des actifs naturels comme l'aloé vera, le calendula, etc. et possèdent alors des propriétés réparatrice et anti-infectieuse. Le pharmacien peut ainsi recommander l'utilisation de ces ovules pendant toute la durée du traitement anticancéreux si la patiente a connu un premier épisode d'inconfort dû à une sécheresse induite par son hormonothérapie.

En cas d'échec de ces traitements avec une sécheresse persistante, une baisse marquée de la libido et l'apparition d'infections opportunistes au niveau vaginal, un passage sous tamoxifène peut être discuté.

Même s'ils sont efficaces pour améliorer le problème de sécheresse, les œstrogènes topiques administrés par voie vaginale sont à éviter car une augmentation significative du taux sérique d'œstradiol peut être constatée en cas d'utilisation. Cette évolution du taux d'œstrogènes est problématique, compte tenu du fait que le mode d'action des inhibiteurs de l'aromatase est de faire baisser cette concentration. C'est donc l'acide hyaluronique, même si statistiquement moins efficace, qui sera préconisé. De la même façon, les gels à base d'huile, de vaseline ou parfumés sont à proscrire, ceux-ci pouvant aggraver la pathologie et causer des irritations [84].

#### **IV. Effets indésirables unguéaux**

##### **A. Panaris et onychoclasie**

Aucun consensus concernant les traitements des modifications unguéales et des panaris associés en grande majorité à la prise d'inhibiteurs de l'EGFR n'a encore été approuvé. Les recommandations actuelles en matière de prévention et de traitement de ces affections sont basées sur l'opinion de médecins spécialistes et des rapports isolés.

La grande partie de ces connaissances vient d'expériences préalables d'affections unguéales, notamment de panaris et de granulomes pyogéniques induits par les rétinoïdes par voie systémique à haute dose ou encore par l'indinavir (inhibiteur de la protéase du HIV).

##### **1. Prévention**

Les stratégies de prévention de ce type d'effets indésirables visent en grande partie à minimiser les traumatismes péri-unguéraux. Pour cela, il sera recommandé au patient dès la première délivrance le port de chaussures confortables et de gants lors des tâches ménagères qui exigent un contact fréquent avec l'eau et des produits détergents (nettoyage, vaisselle...). Il sera de plus nécessaire de couper ses ongles régulièrement, tout en évitant des manucures trop agressives. On conseille notamment de tailler les ongles droits, pas trop courts et de limer le bord libre délicatement. Une consultation chez le pédicure-podologue peut s'avérer utile, notamment pour les personnes âgées qui éprouvent des difficultés à effectuer ces soins.

En outre, une hygiène douce et régulière ainsi qu'une hydratation fréquente des ongles et des mains seront essentielles pour leur protection. Chez les femmes, l'utilisation de dissolvants doux sans acétone est préconisée.

## 2. Traitement

Concernant les traitements des panaris et de perionyxis, il s'agira de diminuer l'inflammation péri-unguéale, éviter la surinfection et éliminer le tissu de granulation excessif. La survenue d'un panaris est un processus stérile, mais qui a le potentiel de devenir surinfecté.

En premier lieu, des bains antiseptiques (Hexomédine transcutanée®, Solution de Dakin® diluée ou non dans l'eau ou même du vinaigre blanc diluée dans l'eau) de la partie atteinte seront recommandés pour prévenir la surinfection. Si certains symptômes appellent à la suspicion d'une surinfection, la culture de peau lésionnelle est recommandée de sorte qu'un traitement puisse être délivré en conséquence. Une étude rétrospective révèle que cette surinfection est en majorité bactérienne et qu'elle intervient le plus souvent par l'intermédiaire de bactéries gram + coagulase - (31 %), juste devant *Staphylococcus aureus* (23 %). Dans ce cas, une prise en charge par des antibiotiques sera pertinente.

Les dermocorticoïdes, d'activité plus ou moins forte selon la sévérité de l'atteinte, et plus rarement, l'activité anti-inflammatoire engendrée par les tétracyclines orales peuvent être utilisés afin de réduire l'oedème péri-unguéal.

En outre, plus rarement, le nitrate d'argent pour une cautérisation hebdomadaire en cas de complications jusqu'à un granulome pyogénique, l'électrocoagulation voire même l'avulsion des ongles sont également conseillés pour éliminer le tissu de granulation excessif.

Concernant les ongles cassants, la L-cystine (deux cystéines reliées par un pont disulfure) et la vitamine B6 (pyridoxine) conjuguées sont des molécules de choix dans le traitement des affections phanériennes. Elles sont formulées en comprimés dans la spécialité Cystine B6®, indiquée à la posologie de 2 comprimés deux fois par jour. Autre vitamine, la biotine (vitamine B8) s'est révélée efficace pour le traitement des ongles cassants dans la population générale.

De plus, certains durcisseurs peuvent s'avérer efficaces pour la protection des ongles (Ecrinal®). [25] [105]

## Conclusion

La prise en charge du patient cancéreux, qu'elle soit médicale ou sociale, a ainsi largement évolué lors des deux dernières décennies avec la mise en place de véritables plans nationaux. Avec l'augmentation du nombre de chimiothérapies orales, les sorties de réserve hospitalière de certaines molécules et l'augmentation de chimiothérapies en hospitalisation à domicile, le pharmacien officinal a donc récemment dû se familiariser avec une famille de médicaments qu'il connaissait peu auparavant afin d'y appliquer la même surveillance qu'avec les autres classes thérapeutiques. Même si certains de ces traitements restent encore rares hors des hôpitaux, l'augmentation du nombre d'anticancéreux à l'officine offre au pharmacien l'occasion de montrer que ses compétences vont au-delà des simples pathologies quotidiennes. Ainsi, par sa situation de professionnel de santé de proximité et bien souvent en tant que plus fréquent interlocuteur du patient, il aura toute sa place dans le suivi du patient cancéreux au sein de l'ensemble des acteurs de santé que celui-ci aura l'occasion de consulter.

Les effets indésirables dermatologiques de ces antinéoplasiques, superposés quelquefois à d'autres domaines (comme la gynécologie, l'oto-rhino-laryngologie, etc.) sont loin d'être les plus redoutés par le patient, la perte de cheveux et les troubles digestifs possédant plus de retentissement au niveau psychologique. Leur prise en charge est pourtant un véritable enjeu dans le cadre du protocole anticancéreux et de la possible rémission du cancer, leur survenue pouvant entraîner des modifications de l'observance de la part du patient ou des réductions de dosage voire des interruptions de traitement ordonnées par le prescripteur. Le pharmacien officinal doit en conséquence adjoindre des règles de prévention de ces effets indésirables à celles du médecin, les préciser et aussi éduquer le patient sur la reconnaissance des possibles lésions pouvant intervenir tout en ayant un discours qui se doit d'être rassurant. Il a alors la mission d'énoncer au patient les premiers conseils en cas d'apparition de ces pathologies et/ou le rediriger vers les spécialistes compétents pour une prise en charge adaptée. Il peut en conséquence délivrer les recommandations adéquates en complément des traitements prescrits pour réduire ces effets indésirables. Il a enfin généralement une vision globale de l'ensemble des prescriptions du patient et peut intervenir en cas d'interactions.

Fort de ce constat, il faut signaler que certaines gammes dermatologiques se sont récemment mises au diapason de la prise en charge d'effets indésirables cutanés. On peut citer en exemple Bioderma® avec sa gamme Bioderma Secure® sortie en décembre 2014 contenant notamment le baume dermo-émollient intense Secure Atoderm CHT® luttant contre les sécheresses cutanées induites par certaines chimiothérapies, la crème dermo-hydratante apaisante

Secure Atoderm D-COR® en cas d'inconforts cutanés causés par les traitements dermocorticoïdes ou encore le fluide très haute protection solaire Secure Photoderm AB® protégeant des risques de photosensibilité iatrogènes. Ce sont autant de moyens supplémentaires dont pourra disposer le pharmacien pour étoffer son conseil sur ce type de lésions pouvant être gérées à l'officine, et ce sont autant d'éléments rassurants pour le patient qui observera qu'il bénéficie d'une prise en charge personnelle et spécialisée.

## Annexes

[Annexe 1] Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisations en 2012 chez l'homme [8]

Homme	Incidence			Mortalité		
	Effectif	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Prostate*	56 841	28,4	1	8 876	10,4	3
Poumon	28 211	14,1	2	21 326	25,0	1
Côlon-rectum	23 226	11,6	3	9 275	10,9	2
Vessie	9 549	4,8	4	3 574	4,2	4
Lèvre, cavité orale, pharynx	8 033	4,0	5	2 465	2,9	7
Rein	7 781	3,9	6	2 651	3,1	6
Foie**	6 867	3,4	7	-	-	-
Pancréas**	5 963	3,0	8	-	-	-
Mélanome de la peau	5 429	2,7	9	954	1,1	9
Estomac	4 308	2,2	10	2 834	3,3	5
Œsophage	3 503	1,7	11	2 653	3,1	6
Larynx	2 821	1,4	12	783	0,9	
Système nerveux central	2 814	1,4	13	1 761	2,1	8
Testicule	2 317	1,2	14	85	0,1	11
Thyroïde	2 324	1,2	14	145	0,2	10
Hémopathies malignes***	19 400	9,7	-	-	-	-
Autres cancers	10 963	5,5	-	-	-	-
<b>Tous cancers****</b>	<b>200 350</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>	<b>85 255</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

\* L'estimation 2012 pour l'incidence du cancer de la prostate repose sur l'hypothèse de stabilité de taux d'incidence entre 2009 et 2012.

\*\* Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité de ces données par rapport aux autres localisations.

\*\*\* Tous sexes confondus, l'incidence est estimée à 35 000 cas en 2012, plus de 2/3 des cas sont des hémopathies lymphoïdes [Monnereau A, 2013].

\*\*\*\* L'estimation « tous cancers » est obtenue en faisant la somme des estimations par localisation, à laquelle ont été ajoutées les estimations pour les localisations « hémopathies malignes » et pour la localisation « autres cancers ».

Source : [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013.

**[Annexe 2]** Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisation en 2012 chez la femme **[8]**

	Incidence			Mortalité		
	Effectif	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Sein	48 763	31,5	1	11 886	18,8	1
Côlon-rectum	18 926	12,2	2	8 447	13,4	3
Poumon	11 284	7,3	3	8 623	13,7	2
Thyroïde	5 887	3,8	5	230	0,4	
Corps de l'utérus	7 275	4,7	4	2 025	3,2	5
Pancréas*	5 699	3,7	7	-	-	-
Mélanome de la peau	5 747	3,7	6	718	1,1	13
Ovaire	4 615	3,0	8	3 140	5,0	4
Rein	3 792	2,4	9	1 306	2,1	7
Lèvre, cavité orale, pharynx	3 283	2,1	10	727	1,2	12
Col de l'utérus	3 028	2,0	11	1 102	1,7	10
Vessie	2 416	1,6	12	1 198	1,9	9
Estomac	2 248	1,5	13	1 577	2,5	6
Système nerveux central	2 185	1,4	14	1 291	2,0	8
Foie*	1 856	1,2	15	-	-	-
Œsophage	1 129	0,7	16	791	1,3	11
Larynx	501	0,3	17	123	0,2	14
Hémopathies malignes**	15 600	10,1	-	-	-	-
Autres cancers	10 770	6,9	-	-	-	-
<b>Tous cancers***</b>	<b>155 004</b>	<b>100,0</b>		<b>63 123</b>	<b>100,0</b>	

\* Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité de ces données par rapport aux autres localisations.

\*\* Données extraites du 2<sup>e</sup> volume. Tous sexes confondus, l'incidence est estimée à 35 000 cas en 2012, plus de 2/3 des cas sont des hémopathies lymphoïdes (Monnereau A, 2013).

\*\*\* L'estimation « tous cancers » est obtenue en faisant la somme des estimations par localisation, à laquelle ont été ajoutées les estimations pour les localisations « hémopathies malignes » et pour la localisation « autres cancers ».

Source : [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013

[Annexe 3] Anticancéreux injectables disponibles en pharmacie d'officine.

Spécialités / DCI Conditionnement	Classe thérapeutique
<p><b><u>AMETYCINE®</u></b>  <b>Mytomycine C</b>                      - 10 mg poudre pour solution injectable                      - 20 mg poudre pour solution injectable                      - 40 mg poudre pour solution pour irrigation vésicale</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b>                      Agents alkylants et apparentés.                      Autre agent alkylant</p>
<p><b><u>ARACYTINE®</u></b>  <b>Cytarabine</b>                      100 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b>                      Antimétabolites                      Antipyrimidiques</p>
<p><b><u>BCG-MEDAC®</u></b>  <b>BCG atténué</b>                      poudre et solvant pour suspension pour administration intravésicale</p>	<p><b>Modificateurs de la réponse immunitaire</b>                      BCG thérapie</p>
<p><b><u>BIGONIST®</u></b>  <b>Buséreléline</b>                      6,3 mg, implant injectable pour voie sous-cutanée</p>	<p><b>Hormonothérapie</b>                      Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>
<p><b><u>BLEOMYCINE BELLON®</u></b>  <b>Bléomycine</b>                      15 mg, poudre pour solution injectable</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b>                      Autres cytotoxiques</p>
<p><b><u>DECAPEPTYL®</u></b>  <b>Triptoréline</b>                      - 0,1 mg, poudre et solvant pour solvant injectable (SC)                      - 3 mg LP, poudre et solvant pour suspension injectable (IM)                      -11, 25 mg LP, poudre et solvant pour solvant pour suspension injectable                      -22,5 mg LP, poudre et solvant pour suspension injectable</p>	<p><b>Hormonothérapie</b>                      Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>
<p><b><u>DEPO-PRODASONE®</u></b>  <b>Medroxyprogesterone</b>                      - 50 mg /5 mL, suspension injectable                      - 500 mg / 3,3 mL, suspension injectable</p>	<p><b>Hormonothérapie</b>                      Hormones et apparentés.                      Progestatifs</p>
<p><b><u>ELIGARD®</u></b>  <b>Leuproréline</b>                      - 7,5 mg, poudre et solvant pour solvant injectable                      - 22,5 mg, poudre et solvant pour solvant injectable                      - 45 mg, poudre et solvant pour solvant injectable</p>	<p><b>Hormonothérapie</b>                      Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>

<p><b><u>ENANTONE®</u></b></p> <p><b>Leuproréline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3,75 mg LP, poudre et solvant pour solution injectable (SC ou IM)</li> <li>- 11,5 mg LP, microsphères et solution pour usage parentéral</li> <li>- 30 mg LP, poudre et solvant pour solvant injectable (SC) en seringue pré-remplie</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Hormonothérapie</b></p> <p style="text-align: center;">Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>
<p><b><u>FASLODEX®</u></b></p> <p><b>Fulvestrant</b></p> <p>250 mg/5 mL, solution injectable</p>	<p style="text-align: center;"><b>Hormonothérapie</b></p> <p style="text-align: center;">Antihormones et apparentés. Antiœstrogènes</p>
<p><b><u>FIRMAGON®</u></b></p> <p><b>Dégarélix</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 80 mg, poudre et solvant pour solution injectable</li> <li>- 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Hormonothérapie</b></p> <p style="text-align: center;">Antihormones et apparentés. Antagoniste de la gonadotrophine (GnRH)</p>
<p><b><u>GONAPEPTYL®</u></b></p> <p><b>Triptoréline</b></p> <p>3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable LP en seringue pré-remplie</p>	<p style="text-align: center;"><b>Hormonothérapie</b></p> <p style="text-align: center;">Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>
<p><b><u>IMMUCYST®</u></b></p> <p><b>BCG atténué</b></p> <p>81 mg, poudre pour suspension intravésicale</p>	<p style="text-align: center;"><b>Modificateurs de la réponse immunitaire</b></p> <p style="text-align: center;">BCG thérapie</p>
<p><b><u>INTRONA®</u></b></p> <p><b>Interféron alfa-2b</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion</li> <li>- 18 millions d'UI/3ml, solution injectable ou pour perfusion</li> <li>- 18 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose</li> <li>- 30 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose</li> <li>- 60 millions d'UI, solution injectable en stylo multidose</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Modificateurs de la réponse immunitaire</b></p> <p style="text-align: center;">Cytokines Interféron</p>
<p><b><u>KIDROLASE®</u></b></p> <p><b>Asparaginase</b></p> <p>10000UI/2,5 mL, poudre et solvant pour solution injectable</p>	<p style="text-align: center;"><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p style="text-align: center;">Autres cytotoxiques</p>
<p><b><u>LEDERTREXATE®</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50 mg/2 mL, solution injectable</li> </ul> <p><b><u>METHOTREXATE BIODIM®</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 mg/2 ml, solution injectable</li> <li>- 25 mg, solution injectable</li> </ul> <p><b>Methotrexate</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p style="text-align: center;">Antimétabolites Antifoliques</p>
<p><b><u>LITAK®</u></b></p> <p><b>Cladribine</b></p> <p>2 mg/mL, solution injectable</p>	<p style="text-align: center;"><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p style="text-align: center;">Antimétabolites Antipuriques</p>

<p><b><u>ONCOVIN®</u></b></p> <p><b>Vincristine</b></p> <p>1 mg, solution injectable</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Agents du fuseau.</p> <p>Poisons du fuseau : vinca-alcaloïdes et analogues.</p>
<p><b><u>ROFERON-A®</u></b></p> <p><b>Interféron alfa-2a</b></p> <p>- 3 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>- 4,5 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>- 6 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>- 9 MUI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie</p>	<p><b>Modificateurs de la réponse immunitaire</b></p> <p>Cytokines</p> <p>Interféron</p>
<p><b><u>SANDOSTATINE®</u></b></p> <p><b>Octréotide</b></p> <p>- 50 µg/1 mL, solution injectable</p> <p>- 100 µg/1 mL, solution injectable</p> <p>- 500 µg/1 mL, solution injectable</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés.</p> <p>Analogues de la somatostatine</p>
<p><b><u>SANDOSTATINE® LP</u></b></p> <p><b>Octréotide</b></p> <p>- 10 mg LP, solution injectable IM, poudre et solvant en seringue pré-remplie</p> <p>- 20 mg LP, solution injectable IM, poudre et solvant en seringue pré-remplie</p> <p>- 30 mg LP, solution injectable IM, poudre et solvant en seringue pré-remplie</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés.</p> <p>Analogues de la somatostatine</p>
<p><b><u>SIROCTID®</u></b></p> <p><b>Octréotide</b></p> <p>- 0,05 mg/mL, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue pré-remplie</p> <p>- 0,1 mg/mL, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue pré-remplie</p> <p>- 0,5 mg/mL, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion en seringue pré-remplie.</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés.</p> <p>Analogues de la somatostatine</p>
<p><b><u>SOMATULINE®</u></b></p> <p><b>Lanréotide</b></p> <p>- 30 mg LP, poudre et solvant pour suspension injectable IM</p> <p>- 60 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie</p> <p>- 90 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie</p> <p>- 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés.</p> <p>Analogues de la somatostatine</p>
<p><b><u>SUPREFACT®</u></b></p> <p><b>Buséreliné</b></p> <p>1 mg/mL, solution injectable par voie sous-cutanée</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés.</p> <p>Agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>

<p><b><u>VELBE®</u></b></p> <p><b>Vinblastine</b></p> <p>10 mg, poudre pour solution injectable IV</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Agents du fuseau.</p> <p>Poisons du fuseau : vinca-alcaloïdes et analogues.</p>
<p><b><u>ZOLADEX®</u></b></p> <p><b>Goséréline</b></p> <p>- 3,6 mg, implant en seringue pré-remplie par voie sous-cutanée</p> <p>- 10,8 mg, implant en seringue pré-remplie par voie sous-cutanée</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés agonistes de la gonadotrophine (GnRH)</p>

[Annexe 4] Anticancéreux oraux disponibles en pharmacie d'officine.

Spécialités / DCI Conditionnement	Classe thérapeutique
<b><u>AFINITOR®</u></b> <b>Everolimus</b> - 5 mg, comprimé - 10 mg, comprimé	<b>Autres antinéoplasiques</b> Inhibiteurs des protéines kinases
<b><u>ALKERAN®</u></b> <b>Melphalan</b> 2 mg, comprimé pelliculé	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Agents alkylants et apparentés. Moutardes à l'azote.
<b><u>ANANDRON®</u></b> <b>Nilutamide</b> - 50 mg, comprimé - 150 mg, comprimé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Antiandrogènes
<b><u>ANDROCUR®</u></b> <b>Cyprotérone</b> - 50 mg, comprimé sécable - 100 mg, comprimé sécable	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Antiandrogènes
<b><u>ARIMIDEX®</u></b> <b>Anastrozole</b> 1 mg, comprimé pelliculé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Inhibiteurs de l'aromatase
<b><u>AROMASINE®</u></b> <b>Exemestane</b> 25 mg, comprimé enrobé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Inhibiteurs de l'aromatase
<b><u>CAPRELSA®</u></b> <b>Vandétanib</b> - 100 mg, comprimé pelliculé - 300 mg, comprimé pelliculé	<b>Autres antinéoplasiques</b> Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases
<b><u>CASODEX®</u></b> <b><u>ORMANDYL® Gé</u></b> <b>Bicalutamide</b> 50 mg, comprimé enrobé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Antiandrogènes
<b><u>CELLTOP®</u></b> <b>Etoposide</b> - 25 mg, capsule - 50 mg, capsule	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Inhibiteurs des topo-isomérases. Anti-topo-isomérases II. Dérivés de la podophyllotoxine.
<b><u>CHLORAMINOPHENE®</u></b> <b>Chlorambucil</b> 2mg, gélule	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Agents alkylants et apparentés. Moutardes à l'azote.

<b><u>DISTILBENE®</u></b> <b>Diéthylstilbestrol</b> 1 mg, comprimé enrobé	<b>Hormonothérapie</b> Hormones et apparentés Estrogènes
<b><u>ENDOXAN®</u></b> <b>Cyclophosphamide</b> 50 mg, comprimé enrobé	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Agents alkylants et apparentés. Moutardes à l'azote.
<b><u>ESTRACYT®</u></b> <b>Estramustine</b> 140 mg, gélule	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Agents alkylants et apparentés. Autre agent alkylant
<b><u>FARESTON®</u></b> <b>Torémifène</b> 60 mg, comprimé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés. Antiœstrogènes
<b><u>FEMARA®</u></b> <b>Létrozole</b> 2,5 mg, comprimé pelliculé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Inhibiteurs de l'aromatase.
<b><u>FLUDARA®</u></b> <b>Fludarabine</b> 10 mg, comprimé pelliculé	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Antimétabolites Antipuriques
<b><u>FLUTAMIDE®</u></b> <b>Flutamide</b> 250 mg, comprimé	<b>Hormonothérapie</b> Antihormones et apparentés : Antiandrogènes
<b><u>GIOTRIF®</u></b> <b>Afatinib</b> - 20 mg, comprimé pelliculé - 30 mg, comprimé pelliculé - 40 mg, comprimé pelliculé - 50 mg, comprimé pelliculé	<b>Autres antinéoplasiques</b> Inhibiteurs des protéines kinases
<b><u>GLIVEC®</u></b> <b>Imatinib</b> - 100 mg, comprimé pelliculé sécable - 400 mg, comprimé pelliculé sécable	<b>Autres antinéoplasiques</b> Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases
<b><u>HYCAMTIN®</u></b> <b>Topotécan</b> - 0, 25 mg, gélule - 1 mg, gélule	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Inhibiteurs des topo-isomérases. Anti-topo-isomérases I. Dérivés de la camptothécine
<b><u>HYDREA®</u></b> <b>Hydroxycarbamide</b> 500 mg, gélule	<b>Chimiothérapie cytotoxique</b> Autres cytotoxiques

<p><b><u>INLYTA®</u></b></p> <p><b>Axitinib</b></p> <p>- 1 mg, comprimé pelliculé - 3 mg, comprimé pelliculé - 5 mg, comprimé pelliculé - 7 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>IRESSA®</u></b></p> <p><b>Géfitinib</b></p> <p>250 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>MEGACE®</u></b></p> <p><b>Mégestrol</b></p> <p>160 mg, comprimé.</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Hormones et apparentés. Progestatifs</p>
<p><b><u>METHOTREXATE BELLON®</u></b></p> <p><b>Méthotrexate</b></p> <p>2,5 mg, comprimé</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Antimétabolites Antifoliques</p>
<p><b><u>MYLERAN®</u></b></p> <p><b>Busulfan</b></p> <p>2 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Agents alkylants et apparentés. Autre agent alkylant</p>
<p><b><u>NATULAN®</u></b></p> <p><b>Procarbazine</b></p> <p>50 mg, gélule</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Agents alkylants et apparentés. Autre agent alkylant</p>
<p><b><u>NAVELBINE®</u></b></p> <p><b>Vinorelbine</b></p> <p>- 20 mg, capsule molle - 30 mg, capsule molle</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Agents du fuseau. Poisons du fuseau : vinca-alcaloïdes et analogues.</p>
<p><b><u>NEXAVAR®</u></b></p> <p><b>Sorafénib</b></p> <p>200 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>NOLVADEX®</u></b></p> <p><b>Tamoxifène</b></p> <p>- 10 mg, comprimé pelliculé - 20 mg, comprimé enrobé</p>	<p><b>Hormonothérapie</b></p> <p>Antihormones et apparentés. Antiœstrogènes</p>
<p><b><u>PURINETHOL®</u></b></p> <p><b>Mercaptopurine</b></p> <p>50 mg, comprimé sécable</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Antimétabolites Antipuriques</p>
<p><b><u>SPRYCEL®</u></b></p> <p><b>Dasatinib</b></p> <p>- 20 mg, comprimé pelliculé - 50 mg, comprimé pelliculé - 70 mg, comprimé pelliculé - 100 mg, comprimé pelliculé - 140 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>

<p><b><u>SUTENT®</u></b></p> <p><b>Sunitinib</b></p> <p>- 12,5 mg, gélule - 25 mg, gélule - 50 mg, gélule</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>TAFINLAR</u></b></p> <p><b>Dabrafénib</b></p> <p>- 50 mg, gélule - 75 mg, gélule</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéines kinases. Inhibiteurs des protéines kinases B-Raf</p>
<p><b><u>TARCEVA®</u></b></p> <p><b>Erlotinib</b></p> <p>- 25 mg, comprimé pelliculé - 100 mg, comprimé pelliculé - 150 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>TARGRETIN®</u></b></p> <p><b>Bexarotène</b></p> <p>75 mg, capsule molle.</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Agents différenciateurs Rexinoïde</p>
<p><b><u>TASIGNA®</u></b></p> <p><b>Nilotinib</b></p> <p>- 150 mg, gélule - 200 mg, gélule</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>TYVERB®</u></b></p> <p><b>Lapatinib</b></p> <p>250 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>VOTRIENT®</u></b></p> <p><b>Pazopanib</b></p> <p>- 200 mg, comprimé pelliculé - 400 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>VOTUBIA®</u></b></p> <p><b>Evérolimus</b></p> <p>- 2,5 mg, comprimé - 5 mg, comprimé - 10 mg, comprimé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéines kinases</p>
<p><b><u>XAGRID®</u></b></p> <p><b>Anagrélide</b></p> <p>0,5 mg, gélule</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Autres cytotoxiques</p>
<p><b><u>XALKORI®</u></b></p> <p><b>Crizotinib</b></p> <p>- 200 mg, gélule - 250 mg, gélule</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b></p> <p>Inhibiteurs des protéine-tyrosine kinases</p>
<p><b><u>XELODA®</u></b></p> <p><b>Capécitabine</b></p> <p>- 150 mg, comprimé pelliculé - 500 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b></p> <p>Antimétabolites Antipypimidiques</p>

<p><b><u>XTANDI®</u></b>  <b>Enzalutamide</b>  40 mg, capsule molle</p>	<p><b>Hormonothérapie</b>  Antihormones et apparentés :  Antiandrogènes</p>
<p><b><u>ZAVEDOS®</u></b>  <b>Idarubicine</b>  - 5 mg, gélule  - 10 mg, gélule  - 25 mg, gélule</p>	<p><b>Chimiothérapie cytotoxique</b>  Inhibiteurs des topo-isomérase.  Anti-topo-isomérase II.  Anthracyclines et apparentés : intercalants.</p>
<p><b><u>ZELBORAF®</u></b>  <b>Vémurafénib</b>  240 mg, comprimé pelliculé</p>	<p><b>Autres antinéoplasiques</b>  Inhibiteurs des protéines kinases</p>
<p><b><u>ZYTIGA®</u></b>  <b>Abiratérone</b>  250 mg, comprimé</p>	<p><b>Hormonothérapie</b>  Antihormones et apparentés :  Antiandrogènes</p>

[Annexe 5] Anticancéreux topique disponibles en pharmacie d'officine.

Spécialités / DCI Conditionnement	Classe thérapeutique
<b>ALDARA®</b> <b>Imiquimod</b> 5 %, crème	<b>Chimiothérapie à usage topique.</b> <b>Antiviraux</b>
<b>EFUDIX®</b> <b>Fluorouracile</b> 5 %, crème	<b>Antimitotiques locaux</b>
<b>METVIXIA®</b> <b>Aminolévulinate de méthyle</b> 168 mg/g, crème	<b>Autres antinéoplasiques</b> Agents photosensibilisants Voie locale

## [Annexe 6] Antinéoplasiques disponibles à l'officine pouvant provoquer une stomatite

Effet indésirable	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Stomatite</b>	Afinitor® Alkeran® Giotrif® Inlyta® Iressa® Myleran® Navelbine® Sutent® Tarceva® Tyverb® Votubia® Xeloda® Zavedos® Introna®	Caprelsa® Estracyt® Fludara® Hydrea® Methotrexate® Natulan® Nexavar® Votrient® Ametycine® Bleomycine® Ledertrexate®	Femara®	Oncovin® Purinéthol®	

\*Possibilité d'une atteinte des voies digestives supérieures aussi (gastrite et même parfois gastro-entérite pour le Votubia®, le Purinethol® et le Ledertrexate®).

Pour ces médicaments, l'atteinte de ces voies digestives, toutefois beaucoup plus rare que l'atteinte buccale, peut avoir la même virulence avec notamment des risques d'ulcérations.

## [Annexe 7] Antinéoplasiques pouvant provoquer des effets indésirables cutanés

EI	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Acné rosacée			Metvixia®		
Acrochordon		Tafinlar®			
Alopécie	Alkeran® (doses élevées), Celltop®, Hycamtin®, Navelbine®, Nexavar®, Tafinlar®, Tyverb®, Votrient, Zavedos®, Zelboraf®, Aracytine®, Bleomycine®, Oncovin®, Velbe®, Roferon®, IntronA®	Afinitor®, Alkeran® (doses normales), Anandron®, Arimidex®, Aromasine®, Caprelsa®, Casodex®, Endoxan®, Femara, Glivec®, Inlyta®, Iressa®, Megace®, Methotrexate, Myleran® (fortes doses), Nolvadex®, Sprycel®, Sutent®, Tarceva®, Targretin®, Votubia®, Xeloda®, Ametycine®, Depo-prodasone®, Siroctid®, Somatuline®, Sandostatine®	Decapeptyl®, Firmagon®, Gonapeptyl®, Ledertrexate®, Metoject®	Myleran® (doses normales), Purinethol®, Eligard®	Fareston®
Ampoules		Sutent®	Xeloda®		
Atrophie peau		Hydrea®			
Blépharite	Iressa®		Targretin®		Litak®
Chloasma		Depo-prodasone®			
Coloration jaune de la peau	Sutent®				
Décoloration de la peau	Sutent®	Votrient®	Targretin®		
Dermatite	Caprelsa®, Glivec®	Sutent®, Xeloda®	Aldara®		
Dermatite exfoliative	Targretin®, Aracytine®	Afinitor®, Nexavar®, Sutent®	Glivec®, Votrient®		
Dermatose neutrophilique aiguë fébrile			Sprycel®		
Desquamation cutanée		Hydrea®, Nexavar®, Xeloda®, Ametycine®, Metvixia®			
Ecchymoses, contusions	Eligard®	Sprycel®	Glivec®	Flutamide®, Ledertrexate®, Metoject®	

<b>Eczéma</b>		Glivec <sup>®</sup> , IntronA <sup>®</sup>	Nexavar <sup>®</sup> , Sutent <sup>®</sup>		Metvixia <sup>®</sup>
<b>Encroûtement</b>	Metvixia <sup>®</sup>				
<b>Erosion</b>		Metvixia <sup>®</sup>			
<b>Eruption bulleuse</b>		Metvixia <sup>®</sup>	Glivec <sup>®</sup> , Sprycel <sup>®</sup> , Caprelsa <sup>®</sup>		Methotrexate <sup>®</sup>
<b>Rash, éruption cutanée</b>	Afinitor <sup>®</sup> , Arimidex <sup>®</sup> , Giotrif <sup>®</sup> , Glivec <sup>®</sup> , Inlyta <sup>®</sup> , Nexavar <sup>®</sup> , Nolvadex <sup>®</sup> , Sprycel <sup>®</sup> , Sutent <sup>®</sup> , Tafinlar <sup>®</sup> , Targretin <sup>®</sup> , Tyverb <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup> , Zelboraf, Aracytine <sup>®</sup> , Litak <sup>®</sup> , IntronA <sup>®</sup>	Androcur <sup>®</sup> , Aromasine <sup>®</sup> , Chloraminophène <sup>®</sup> , Endoxan <sup>®</sup> , Fareston <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> , Fludara <sup>®</sup> , Hycamtin <sup>®</sup> , Hydrea <sup>®</sup> , Megace <sup>®</sup> , Methotrexate <sup>®</sup> , Navelbine <sup>®</sup> , Sutent <sup>®</sup> , Votubia <sup>®</sup> , Xalkori <sup>®</sup> , Xeloda <sup>®</sup> , Zavedos <sup>®</sup> , Zytiga <sup>®</sup> , Ametycine <sup>®</sup> , Depo- prodasone <sup>®</sup> , Faslodex <sup>®</sup> , Firmagon <sup>®</sup> , Siroctid <sup>®</sup> , Sandostatine <sup>®</sup>	Decapeptyl <sup>®</sup> , Enantone <sup>®</sup> , Metvixia <sup>®</sup>	Myleran <sup>®</sup> , Purinethol <sup>®</sup> , Eligard <sup>®</sup> , Ledertrexate <sup>®</sup> (érythémateux), Oncovin <sup>®</sup> , Zoladex <sup>®</sup> , Roferon <sup>®</sup>	
<b>Eruption maculo-papuleuse</b>	Zelboraf <sup>®</sup>	Hydrea <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> , Natulan <sup>®</sup> , Xeloda <sup>®</sup> , IntronA <sup>®</sup>	Votrient <sup>®</sup> , Votubia <sup>®</sup>	Alkeran <sup>®</sup> , Aracytine <sup>®</sup>	
<b>Eruption vésiculaire</b>			Glivec <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup> , Decapeptyl <sup>®</sup>	Iressa <sup>®</sup>	
<b>Erythème</b>	Nexavar <sup>®</sup> , Zelboraf <sup>®</sup> , Eligard <sup>®</sup> , Metvixia <sup>®</sup>	Methotrexate <sup>®</sup> , Afinitor <sup>®</sup> , Glivec <sup>®</sup> , Inlyta <sup>®</sup> , Sutent <sup>®</sup> , Tafinlar <sup>®</sup> , Tassigna <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup> , Xeloda <sup>®</sup> , Litak <sup>®</sup> , Metoject <sup>®</sup> , Bleomycine <sup>®</sup> Efudix <sup>®</sup> , IntronA <sup>®</sup>	Votubia <sup>®</sup> , Firmagon <sup>®</sup>	Bigonist <sup>®</sup> , Ledertrexate <sup>®</sup>	Flutamide <sup>®</sup>
<b>Erythème noueux</b>			Sprycel <sup>®</sup>	Myleran <sup>®</sup>	
<b>Erythème polymorphe</b>			Nexavar <sup>®</sup>	Arimidex <sup>®</sup> , Iressa <sup>®</sup> , Myleran <sup>®</sup> , Nolvadex <sup>®</sup> , Ledertrexate <sup>®</sup>	Femara <sup>®</sup> , IntronA <sup>®</sup>
<b>Exanthème</b>	Litak <sup>®</sup>	Metoject <sup>®</sup>		Bleomycine <sup>®</sup>	
<b>Folliculite infectieuse</b>		Tassigna <sup>®</sup> , Caprelsa <sup>®</sup> , Zelboraf <sup>®</sup> , Tarceva <sup>®</sup>	Nexavar <sup>®</sup>		
<b>Furunculose</b>			Caprelsa <sup>®</sup>		Ledertrexate <sup>®</sup> , Metoject <sup>®</sup>
<b>Hirsutisme</b>		Depo-prodasone <sup>®</sup>	Tarceva <sup>®</sup>		
<b>Hyper-pigmentation cutanée</b>		Endoxan <sup>®</sup> , Hydrea <sup>®</sup> , Myleran <sup>®</sup> , Sutent <sup>®</sup> , Xeloda <sup>®</sup> , Bleomycine <sup>®</sup>	Glivec <sup>®</sup> , Tarceva <sup>®</sup> , Zavedos <sup>®</sup>	Metoject <sup>®</sup>	

<b>Hypersudation</b>	Aromasine <sup>®</sup> , Fareston <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> , Decapeptyl <sup>®</sup> , Enantone <sup>®</sup> , Litak <sup>®</sup> , Zoladex <sup>®</sup> , Roferon <sup>®</sup> , Introna <sup>®</sup>	Anandron <sup>®</sup> , Androcur <sup>®</sup> , Casodex <sup>®</sup> , Sprycel <sup>®</sup> , Targretin <sup>®</sup> , Tasigna <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup> , Firmagon <sup>®</sup> , Gonapeptyl <sup>®</sup>	Glivec <sup>®</sup> , Eligard <sup>®</sup> . (plus fréquent la nuit)		
<b>Hypertrophie cutanée</b>		Targretin <sup>®</sup>			
<b>Hypo-pigmentation</b>		Votrient <sup>®</sup>	Glivec <sup>®</sup>		
<b>Hypotrichose</b>		Somatuline <sup>®</sup>	Glivec <sup>®</sup> , Gonapeptyl <sup>®</sup>		
<b>Lésions à type de dermatomyosite</b>		Hydrea <sup>®</sup>			
<b>Modification couleur des cheveux</b>	Sutent <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup>				
<b>Modification cils et sourcils</b>			Tarceva <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup>		
<b>Nodules</b>		Targretin <sup>®</sup>	Firmagon <sup>®</sup>	Ledertrexate <sup>®</sup>	
<b>Nouveau mélanome primitif</b>		Zelboraf <sup>®</sup>	Tafinlar <sup>®</sup>		
<b>Oedeme de Quincke ou Angioedème</b>			Alkeran <sup>®</sup> , Votubia <sup>®</sup> , Iressa <sup>®</sup>	Afinitor <sup>®</sup> , Estracyt <sup>®</sup> , Hycamtin <sup>®</sup> , Nexavar <sup>®</sup> , Glivec <sup>®</sup> , Nolvadex <sup>®</sup>	Arimidex <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> , Decapeptyl <sup>®</sup> , Methotrexate <sup>®</sup>
<b>Panniculite</b>		Zelboraf <sup>®</sup>	Tafinlar <sup>®</sup>		
<b>Papules violacées</b>		Hydrea <sup>®</sup>			
<b>Pemphigoïde bulleuse</b>				Nolvadex <sup>®</sup>	
<b>Pétéchies</b>		Xeloda <sup>®</sup> , Litak <sup>®</sup>	Glivec <sup>®</sup>		
<b>Porphyrie cutanée tardive</b>				Myleran <sup>®</sup>	Nolvadex <sup>®</sup>
<b>Prurit</b>	Afinitor <sup>®</sup> , Caprelsa <sup>®</sup> , Giotrif <sup>®</sup> , Nexavar <sup>®</sup> , Targretin <sup>®</sup> , Tyverb <sup>®</sup> , Zelboraf <sup>®</sup> , Introna <sup>®</sup>	Casodex <sup>®</sup> , Fareston <sup>®</sup> , Glivec <sup>®</sup> , Hycamtin <sup>®</sup> , Inlyta <sup>®</sup> , Natulan <sup>®</sup> , Sprycel <sup>®</sup> , Tafinlar <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup> , Votubia <sup>®</sup> , Xeloda <sup>®</sup> , Xtandi <sup>®</sup> , Zavedos <sup>®</sup> , Ametycine <sup>®</sup> , Depo- prodasone <sup>®</sup> , Eligard <sup>®</sup> , Enantone <sup>®</sup> , Litak <sup>®</sup> , Metoject <sup>®</sup> , Siroctid <sup>®</sup> , Sandostatine <sup>®</sup> , Metvixia <sup>®</sup>	Femara <sup>®</sup> , Decapeptyl <sup>®</sup> , Firmagon <sup>®</sup> , Roferon <sup>®</sup>	Alkeran <sup>®</sup> , Flutamide <sup>®</sup> , Ledertrexate <sup>®</sup>	

<b>Prurit généralisé</b>	Giotrif®		Votrient®		
<b>Psoriasis</b>		Introna®	Glivec®, Roferon®		Targretin®
<b>Purpura</b>	Litak®		Glivec®, Xeloda®	Decapeptyl®	
<b>Réaction anaphylactoïde</b>		Kidrolase®		Arimidex®, Nexavar®, Aracytine®, Bigonist®, Decapeptyl®, Gonapeptyl®, Metoject®, Oncovin®, Suprefact®	Natulan®, Bleomycine®, Ledertrexate®, Zoladex®
<b>Réactions allergiques</b>		Arimidex®, Endoxan®, Tasigna®	Alkeran®, Iressa®	Metoject®, Oncovin®	
<b>Suppuration</b>			Metvixia®		
<b>Syndrome de Lyell (épidermolyse bulleuse toxique)</b>			Ledertrexate®	Fludara®, Iressa®, Nexavar®, Litak®, Zelboraf®	Femara®, Natulan®, Flutamide®, Tarceva®, Metoject®, Endoxan®, Introna®
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b>			Ledertrexate®	Fludara®, Glivec®, Iressa®, Nexavar®, Nolvadex®, Litak®, Zelboraf®	Endoxan®, Arimidex®, Natulan®, Tarceva®, Metoject®, Introna®
<b>Trouble pigmentaire</b>	Sutent®		Sprycel®	Ledertrexate®	
<b>Ulcérations</b>	Aracytine®	Hydrea®, Targretin®, Metvixia®	Sprycel®, Xeloda®	Ledertrexate®	Flutamide®
<b>Urticaire</b>	Kidrolase®	Natulan®, Sprycel®, Depo-prodasone®, Litak®	Arimidex®, Femara®, Alkeran®, Glivec®, Iressa®, Nexavar®, Xeloda®, Zavedos®, Firmagon®, Metvixia®	Myleran®, Bigonist®, Ledertrexate®	Decapeptyl®
<b>Vascularite cutanée</b>			Metoject®	Iressa®, Nexavar®, Nolvadex®, Arimidex®	Methotrexate®

## [Annexe 8] Antinéoplasiques pouvant provoquer des effets indésirables muqueux

Effet indésirable	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Conjonctivite</b>	Iressa®	Giotrif®, Caprelsa®, Tarceva®, Tasigna®, Xeloda®, Introna®	Sprycel®, Targretin®, Litak®, Roferon®	Aracytine®	Ledertrexate®, BCG-Medac®
<b>Irritation oculaire</b>		Glivec®, Xeloda®	Femara®, Glivec®		
<b>IRVS (laryngite, pneumonie, bronchite, grippe nasopharyngite ...)</b>	Navelbine®, Sprycel®, Votubia®	Caprelsa®, Afinitor®, Tasigna®, Introna®, Eligard®	Xeloda®, Litak®	Glivec®, Decapeptyl®	
<b>Leucorrhées</b>	Nolvadex®	Fareston®	Femara®, Faslodex®		Ledertrexate®
<b>Perturbations des sécrétions cervico-vaginales</b>		Depo-prodasone®			
<b>Rhinorrhée</b>		Giotrif®, Xeloda®, Sutent®	Nexavar®, Votrient®	Roferon®	
<b>Sécheresse buccale</b>	Sutent®	Afinitor®, Aromasine®, Caprelsa®, Casodex®, Iressa®, Nexavar®, Targretin®, Votrient®, Xeloda®, Depo-prodasone®	Femara®, Glivec®, Eligard®, Firmagon®, Gonapeptyl®	Myleran®, Decapeptyl®, Roferon®	
<b>Sécheresse nasale</b>		Sutent®			
<b>Sécheresse oculaire</b>	Iressa®	Giotrif®, Caprelsa®, Sprycel®, Targretin®, Tasigna®	Glivec®	Suprefact®	
<b>Sécrétions lacrymales augmentées</b>		Glivec®, Sutent®, Xeloda®			

**[Annexe 9] Antinéoplasiques pouvant provoquer des effets indésirables unguéaux**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>
<b>Altération des ongles</b>		Sutent <sup>®</sup> , Xeloda <sup>®</sup>	Sprycel <sup>®</sup> , Targretin <sup>®</sup> , Votrient <sup>®</sup>		
<b>Atrophie ongles</b>		Hydrea <sup>®</sup>			
<b>Infection de l'ongle</b>		Methotrexate <sup>®</sup> , Navelbine <sup>®</sup>			
<b>Mélanonychies</b>		Hydrea <sup>®</sup>			
<b>Modification couleur des ongles</b>		Sutent <sup>®</sup>			
<b>Pigmentation de l'ongle</b>		Endoxan <sup>®</sup> , Bleomycine <sup>®</sup>	Zavedos <sup>®</sup>		

## [Annexe 10] Fiche d'information nutritionnelle destinée au patient

ALIMENTS	PERMIS	PERMIS SELON TOLERANCE PERSONNELLE	INTERDITS
LAIT ET FROMAGES	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous les laits</li> <li>petits suisses</li> <li>fromage blanc</li> <li>fromages à pâte molle (Camembert, Brie, etc ...)</li> <li>fromages à pâte cuite (St Paulin, Pyrénées, etc ...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>yaourt</li> <li>fromages forts (Roquefort, chèvre, etc ...)</li> </ul>	
VIANDES CHARCUTERIE POISSONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>toutes viandes cuisinées</li> <li>toutes charcuteries</li> <li>tous poissons cuisinés</li> <li>crustacés mollusques</li> <li>quenelles</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>viandes panées</li> <li>poissons panés</li> <li>poisson en conserve au vin ou vinaigre</li> <li>sauce tomate</li> </ul>
CEREALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>mie de pain ou pain de mie trempés</li> <li>biscottes trempées</li> <li>pâtes</li> <li>riz bien cuit</li> <li>tapioca</li> <li>flocons d'avoine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pain d'épices</li> <li>semoule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>croûte de pain</li> <li>maïs de terre en flocon (irritantes les muqueuses)</li> <li>Purée de pomme de terre seule</li> </ul>
LEGUMES SECS		<ul style="list-style-type: none"> <li>tous</li> </ul>	
LEGUMES VERTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous cuits</li> <li>assaisonnement sans vinaigre et sans citron</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>éviter les crudités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tomates (irritantes pour les muqueuses)</li> <li>vinaigrettes</li> </ul>
FRUITS	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous si cuits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>banane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous si crus</li> </ul>
SUCRE CONFISERIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>pâtisseries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pâtisserie à alcool</li> </ul>
BOISSONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>eau</li> <li>café</li> <li>tisane</li> <li>thé</li> <li>chocolat</li> <li>bouillons</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sirop</li> <li>limonade</li> <li>eaux aromatisées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vin</li> <li>bière</li> <li>jus de fruit pur</li> <li>cidre</li> <li>alcool fort (cognac, mirabelle)</li> <li>alcool doux (vins cuits, liqueurs, etc...)</li> </ul>
CONDIMENTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>aucun</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sauf sel en petite quantité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous (moutarde, poivre, cornichons, curry, piment, vinaigre, ket-chup)</li> </ul>
GRAISSES	<ul style="list-style-type: none"> <li>toutes (huile, beurre, lard, margarine, saindoux, crème)mayonnaise</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>aucune</li> </ul>

## Bibliographie

- [1] *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* [en ligne]. Numéro thématique – Surveillance épidémiologique des causes de décès en France. Paris : Institut de Veille Sanitaire (InVS), 18 Septembre 2007, n°35-36, [consulté le 03 Août 2014]. Disponible sur <[http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35\\_36/beh\\_35\\_36\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35_36/beh_35_36_2007.pdf)>
- [2] Repères historiques. In : INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa). *Agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie* [en ligne]. INCa. Mise à jour le 10/02/2014. [Consulté le 04 Août 2014]. Disponible sur <<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/presentation/reperes-historiques>>
- [3] MINISTERE DE LA SANTE. *Plan Cancer : 2014-2019*. Paris : République française, 04 Février 2014.
- [4] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa). *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010*. Boulogne-Billancourt : ouvrage collectif édité par l'INCa, septembre 2010. Collection Rapports & synthèses.
- [5] Thèmes de santé - Cancer. In : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). *Organisation mondiale de la Santé* [en ligne]. OMS, 2015. [Consulté le 04 Août 2014]. Disponible sur <<http://www.who.int/topics/cancer/fr/>>
- [6] Dossier « Qu'est-ce qu'un cancer ? ». In : INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa). *Agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie* [en ligne]. INCa. Mise à jour le 29/11/2011. [Consulté le 04 Août 2014]. Disponible sur <<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/generalites/le-ou-les-cancers>>
- [7] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa) – INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (INPES). *Baromètre Cancer Inpes/INCa 2010, Les Français face au cancer*. Dossier de presse, Juin 2012.
- [8] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa). *Les cancers en France en 2013*. Boulogne-Billancourt : ouvrage collectif édité par l'INCa, janvier 2014. Collection état des lieux et des connaissances.
- [9] Glossaire qu'est-ce qu'un cancer ? : Soigner. In : INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa). *Cancers. Il y a des moyens pour agir* [en ligne]. INCa. [Consulté le 04 Août 2014]. Disponible sur <<http://www.e-cancer.fr/moyenspouragir/html/soigner/peut-on-parler-de-guerison-pour-les-cancers.html>>
- [10] MINISTERE DE LA SANTE. *Plan Cancer : 2003-2007*. Paris : République française, 2003.
- [11] MINISTERE DE LA SANTE. *Plan Cancer : 2009-2013*. Paris : République française, 2008.
- [12] BUXERAUD Jacques. *Cours de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie. Chimie Thérapeutique*. Limoges : 2012.

- [13] HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). *Pertinence du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile : analyse économique et organisationnelle*. Service Evaluation économique et santé publique, note de cadrage, Novembre 2013.
- [14] UNICANCER. *Quelle prise en charge des cancers en 2020 ?*. Paris : Dossier de presse Unicancer, 16 Octobre 2013.
- [15] LIU, Geoffrey, FRANSSSEN, Edmee, FITCH, Margaret I., *et al.* Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, vol. 15, n° 1, p. 110-115.
- [16] BORNER, M. M., SCHÖFFSKI, Patrick, DE WIT, R., *et al.* Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 2002, vol. 38, n° 3, p. 349-358.
- [17] TOFFOLI, Giuseppe, CORONA, Giuseppe, BASSO, Barbara, *et al.* Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide. *Clinical pharmacokinetics*, 2004, vol. 43, n° 7, p. 441-466.
- [18] HEDDE, Hélène, CLAVERIE, Isabelle. *Pharmacologie générale, toxicologie*. 2<sup>e</sup> édition. Rueil-Malmaison : Éd. Porphyre, Wolters Kluwer France, 2008
- [19] ASTIER, Alain, YACOUB, Amal. Food interactions and oral anticancer therapy. *European Journal of Oncology Pharmacy*, 2012, vol. 6, n° 3-4, p. 19-27.
- [20] MELISSOPOULOS, A., LEVACHER, C. *La peau: structure et physiologie*. 2<sup>e</sup> édition. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2012.
- [21] SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE. Lésions élémentaires dermatologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2005, vol. 132, n°8, p. 69-88.
- [22] ROSS, J. S., & WILSON, K. J. *Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. 10<sup>e</sup> édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007.
- [23] LASSERE, Yvonne et HOFF, Paulo. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®). *European Journal of Oncology Nursing*, 2004, vol. 8, p. S31-S40.
- [24] MANCHEN, Elizabeth, ROBERT, Caroline, et PORTA, Camillo. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *The journal of supportive oncology*, 2011, vol. 9, n°1, p. 13-23.
- [25] MILLER, Kristen K., GORCEY, Loren, et MCLELLAN, Beth N. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, vol. 71, n°4, p. 787-794.
- [26] LACOUTURE, M. E., REILLY, L. M., GERAMI, P., *et al.* Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafénib and sunitinib. *Annals of oncology*, 2008, vol. 19, n°11, p. 1955-1961.

- [27] YEN-REVOLLO, Jane L., GOLDBERG, Richard M., et MCLEOD, Howard L. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines?. *Clinical Cancer Research*, 2008, vol. 14, n°1, p. 8-13.
- [28] MILANO, Gérard, ETIENNE-GRIMALDI, Marie-Christine, MARI, Mireille, *et al.* Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *British journal of clinical pharmacology*, 2008, vol. 66, no 1, p. 88-95.
- [29] ASGARI, Maryam M., HAGGERTY, John G., MCNIFF, Jennifer M., *et al.* Expression and localization of thymidine phosphorylase/platelet - derived endothelial cell growth factor in skin and cutaneous tumors. *Journal of cutaneous pathology*, 1999, vol. 26, n°6, p. 287-294.
- [30] CARONIA, Daniela, MARTIN, Miguel, SASTRE, Javier, *et al.* A polymorphism in the cytidine deaminase promoter predicts severe capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Clinical Cancer Research*, 2011, vol. 17, n°7, p. 2006-2013.
- [31] MROZEK-ORLOWSKI, Mary E., FRYE, Debra K., et SANBORN, Holli M. Capecitabine: nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent. In: *Oncology nursing forum*. 1999. p. 753-762.
- [32] SON, Hyun-Sook, LEE, Woo Yong, LEE, Won-Suk, *et al.* Compliance and effective management of the hand-foot syndrome in colon cancer patients receiving capecitabine as adjuvant chemotherapy. *Yonsei medical journal*, 2009, vol. 50, n°6, p. 796-802.
- [33] SAINI, Kamal S., ATTILI, Suresh V., SAINI, Monika Lamba, *et al.* Capecitabine-induced Hand-foot Syndrome. *Journal, Indian Academy of Clinical Medecine*, 2007, vol. 8, n°2, p. 144-145.
- [34] BALAGULA, Yevgeniy, LACOUTURE, Mario E., et COTLIAR, Jonathan A. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *The journal of supportive oncology*, 2010, vol. 8, n°4, p. 149-161.
- [35] ISHAK, Rim S., AAD, Simon Abi, KYEI, Angela, *et al.* Cutaneous manifestations of anti-angiogenic therapy in oncology: review with focus on VEGF inhibitors. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2014, vol. 90, n°2, p. 152-164.
- [36] AZAD, Nilofer S., ARAGON-CHING, Jeanny B., DAHUT, William L., *et al.* Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafénib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clinical Cancer Research*, 2009, vol. 15, n°4, p. 1411-1416.
- [37] JAIN, Lokesh, GARDNER, Erin R., FIGG, William D., *et al.* Lack of Association Between Excretion of Sorafénib in Sweat and Hand-Foot Skin Reaction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2010, vol. 30, n°1, p. 52-56.
- [38] HUANG, Victor, HEPPEL, Donna, ANADKAT, Milan, *et al.* Cutaneous toxic effects associated with vémurafénib and inhibition of the BRAF pathway. *Archives of dermatology*, 2012, vol. 148, n°5, p. 628-633.
- [39] FAIVRE, Sandrine, RAYMOND, Éric, et DREYER, Chantal. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancérologie digestive*, 2009, vol. 1, n°3, p. 187-189

- [40] BOERS-DOETS, Christine B., EPSTEIN, Joel B., RABER-DURLACHER, Judith E., *et al.* Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *The oncologist*, 2012, vol. 17, n°1, p. 135-144.
- [41] FLAGOTHIER, Caroline, PIERARD, Claudine, et PIERARD, Gérald. Acnés paroxystiques. *Revue Médicale de Liège*, 2004, vol. 59, n°4, p. 177-179.
- [42] PIERARD, Claudine, BLAISE, G., PAQUET, Philippe, *et al.* Acne iatrogène paroxystique et les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *Revue Médicale de Liège*, 2007, vol. 62, n°1, p. 11-14.
- [43] MACDONALD, James B., MACDONALD, Brooke, GOLITZ, Loren E., *et al.* Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015, vol. 72, n°2, p. 203-218.
- [44] HU, Jenny C., SADEGHI, Parrish, PINTER-BROWN, Lauren C., *et al.* Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007, vol. 56, n°2, p. 317-326.
- [45] LIÈVRE, Astrid et LAURENT-PUIG, Pierre. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérologie digestive*, 2010, vol. 2, n°1, p. 38-42.
- [46] PÉREZ-SOLER, Román, CHACHOUA, Abraham, HAMMOND, Lisa A., *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol. 22, n°16, p. 3238-3247.
- [47] SIBAUD, Vincent, GARRIDO-STOWHAS, Ignacio, COTTURA, Ewa, *et al.* Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bulletin du cancer*, 2011, vol. 98, n°10, p. 1221-1229.
- [48] LEGENDRE, Christophe. *La transplantation rénale*. Paris : Médecine-Sciences Publications, Lavoisier, 2011.
- [49] DEGEN, A., SCHENCK, F., VOELKER, B., *et al.* P97 Follicular and cystic eruptions under sorafénib therapy. *Melanoma Research*, 2010, vol. 20, p. e84.
- [50] LUGOVIĆ, Liborija, ŠITUM, Mirna, OŽANIĆ-BULIĆ, Suzana, *et al.* Phototoxic and photoallergic skin reactions. *Collegium antropologicum*, 2007, vol. 31, n°1, p. 63-67.
- [51] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHOTODERMATOLOGIE, (coordonnateur: BEDANE, Christophe). *Photodermatologie: photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie*. 2<sup>e</sup> édition. Rueil-Malmaison : Arnette, 2008.
- [52] DUMMER, Reinhard, RINDERKNECHT, Jeannine, et GOLDINGER, Simone M. Ultraviolet A and photosensitivity during vémurafénib therapy. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, n°5, p. 480-481.
- [53] GELOT, Pauline, DUTARTRE, Hervé, KHAMMARI, Amir, *et al.* Vémurafénib: an unusual UVA - induced photosensitivity. *Experimental dermatology*, 2013, vol. 22, n°4, p. 297-298.

- [54] KONG, Heidi H., FINE, Howard A., STERN, Jere B., *et al.* Cutaneous pigmentation after photosensitivity induced by vandétanib therapy. *Archives of dermatology*, 2009, vol. 145, n°8, p. 923-925.
- [55] GRASSO, V., VASSALLO, C., CROCI, G., *et al.* Tyrosine kinase inhibitors: mucocutaneous side effects at the microscope. *Dermatologia e venereologia*, 2014, vol. 149, p. 317-327.
- [56] FAVA, Paolo, QUAGLINO, Pietro, FIERRO, Maria Teresa, *et al.* Therapeutic Hotline: A rare vandétanib-induced photo-allergic drug eruption. *Dermatologic therapy*, 2010, vol. 23, n°5, p. 553-555.
- [57] KOCATURK, Emek, KOKLU, Nagihan, GUNGOR, Sule, *et al.* An Unusual Phototoxic Reaction: Methotrexate Induced Solar Burn Reactivation. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*, 2014, vol. 5, n°2, p. 208.
- [58] LEROY, D., DOMPMARTIN, A., et SZCZURKO, C. Flutamide photosensitivity. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 1996, vol. 12, n°5, p. 216-218.
- [59] VARGAS, Franklin, RIVAS, Carlos, MENDEZ, Hisbeth, *et al.* Photochemistry and phototoxicity studies of flutamide, a phototoxic anti-cancer drug. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2000, vol. 58, n°2, p. 108-114.
- [60] SIBAUD, V., LAMANT, L., MAISONGROSSE, V., *et al.* Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF: revue systématique. In : *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Elsevier Masson, 2013. p. 510-520.
- [61] ROBERT, Caroline. *Traitement du mélanome par inhibiteurs de BRAF: manifestations cutanées*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2013.
- [62] CABRIJAN, Leo, LIPOZENCIC, Jasna, BATINAC, Tanja, *et al.* Differences between Keratoacanthoma and Squamous Cell Carcinoma Using TGF- $\alpha$ . *Collegium antropologicum*, 2013, vol. 37, n°1, p. 147-150.
- [63] ARNAULT, Jean Philippe, MATEUS, Christine, ESCUDIER, Bernard, *et al.* Skin tumors induced by sorafénib; paradoxical RAS–RAF pathway activation and oncogenic mutations of HRAS, TP53, and TGFBR1. *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, n°1, p. 263-272.
- [64] ARNAULT, Jean Philippe, WECHSLER, Janine, ESCUDIER, Bernard, *et al.* Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafénib. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, n°23, p. e59-e61.
- [65] ANFORTH, Rachael, TEMBE, Varsha, BLUMETTI, Tatiana, *et al.* Mutational analysis of cutaneous squamous cell carcinomas and verrucal keratosis in patients taking BRAF inhibitors. *Pigment cell & melanoma research*, 2012, vol. 25, n°5, p. 569-572.
- [66] MANDALÀ, Mario, MASSI, Daniela, et DE GIORGI, Vincenzo. Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors: clinical and pathological challenges and call to action. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2013, vol. 88, n°2, p. 318-337.

- [67] REYES-HABITO, Claire Marie et ROH, Ellen K. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, vol. 71, no 2, p. 217. e1-217. e11.
- [68] MATTEI, P. L., ALORA-PALLI, M. B., KRAFT, S., *et al.* Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. *Annals of oncology*, 2013, vol. 24, n°2, p. 530-537.
- [69] HU, Jenny C., SADEGHI, Parrish, PINTER-BROWN, Lauren C., *et al.* Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007, vol. 56, n°2, p. 317-326.
- [70] ABDULLAH, Shaad E., HAIGENTZ, Missak, et PIPERDI, Bilal. Dermatologic toxicities from monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors against EGFR: pathophysiology and management. *Chemotherapy research and practice*, 2012, vol. 2012.
- [71] FABBROCINI, Gabriella, CAMELI, Norma, ROMANO, Maria Concetta, *et al.* Chemotherapy and skin reactions. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*, 2012, vol. 31, p. 50.
- [72] GUTZMER, Ralf, WOLLENBERG, Andreas, UGUREL, Selma, *et al.* Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2012, vol. 109, n°8, p. 133.
- [73] ZARGARI, Omid, KIMYAI-ASADI, Arash, et JAFROODI, Maryam. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with intermediate thalassemia. *Pediatric dermatology*, 2004, vol. 21, n°6, p. 633-635.
- [74] PANTELEYEV, Andrey A. et BICKERS, David R. Dioxin - induced chloracne—reconstructing the cellular and molecular mechanisms of a classic environmental disease. *Experimental dermatology*, 2006, vol. 15, n°9, p. 705-730.
- [75] EILERS, June et MILLION, Rita. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. In : *Seminars in oncology nursing*. WB Saunders, 2007. p. 201-212.
- [76] AVRITSCHER, Elenir BC, COOKSLEY, Catherine D., et ELTING, Linda S. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. In : *Seminars in oncology nursing*. WB Saunders, 2004. p. 3-10.
- [77] RABER-DURLACHER, Judith E., ELAD, Sharon, et BARASCH, Andrei. Oral mucositis. *Oral oncology*, 2010, vol. 46, n°6, p. 452-456.
- [78] KUIKEN, Nicoline SS, RINGS, Edmond HHM, et TISSING, Wim JE. Risk analysis, diagnosis and management of gastrointestinal mucositis in pediatric cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2015, vol. 94, n°1, p. 87-97.
- [79] SILVERMAN JR, Sol. Diagnosis and management of oral mucositis. *The journal of supportive oncology*, 2007, vol. 5, n°2, suppl. 1, p. 13-21.
- [80] SONIS, Stephen T., *et al.* A biological approach to mucositis. *The journal of supportive oncology*, 2004, vol. 2, n°1, p. 21-32.

- [81] SIBAUD, V., BORALEVI, F., VIGARIOS, E., *et al.* Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. In : *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Elsevier Masson, 2014, p. 354-363.
- [82] SHARMA, Rohini, TOBIN, Peter, et CLARKE, Stephen J. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *The lancet oncology*, 2005, vol. 6, n°2, p. 93-102.
- [83] DE CREMOUX, Patricia et EXTRA, Jean-Marc. Les inhibiteurs de l'aromatase: pharmacologie et activité clinique. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, 2001, vol. 2, n°6, p. 518-25.
- [84] ODERMATT, Rahel, *et al.* Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets adverses. *Cancer*, 2013, vol. 387, n°20, p. 1090-1094.
- [85] MOK, Kelly, JURASKOVA, Ilona, et FRIEDLANDER, Michael. The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning: current knowledge and future research directions. *The Breast*, 2008, vol. 17, n°5, p. 436-440.
- [86] PITKIN, Joan. Sexuality and the menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2009, vol. 23, n°1, p. 33-52.
- [87] BERMAN, J. R. Physiology of female sexual function and dysfunction. *International journal of impotence research*, 2005, vol. 17, p. S44-S51.
- [88] GALIMONT-COLLEN, A. F. S., VOS, L. E., LAVRIJSEN, A. P. M., *et al.* Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *European Journal of Cancer*, 2007, vol. 43, n°5, p. 845-851.
- [89] GARDEN, Benjamin C., WU, Shenhong, et LACOUTURE, Mario E. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012, vol. 67, n°3, p. 400-408.
- [90] PRETEL-IRAZABAL, M., TUNEU-VALLS, A., et ORMAECHEA-PÉREZ, N. Efectos adversos cutáneos del imatinib (inhibidor de la tirosín cinasa). *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2014, vol. 105, n°7, p. 655-662.
- [91] WOOD, Laura S., LEMONT, Harvey, JATOI, Aminah, *et al.* Practical considerations in the management of hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors. *Community Oncology*, 2010, vol. 7, n°1, p. 23-29.
- [92] Prise en charge du syndrome main-pied par le sunitib et le sorafénib. In : ASSOCIATION FRANCOPHONE POUR LES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT (AFSOS). *Référentiels inter-régionaux en Soins Oncologiques de Support* [en ligne]. AFSOS. Version validée le 02/12/2011. [Consulté le 27 Février 2015]. Disponible sur <[http://www.afsos.org/IMG/pdf/Toxicites\\_des\\_therapies\\_ciblees.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/Toxicites_des_therapies_ciblees.pdf)>
- [93] JATOI, Aminah, THROWER, Abby, SLOAN, Jeff A., *et al.* Does Sunscreen Prevent Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor-Induced Rash? Results of a Placebo-Controlled Trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *The oncologist*, 2010, vol. 15, n°9, p. 1016-1022.

- [94] GUTZMER, Ralf, BECKER, Jürgen C., ENK, Alexander, *et al.* Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2011, vol. 9, n°3, p. 195-202.
- [95] ESTRADE, Marie-Noëlle, *Conseils en cosmétologie*. 2<sup>e</sup> édition. Rueil-Malmaison : Wolters-Kluwer, 2006.
- [96] BACHET, Jean-Baptiste, PEUVREL, Lucie, BACHMEYER, Claude, *et al.* Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *The oncologist*, 2012, vol. 17, n°4, p. 555-568.
- [97] DOEBELIN, Bénédicte, LY, Arnaud, ALLOMBERT, Carole, *et al.* Effets secondaires dermatologiques des inhibiteurs de l'EGFR. *La Presse Médicale*, 2008, vol. 37, n°3, p. 485-489.
- [98] CHIANG, Herbert C. et ANADKAT, Milan J. Isotretinoin for high-grade or refractory epidermal growth factor receptor inhibitor-related acneiform papulopustular eruptions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013, vol. 69, n°4, p. 657-658.
- [99] MOORE, Douglas E. Drug-induced cutaneous photosensitivity. *Drug safety*, 2002, vol. 25, no 5, p. 345-372.
- [100] BOURRAIN J.-L. Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge. In : GROUPE D'ETUDES ET DE RECHERCHES EN DERMATO-ALLERGOLOGIE (GERDA). *Progrès en dermato-allergologie*. Angers: John Libbey Eurotext, 2008, p. 135-150.
- [101] BOYD, Kevin P., VINCENT, Bethaney, ANDEA, Aleodor, *et al.* Nonmalignant cutaneous findings associated with vémurafénib use in patients with metastatic melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012, vol. 67, n°6, p. 1375-1379.
- [102] PETERSON, D. E., BENSADOUN, R.-J., ROILA, F., *et al.* Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 2011, vol. 22, n°suppl 6, p. vi78-vi84.
- [103] Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio-induites. In : ASSOCIATION FRANCOPHONE POUR LES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT (AFSOS) & GROUPE POUR LA PREVENTION DES INFECTIONS EN CANCEROLOGIE (GPIC). *Procédure*. [en ligne]. AFSOS & GPIC. Version validée n°03 du 12/10/2011. [Consulté le 15 Mars 2015]. Disponible sur : <[http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure\\_mucite\\_gpics\\_afsos\\_V3.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpics_afsos_V3.pdf)>
- [104] Soins de bouche. RESEAU DE CANCEROLOGIE DE LA REGION AUVERGNE (Oncovergne). *Evaluation des Pratiques Professionnelles* [en ligne]. Oncovergne. Version validée du 21/03/2012. [Consulté le 16 Mars 2015] <[http://www.oncauvergne.fr/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=1029&Itemid=>](http://www.oncauvergne.fr/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1029&Itemid=>)>

[105] LACOUTURE, Mario E., ANADKAT, Milan J., BENSADOUN, René-Jean, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer*, 2011, vol. 19, n°8, p. 1079-1095.

# Tables des matières

<b>Page de garde</b> .....	<b>3</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>6</b>
<b>Plan</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>Première partie Les traitements anticancéreux à l'officine</b> .....	<b>18</b>
<b>I. Contexte et évolution du cancer et des traitements anticancéreux</b> .....	<b>18</b>
A. Le cancer .....	18
1. Généralités .....	18
2. Epidémiologie.....	20
3. Traitements .....	22
4. Stratégie nationale de lutte contre le cancer.....	23
B. Chimiothérapie et molécules anticancéreuses.....	25
1. Définitions et protocoles .....	25
2. Voies et modalités d'administration .....	27
<b>II. Les médicaments anticancéreux délivrés à l'officine</b> .....	<b>29</b>
A. Antinéoplasiques injectables.....	30
B. Antinéoplasique oraux.....	31
C. Antinéoplasiques topiques .....	33
1. Prescription.....	33
2. Avantages et inconvénients .....	34
<b>Seconde partie Rappels physiologiques</b> .....	<b>35</b>
<b>I. Physiologie cutanée</b> .....	<b>35</b>
A. Histologie cutanée.....	35
1. L'épiderme .....	36
2. Le derme et la jonction dermo-épidermique.....	37
3. L'hypoderme.....	38
4. Les annexes cutanées.....	39
B. Fonctions et propriétés de la peau.....	41

C. Sémiologie dermatologique.....	42
1. Lésions élémentaires dermatologiques.....	42
a. Lésions visibles, mais non palpables.....	43
b. Lésions palpables.....	43
c. Altérations de la surface.....	44
d. Modification de la consistance de la peau.....	45
e. Lésions intriquées.....	45
2. Termes dermatologiques généraux.....	45
<b>II. Physiologie des muqueuses.....</b>	<b>45</b>
1. Généralités.....	45
2. Muqueuse digestive.....	46
3. Muqueuse respiratoire.....	48
4. Muqueuse génito-urinaire.....	50
5. Muqueuse conjonctivale.....	51
<b>III. Physiologie de l'ongle.....</b>	<b>51</b>

### **Troisième partie Pathologies cutanées, unguéales et muqueuses provoquées par les anticancéreux en délivrance à l'officine.....53**

<b>I. Effets indésirables cutanés.....</b>	<b>54</b>
A. Les syndromes main-pied.....	54
1. Description.....	54
2. Etiologie.....	55
a. Autres antinéoplasiques.....	55
b. Chimiothérapie cytotoxique.....	58
3. Physiopathologie du <i>Hand-Foot Syndrome</i> .....	59
4. Physiopathologie du <i>Hand-Foot Skin Reaction</i> .....	62
B. Acné paroxystique iatrogène.....	66
1. Description.....	66
2. Etiologie.....	68
a. Autres antinéoplasiques.....	69
b. Chimiothérapie cytotoxique.....	71
c. Hormonothérapie.....	72
3. Physiopathologie.....	73

C. Photosensibilisation .....	76
1. Définition .....	76
2. Etiologie .....	77
a. Autres antinéoplasiques .....	78
b. Chimiothérapie cytotoxique .....	79
c. Hormonothérapie .....	80
3. Les réactions phototoxiques.....	80
4. Les réactions photoallergiques .....	82
5. Photosensibilisation par les anticancéreux .....	84
D. Proliférations hyperkératosiques.....	86
1. Etiologie .....	86
a. Autres antinéoplasiques .....	87
b. Chimiothérapie cytotoxique .....	87
2. Les inhibiteurs de B-Raf.....	88
3. Carcinomes épidermoïdes cutanés et kératoacanthomes .....	89
4. Proliférations épithéliales hyperkératosiques bénignes.....	91
E. Xérose.....	94
1. Description.....	94
2. Etiologie .....	95
a. Autres antinéoplasiques .....	96
b. Chimiothérapie cytotoxique .....	97
c. Hormonothérapie .....	98
d. Modificateurs de la réponse immunitaire .....	99
3. Physiopathologie .....	101
<b>II. Effets indésirables muqueux.....</b>	<b>103</b>
A. Mucite .....	103
1. Description et physiopathologie.....	103
a. Définition.....	103
b. Description clinique et conséquences.....	104
c. Physiopathologie.....	106
d. Grades .....	111
e. Facteurs de risques.....	111
f. Stomatite et mucite.....	112

2.	Etiologie .....	113
a.	Autres antinéoplasiques .....	113
b.	Chimiothérapie cytotoxique .....	114
B.	Sécheresse vaginale .....	117
1.	Description et physiopathologie .....	117
2.	Etiologie .....	119
3.	Les inhibiteurs de l'aromatase .....	120
<b>III.</b>	<b>Effets indésirables unguéaux .....</b>	<b>121</b>
A.	Panaris et onychoclasie.....	121
1.	Description et physiopathologie .....	121
2.	Etiologie .....	125
<b>IV.</b>	<b>Revue sommaire des autres effets indésirables.....</b>	<b>126</b>
A.	Effets indésirables cutanés.....	126
B.	Effets indésirables muqueux .....	128
C.	Effets indésirables unguéaux.....	129

## **Quatrième partie Traitement et prise en charge à l'officine des effets indésirables. .... 130**

<b>I.</b>	<b>Classes pharmacologiques utilisées et modes d'action. ....</b>	<b>130</b>
<b>II.</b>	<b>Effets indésirables cutanés.....</b>	<b>139</b>
A.	Les syndromes main-pied .....	139
1.	<i>Hand-Foot-Syndrome</i> .....	140
a.	Prévention.....	140
b.	Traitement.....	142
2.	<i>Hand-Foot Skin Reaction</i> .....	144
a.	Prévention.....	144
b.	Traitement.....	145
B.	Acné paroxystique iatrogène .....	148
1.	Prévention .....	148
2.	Traitement .....	150
a.	Réactions de grade 1.....	151
b.	Réactions de grade 2.....	152
c.	Réactions de grade 3.....	152
d.	Réactions de grade 4.....	153

3. Rôle du pharmacien d'officine .....	153
C. Photosensibilisation .....	154
1. Prévention .....	155
2. Traitement.....	156
D. Proliférations hyperkératosiques.....	157
E. Xérose .....	158
1. Prévention .....	158
2. Traitement .....	159
<b>III. Effets indésirables muqueux .....</b>	<b>161</b>
A. Mucite .....	161
1. Mucite orale .....	162
a. Prévention.....	162
b. Traitement.....	163
2. Mucite gastro-intestinale et des voies aéro-digestives.....	166
a. Prévention.....	166
b. Traitement.....	167
B. Sécheresse vaginale .....	169
<b>IV. Effets indésirables unguéaux .....</b>	<b>170</b>
A. Panaris et onychoclasie.....	170
1. Prévention .....	170
2. Traitement.....	171
<b>Conclusion .....</b>	<b>172</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>174</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>194</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>203</b>
<b>Tables des figures.....</b>	<b>208</b>
<b>Serment de Galien.....</b>	<b>210</b>

## Table des figures

[Figure 1] Ultrastructure de la peau [20].....	35
[Figure 2] Différents aspects et sévérités du <i>Hand-Foot Syndrome</i> .....	60
- (a) Erythème caractéristique palmaire associé à un HFS modéré [23]	
- (b) HFS de grade 2 au niveau plantaire : érythème douloureux, gonflement/inconfort gênant les activités de la vie quotidienne [32].	
[Figure 3] Présentations cliniques du <i>Hand-Foot Skin Reaction</i> [26] .....	63
- (a) Evolution précoce du HFSR au niveau palmaire.	
- (b) Présentation clinique tardive du HFSR au niveau plantaire.	
[Figure 4] Présentations cliniques de l'acné paroxystique iatrogène.....	68
- (a) Eruption papulopustuleuse au niveau du nez, du front et des sillons nasogéniens [44].	
- (b) Eruption acnéiforme située sur la poitrine et l'abdomen [43].	
[Figure 5] Activation de l'EGFR et des voies de signalisation intracellulaire en aval [45] .....	74
[Figure 6] Aspects cliniques de la photosensibilisation par les anticancéreux.....	85
- (a) Réaction phototoxique avec le méthotrexate avec plaques érythémateuses nettement marquées sur les zones photo-exposées au niveau dorsal [57].	
- (b) Pigmentation bleu-grise foncée sur le tibia, consécutive à une réaction de photosensibilisation induite par le Zeboraf® [54].	
[Figure 7] Schéma simplifié de la voie Ras/MAPK [45] .....	88
[Figure 8] Présentations cliniques des tumeurs induites par les inhibiteurs de B-Raf [60].....	90
- (a) Carcinome épidermoïde du cuir chevelu.	
- (b) Kératoacanthome du bras.	
[Figure 9] Différents aspects cliniques des hyperkératoses bénignes induites par les inhibiteurs de B-Raf [60] .....	94
- (a) Papillomes verruqueux au niveau du coup.	
- (b) Erythème folliculaire hyperkératosique à aspect de kératose pileaire.	
- (c) Hyperkératose induite caractéristique du mamelon.	
- (d) Aspect de verrue vulgaire digitale.	
[Figure 10] Présentations cliniques de la xérose induite par les anticancéreux .....	95
- (a) Sécheresse de la peau, squames et début de fissuration au niveau du pouce [69].	
- (b) Stade avancé de xérose cutanée avec de nombreuses fissures du bout des doigts [34].	
[Figure 11] Aspects cliniques de la mucite induite par les anticancéreux au niveau oral .....	105
- (a) Mucite orale de grade 3 montrant une pseudo-membrane recouvrant une ulcération extensive sur le côté droit de la langue [77].	
- (b) Mucite de grade 4 montrant une inflammation et une ulcération au niveau de l'oropharynx [79].	

<b>[Figure 12]</b> Pathogénie de la mucite : un processus en 5 étapes <b>[80]</b> .....	110
<b>[Figure 13]</b> Aspects cliniques des effets indésirables unguéaux induits par les anti-EGFR <b>[88]</b> .....	123
- <b>(a)</b> Inflammation érythémateuse douloureuse péri-unguéale de l'annulaire.	
- <b>(b)</b> Zone érythémateuse ulcéreuse avec tissu de granulation exsudatif sur le bord oedémateux des ongles I, II, III et IV du pied.	

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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



**Jean-Charles CHARIOUX**

**Effets indésirables cutanés, muqueux et unguéaux des anticancéreux disponibles en ville.**

**Etiologie, physiopathologie, prévention et prise en charge par le pharmacien d'officine.**

Résumé : Souvent négligés, les effets indésirables cutanés, muqueux et unguéaux des anticancéreux peuvent pourtant être une des raisons majeures du manque d'observance du patient et, en conséquence, de l'échec du traitement. Comme pour les autres classes médicamenteuses, le pharmacien doit connaître les effets secondaires des anticancéreux qu'il peut délivrer dans son officine, et la façon de les gérer. Ainsi, ce document a pour objectif d'étudier les effets indésirables cutanés, unguéaux et muqueux induits par les antinéoplasiques disponibles en ville, d'expliquer leurs mécanismes de survenue et de présenter leurs prises en charge à l'officine, que ce soit en prévention ou en traitement.

Les exemples du syndrome main-pied, de l'acné paroxystique iatrogène, de la photosensibilisation, des proliférations hyperkératosiques, de la xérose, de la mucite, de la sécheresse vaginale et des affections unguéales sont abordés plus en détail.

Mots-clés : effets indésirables ; anticancéreux ; cancer ; peau ; muqueuses, ongles ; syndrome main-pied ; acné paroxystique iatrogène ; photosensibilisation ; proliférations hyperkératosiques ; xérose ; mucite ; sécheresse vaginale ; affections unguéales.

Abstract : Often overlooked, the cutaneous, mucous and ungueal adverse events of anticancer therapies may somehow be one of the major causes of the patient's lack of compliance, and, thereby, of the failure of the treatment. The pharmacist must know the side effects of the antineoplastics, as of all other drug classes he may deliver in his pharmacy, and how to manage them. Therefore, this document aims to study the cutaneous, mucous and ungueal adverse effects caused by antineoplastics available from the community pharmacy, to explain how they occur and to present their management, whether preventatively or palliatively.

The hand-foot syndrome, papulopustular rash, photosensitivity, hyperkeratosis proliferation, xerosis, mucositis, vaginal dryness and nail affection are specifically detailed.

Keywords : adverse effects - anticancer drugs - cancer - skin - mucosa - nails - hand-foot syndrome - papulopustular rash - photosensitivity - hyperkeratosis proliferation - xerosis - mucositis - vaginal dryness - nail affection.