



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

**PLACE DES DERMOCOSMÉTIQUES ET DES AIDES ESTHÉTIQUES
DANS LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES INDUITS
PAR LES MÉDICAMENTS ANTI-CANCÉREUX**

-

Présenté par PENN Clémence

Soutenu le 19 mai 2023 devant le jury constitué de

Pr Pascal WEHRLE, PU, Président du jury

Dr Nelly ETIENNE SELLOUM, MCU-PH, Directeur de thèse

Dr Marine FIX, Pharmacien d'officine, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SDULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CERCHEUR**Professeurs :**

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOLCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PARIS	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHION	Pharmacognosie
Dascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SDULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Mathieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Auréli	BOURDEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergie	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERRÉTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBYLLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimioéconomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Gamien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

À Madame Nelly ETIENNE-SELLOUM, directeur de Thèse

Merci tout d'abord de m'avoir proposé ce sujet sur lequel j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, de m'avoir encadré et conseillé pour aboutir au résultat présenté aujourd'hui. Merci pour votre dévouement tant dans le cadre de vos enseignements à la Faculté que dans l'accompagnement à l'hôpital, de vos externes dont j'ai eu la chance de faire partie. Merci de m'avoir appris tout au long de mes études la rigueur qui sera sans aucun doute, une des clés de la réussite de ma future carrière.

À Monsieur Pascal WEHRLÉ, président du jury

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse et pour l'intérêt que vous avez témoigné à l'égard de mon travail. Je suis honorée que vous puissiez apporter votre expertise dans l'évaluation de mon travail. Merci pour votre implication dans la filière officine et d'avoir tout mis en œuvre pour nous assurer une formation de qualité.

À Madame Marine FIX, membre du jury

Merci d'avoir accepté d'évaluer aujourd'hui mon travail que je suis fière de te présenter. Tu as été présente depuis mes premiers pas en officine, il était donc évident que tu sois présente aujourd'hui. De nombreuses heures passées à m'apprendre les bases puis un peu plus chaque jour, toujours dans la bonne humeur. Merci de m'avoir tant appris. Ce fût un grand plaisir de travailler avec toi durant mes années d'études et j'espère sincèrement avoir l'occasion à nouveau de collaborer avec toi.

Aux enseignants de la Faculté de pharmacie de Strasbourg

Merci à tous les enseignants qui ont marqué de près ou de loin mon parcours durant ces six années d'études.

Et plus particulièrement à Madame Caroline Wehrlé, merci pour votre encadrement et vos précieux conseils durant les premières années en tant qu'enseignant référente. Merci de m'avoir orienté et conforté dans l'élaboration de mon projet professionnel, dans le fait que cette filière officine était faite pour moi, ce qui me permet de m'épanouir aujourd'hui. Merci également de m'avoir permis d'intégrer l'Association des Pharmaciens Maîtres de Stage d'Alsace.

À ma famille,

Merci et un seul n'est pas suffisant, à mes parents, pour leur soutien sans faille dans chacun de mes projets. Merci de nous avoir transmis à Charlotte et à moi vos valeurs qui sont si belles. De nous avoir toujours accompagnées dans le sport ou dans les études, de nous avoir permis d'avoir une jeunesse si enrichissante, d'être de si merveilleux et inspirants parents. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, j'espère vous rendre fiers.

À nos boules de poils, Doc, Minouche, Nala et Noailles pour être aussi affectueux. Tout partait d'une phrase désormais culte de toi papa : « Jamais d'animal dans cette maison » et ils remplissent aujourd'hui cette même maison de bonheur.

À Mamie, merci d'être une si formidable mamie. Merci pour tes conseils, pour ces longues heures passées au téléphone, pour ces vacances à tes côtés, pour ces si beaux souvenirs et pour tout cet amour. Merci d'avoir toujours tout fait pour rendre tes petites-filles heureuses.

À Martine et Roland, nos grands-parents de cœur, merci pour tous ces bons moments passés et pour être là aujourd'hui pour partager ce moment avec nous. Avant tout, merci infiniment de prendre autant soin de mamie.

À mes amis,

À Audrey, à cette fille pleine de folie et de gentillesse merci pour ta présence, ton écoute et ton soutien depuis notre plus jeune âge. À nos balades au coucher de soleil, nos soirées piscines, nos fous rires, nos confessions et nos voyages passés et à venir, merci d'être la plus formidable des meilleures amies. Tu sais déjà tout le reste alors simplement, à nous et à toutes les merveilleuses aventures qu'il nous reste à vivre ensemble.

À Laure, mon binôme de PACES, merci d'avoir partagé mon amour pour la nourriture durant ces deux années où il fallait trouver un peu de réconfort. Merci pour ces innombrables gaufres au Nutella partagées après les colles de Forma, ces soirées gnocchis à refaire le monde et cet amour pour le chocolat noir aux amandes grillées. Heureusement qu'il n'y avait qu'un pont à traverser ... Tu as toujours eu les bons mots pour me remotiver et notre complicité n'a été que renforcée. Je suis fier de toi ma future dentiste.

À mon noyau, Adeline, Aurélia, Célia et Lisa, merci pour nos moments inoubliables, passés et à venir, nos vacances un peu partout, nos soirées, nos rires et tout notre amour. Toutes les cinq si différentes, mais en même temps si soudées depuis tant d'années. Je suis fière de ce que chacune, dans notre domaine, nous avons accompli, et de notre évolution depuis l'époque où nous étions de petites lycéennes insouciantes. Merci d'être de si fidèles amies, de rendre ma vie encore plus belle.

À mes futurs confrères et consœurs

À Selma, depuis ce premier jour pour la visite du campus jusqu'à aujourd'hui où c'est à mon tour de te présenter mon travail. Tu as été l'épaule sur laquelle je me suis appuyée pendant ces moments de stress, de pleurs et de joie. Je suis fière de nous et du chemin parcouru. Tu occupes désormais une place de choix dans mon cœur et feras à jamais partie de ma vie.

À Nadir, un co-stagiaire devenu partenaire de vie. J'espère que tu ne regrettes pas trop ton voyage en Nouvelle-Calédonie ... On peut dire que c'était le destin. Merci d'être la personne que tu es, si simple et si belle. Merci d'embellir ma vie par tes bêtises, de partager mes tristesses et mes joies. J'ai hâte de la vie qui nous attend et de la partager avec toi.

À tous mes copains de promo, Lina, Jules, Audrey, Angélique, Rahim, Marie, Jeanne, Yolène, Stéphanie, Quentin, Aubin, Silas.

À vous tous, merci d'avoir rendu aussi belles et inoubliables, mes six années d'études.

À mes mentors

À Elaine et Aline, mes super collègues, merci de m'avoir tant appris.

À Monsieur Barth et David, merci de parfaire ma formation avec gentillesse et bienveillance, j'espère être à la hauteur de vos attentes futures.

À ceux que je n'ai pas pu citer, qui ont suivi ou participé à ce long parcours qui m'a mené jusqu'ici aujourd'hui, **merci**.

Table des matières

Remerciements	3
Liste des abréviations	10
Liste des figures	12
Liste des tableaux.....	14
Liste des annexes	15
Introduction	16
Première partie	18
Le cancer et ses traitements	18
1. Généralités.....	19
1.1. Le processus de cancérisation	19
1.2. Épidémiologie	21
1.2.1. Le cancer en France	21
1.2.2. Les cancers chez les hommes	22
1.2.3. Les cancers chez les femmes	23
2. Les traitements du cancer et leurs conséquences sur la peau et les phanères	23
2.1. Les chimiothérapies cytotoxiques.....	25
2.1.1. Définition	25
2.1.2. Mécanisme d'action et principales molécules.....	25
2.1.2.1. Les agents alkylants.....	26
2.1.2.2. Les anti-métabolites.....	28
2.1.2.3. Les inhibiteurs des topoisomérases.....	29
2.1.2.4. Les poisons du fuseau mitotique	29
2.1.3. Principaux effets indésirables dermatologiques	30
2.2. Hormonothérapie	30
2.2.1. Définition	30
2.2.2. Mécanisme d'action et principales molécules.....	31
2.2.2.1. L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate	31
2.2.2.1.1. Les analogues de la LH-RH/GnRH.....	32
2.2.2.1.2. Les antagonistes de la GnRH.....	32
2.2.2.1.3. Les anti-androgènes.....	32
2.2.2.1.4. Les inhibiteurs de la 17-alpha-hydroxylase.....	32
2.2.2.2. L'hormonothérapie dans le cancer du sein	33
2.2.2.2.1. Les analogues de la LH-RH/GnRH.....	33
2.2.2.2.2. Les progestatifs	33

2.2.2.2.3. Les anti-aromatases.....	34
2.2.2.2.4. Les anti-œstrogènes	34
2.2.3. Principaux effets indésirables dermatologiques	34
2.3. Les thérapies ciblées.....	35
2.3.1. Définition	35
2.3.2. Mode d'action et principales classes de molécules	35
2.3.3. Principaux effets indésirables dermatologiques	37
Deuxième partie	38
Les effets indésirables cutanés des traitements anti-cancéreux.....	38
1. Toxicités cutanées	40
1.1. Xérose et prurit.....	40
1.1.1. Définition, description et délai de survenue.....	40
1.1.2. Gradation	41
1.1.3. Agents en cause	41
1.1.4. Facteurs favorisants.....	41
1.1.5. Prévention et prise en charge en fonction du grade	42
1.2. Érythrodyesthésie acrale.....	43
1.2.1. Définition, description et délai de survenue.....	43
1.2.2. Gradation	45
1.2.3. Agents en cause	45
1.2.4. Facteurs favorisants.....	45
1.2.5. Prévention et prise en charge selon le grade.....	46
1.3. Rash maculo-papuleux eczématiforme	47
1.3.1. Définition, description et délai de survenue.....	47
1.3.2. Gradation	48
1.3.3. Agents en cause	48
1.3.4. Facteurs favorisants.....	49
1.3.5. Prévention et prise en charge selon le grade.....	49
1.4. Folliculite	50
1.4.1. Définition, description et délai de survenue.....	50
1.4.2. Gradation	52
1.4.3. Agents en cause	52
1.4.4. Facteurs favorisants.....	52
1.4.5. Prévention et prise en charge selon le grade.....	53
1.5. Photosensibilisation	54
1.5.1. Définition, description et délai de survenue.....	54
1.5.2. Gradation	55
1.5.3. Agents en cause	56
1.5.4. Facteurs favorisants.....	56

1.5.5.	Prévention et prise en charge selon le grade.....	57
2.	Toxicités des phanères	58
2.1.	Alopécie et modifications des cheveux	58
2.1.1.	Définition, description et délai de survenue.....	58
2.1.2.	Gradation	60
2.1.3.	Agents en cause	60
2.1.4.	Prévention et prise en charge	61
2.2.	Modifications des ongles.....	62
2.2.1.	Définition, description et délai de survenue.....	62
2.2.2.	Gradation	63
2.2.3.	Agents en cause	64
2.2.4.	Prévention et prise en charge	64
2.3.	Paronychie.....	65
2.3.1.	Définition, description et délai de survenue.....	65
2.3.2.	Gradation	66
2.3.3.	Agents en cause	66
2.3.4.	Facteurs favorisants.....	66
2.3.5.	Prévention et prise en charge selon le grade.....	67
2.4.	Onycholyse	67
2.4.1.	Définition, description et délai de survenue.....	67
2.4.2.	Gradation	68
2.4.3.	Agents en cause	69
2.4.4.	Prévention et prise en charge selon le stade.....	69
	Troisième partie	70
	La prise en charge dermocosmétique et esthétique en oncologie.....	70
1.	Les produits et soins dermocosmétiques	71
1.1.	Définitions et cadre réglementaire	71
1.2.	Un panel de produits disponibles	71
1.2.1.	Produits d'hygiène.....	72
1.2.2.	Produits d'hygiène pour le visage	73
1.2.3.	Produits d'hygiène et soins pour cheveux et cuir chevelu	73
1.2.4.	Soins hydratants et réparateurs.....	74
1.3.	Les aides esthétiques.....	75
1.3.1.	Les produits de maquillage.....	75
1.3.2.	Les accessoires de tête	77
2.	Réalisation d'une étude.....	81
2.1.	Objectifs de l'étude	81
2.2.	Matériels et méthodes	81

Conclusion	83
Annexes	85
Bibliographie.....	132

Liste des abréviations

A

ACTH : AdrenoCorticoTropin Hormone

ADN : Acide Desoxyribonucléique

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

ARN : Acide Ribonucléique

AVQ : Activité de la Vie Quotidienne

B

Bcl-2: *B-cell Lymphoma 2*

BTK : *Bruton's Tyrosine Kinase*

C

CDK : *Cyclin-Dependent Kinase*

CSP : Code de la Santé Publique

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTLA4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*

D

DCI : Dénomination Commune Internationale

E

EGFR : *Human Epidermal Growth Factor Receptor*

EPICES : Évaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examen de Santé

F

FSH : *Follicle Stimulating Hormone*

FGFR : *Fibroblast Growth Factor Receptor*

G

GnRH : *Gonadotrophin-Releasing Hormone*

H

HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*

I

ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

IDH : *Isocitrate Deshydrogenase*

INCa : Institut National du Cancer

IK : Inhibiteur de Kinases

J

JAK : *Janus Kinase*

L

LH : *Luteinizing Hormone*

LH-RH : *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

M

MEK : *Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase*

mTOR : *Mammalian Target Of Rapamycin*

O

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

ORL : *Oto-Rhino-Laryngologie*

P

PAPR: *Poly (ADP-ribose) Polymerase*

PD1: *Programmed cell Death Protein 1*

PDL1: *Programmed Death-Ligand 1*

PI3K : *Phosphoinositide 3-Kinase*

R

RIPH : *Recherche Impliquant la Personne Humaine*

RH : *Récepteur Hormonal*

S

SERD : *Selective Estrogen Receptor Degradar*

SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*

SMP : *Syndrome Main-Pied*

SMR : *Service Médical Rendu*

SPF : *Sun Protection Factor*

U

UV : *Ultra Violet*

V

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGFR: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de la cancérogenèse (5)	19
Figure 2 : Les caractéristiques fonctionnelles des cellules cancéreuses (d'après 8)	20
Figure 3 : Nouveaux cas de cancer en 2018 (9).....	21
Figure 4 : Nombre de décès en 2018 (9).....	22
Figure 5 : Nombre de cas de cancer en 2018 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 chez l'homme (9).....	22
Figure 6 : Nombre de cas de cancer en 2018 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 chez la femme (9).....	23
Figure 7 : Arsenal thérapeutique en oncologie	24
Figure 8 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques (12).....	26
Figure 9 : Structure et mécanisme d'action des alkylants (12)	27
Figure 10 : Comparaison des mécanismes d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes (11).....	30
Figure 11 : Les stratégies thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate (12)	31
Figure 12 : Les stratégies thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (12)	33
Figure 13 : Ciblage thérapeutique des caractéristiques du cancer (d'après 8)	36
Figure 14 : Xérose et fissures des doigts (24)	40
Figure 15 : Prise en charge de la xérose	42
Figure 16 : Syndrome main-pied des chimiothérapies (30).....	43
Figure 17 : Syndrome main-pied des thérapies ciblées (phase hyperkératosique) (31)	44
Figure 18 : Prise en charge du syndrome main-pied (34).....	46
Figure 19 : Rash maculo-papuleux (41)	47
Figure 20 : Prise en charge du rash.....	49
Figure 21 : Rash acnéiforme sous cétuximab (25)	50
Figure 22 : Urticaire (45).....	51
Figure 23 : Prise en charge de la folliculite (46)	53
Figure 24 : Photosensibilisation (49).....	54
Figure 25 : Lésions localisées du pied après photo-exposition (50).....	55
Figure 26 : Prise en charge de la photosensibilisation.....	57
Figure 27 : Alopecie en plaque (55)	58
Figure 28 : Perte des cils et sourcils	59
Figure 29 : Ligne de Beau (62).....	63
Figure 30 : Mélanonychies transversales et longitudinales (61)	63
Figure 31 : Paronychie et granulome pyogénique (63)	65
Figure 32 : Prise en charge des paronychies.....	67

Figure 33 : Onycholyse sous taxanes (62).....	68
Figure 34 : Prise en charge de l'onycholyse	69
Figure 35 : Conseil pour le maquillage des sourcils (58).....	76
Figure 36 : Comment porter le foulard ? (58).....	78
Figure 37 : Prise en charge des perruques (82).....	80

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux agents alkylants (11).....	27
Tableau 2 : Grades de toxicité de la xérose (23)	41
Tableau 3 : Grades de toxicité de l'érythrodyesthésie acrale (23)	45
Tableau 4 : Grades de toxicité de l'éruption maculo-papuleuse (23)	48
Tableau 5 : Grades de toxicité de la folliculite (23)	52
Tableau 6 : Grades de toxicité de la photosensibilité (23).....	55
Tableau 7 : Grades de toxicité de l'alopecie (23).....	60
Tableau 8 : Pouvoir alopeciant des molécules (60).....	60
Tableau 9 : Grades de toxicité des modifications unguéales (23)	63
Tableau 10 : Grades de toxicité des paronychies (23).....	66
Tableau 11 : Grades de toxicité de l'onycholyse (23).....	68

Liste des annexes

Annexe 1 : Agents mis en cause dans la xérose et le prurit.....	85
Annexe 2 : Agents mis en cause dans le syndrome main pied	87
Annexe 3 : Agents impliqués dans les éruptions cutanées	88
Annexe 4 : Agents impliqués dans les éruptions acnéiformes	91
Annexe 5 : Agents impliqués dans les réactions de photosensibilisation	92
Annexe 6 : Agents impliqués dans l'alopecie et la modification de la couleur des cheveux	93
Annexe 7 : Agents impliqués dans les modifications des ongles	95
Annexe 8 : Agents impliqués dans les paronychies	96
Annexe 9 : Agents impliqués dans les onycholyses	96
Annexe 10 : Protocole d'étude DERMOCOS	97
Annexe 11 : Note d'information et attestation de consentement	125

Introduction

Avec 382 000 nouveaux cas et 157 400 décès en France en 2018, le cancer représente la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. Il s'agit donc d'un enjeu majeur de santé publique (1).

Dans ce contexte, la recherche contre le cancer est un secteur en constante évolution. Les progrès thérapeutiques actuels permettent la mise au point de nombreux nouveaux traitements, comme les thérapies ciblées. La multitude de traitements aujourd'hui disponibles s'accompagne de l'évolution de l'incidence et du type d'effets indésirables liés à ces traitements et de la nécessité d'une prise en charge de cette iatrogénie en vue de limiter son impact sur la qualité de vie des patients traités.

La prise en charge du cancer est aujourd'hui inscrite dans une approche globale au sein de laquelle, les soins de support et soutiens complémentaires font partie intégrante du parcours de soin des patients. Ils permettent un accompagnement du patient dès le diagnostic de la maladie, pendant les traitements et dans l'après-cancer et ont pour objectif de diminuer les effets secondaires des traitements et les effets de la maladie afin d'assurer aux patients ainsi qu'à leurs proches, une meilleure qualité de vie (2,3).

Les soins dermocosmétiques et les aides socio-esthétiques occupent une place prépondérante dans les soins de support, en ayant pour vocation, la prise en charge de certains troubles cutanés et des phanères engendrés par les traitements anticancéreux. Ce type de manifestation, au-delà d'une composante esthétique a un fort impact sur la dimension psychique et donc sur l'acceptation de la maladie.

Ce travail aura donc pour objet ultime d'évaluer les connaissances et le niveau d'information des patients en matière de produits, de soins dermocosmétiques et d'aides esthétiques, ainsi que les capacités d'accès des patients à ces soins.

Pour ce faire, une première partie rappelle les généralités concernant le cancer ainsi que les différents traitements médicamenteux existants. La deuxième partie aborde les toxicités cutanées et des phanères. Une troisième partie clôturera l'exercice et présentera l'arsenal dermocosmétique et esthétique disponible pour limiter l'impact clinique et psychologique des toxicités puis présentera la mise en place d'une étude clinique visant les patients en cours de traitement.

Cet exercice s'appuie sur les données bibliographiques actuelles, listées en fin d'ouvrage, qui sont vouées à être complétées en fonction de l'évolution des connaissances.

Première partie

Le cancer et ses traitements

1. Généralités

1.1. Le processus de cancérisation

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer englobe un vaste groupe de maladies pouvant apparaître dans presque tous les organes ou tissus du corps, lorsque des cellules anormales se développent de manière incontrôlée et se répandent au-delà de leurs limites habituelles pour envahir des régions voisines du corps et/ou se propagent à d'autres organes (4).

Le développement d'un cancer se déroule en trois étapes majeures que sont l'initiation, la progression et l'invasion, comme le montre la figure 1.

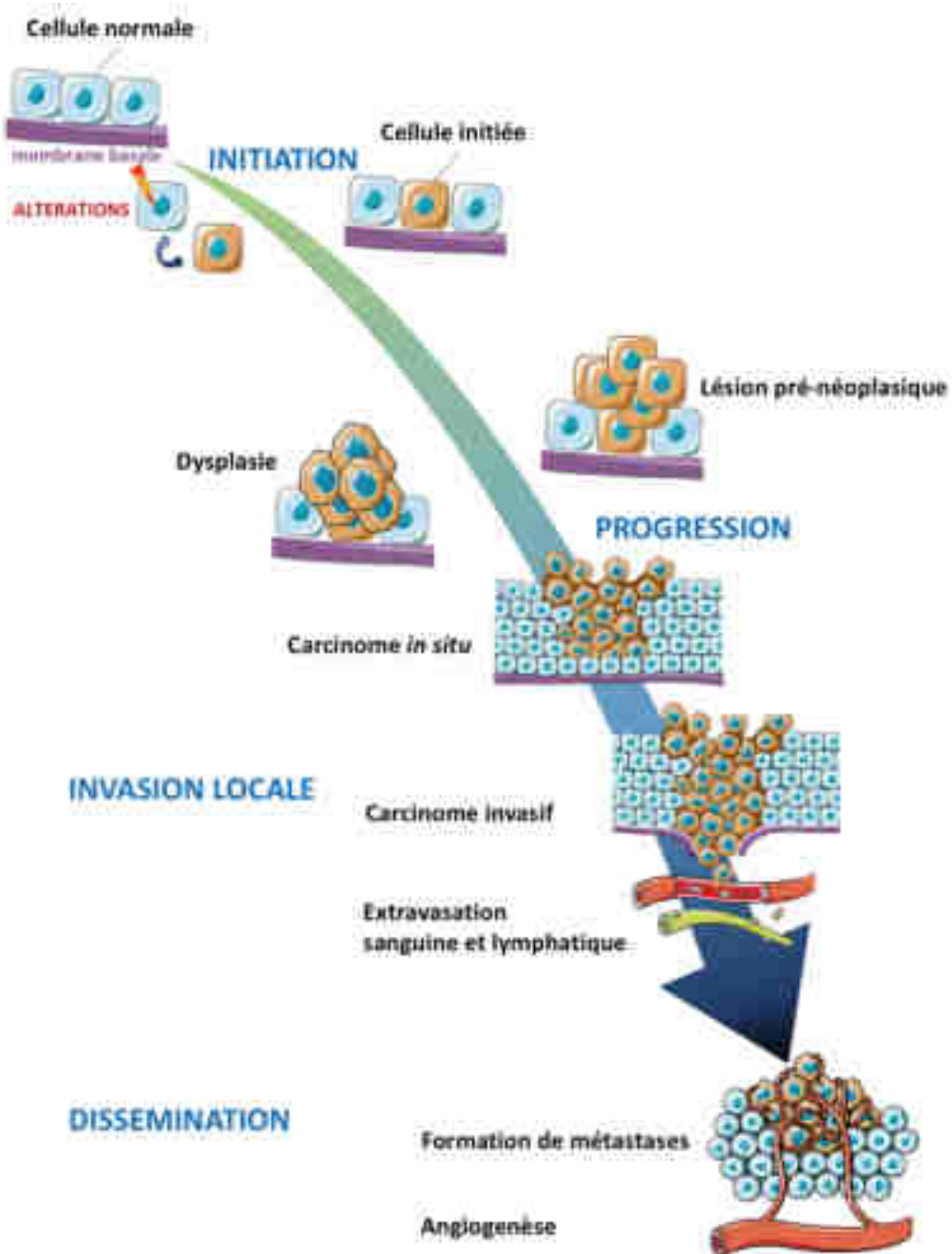


Figure 1 : Les étapes de la cancérogenèse (5)

Une lésion de l'ADN d'une cellule entraîne la transformation de celle-ci, c'est la première étape. S'ensuivent ensuite un développement et une prolifération de cette cellule formant ainsi un groupe de cellules transformées mais identiques au sein de ce groupe, qu'on appelle tumeur bénigne. Enfin, les cellules acquièrent les caractéristiques des cellules cancéreuses, elles se multiplient de façon anarchique et perdent en partie leur caractère différencié (6).

Une tumeur se définit, selon l'Institut National du Cancer (INCa), comme une grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales, on parle alors de tumeur bénigne comme évoqué précédemment ; ou anormales, on parle alors de tumeur maligne.

Les tumeurs bénignes se développent de façon localisées au sein d'un tissu sans altérer les tissus voisins. A l'inverse, les cellules cancéreuses composant les tumeurs malignes ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur primitive. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour former une autre tumeur. Cette nouvelle tumeur, dite de localisation secondaire est appelée métastase (7).

La cellule cancéreuse acquiert, au cours de sa prolifération incontrôlée, des caractéristiques qui lui permettent notamment d'échapper aux mécanismes de régulation qui assurent le développement harmonieux de notre organisme. Dix propriétés communes sont ainsi retrouvées pour caractériser les cellules cancéreuses et les différencier des cellules saines. Ces caractéristiques fonctionnelles sont présentées dans la figure 2 ci-dessous. Ces caractéristiques, bien qu'acquises dans un ordre variable, de façon simultanée ou progressive, sont présentes pour l'ensemble des cellules cancéreuses.

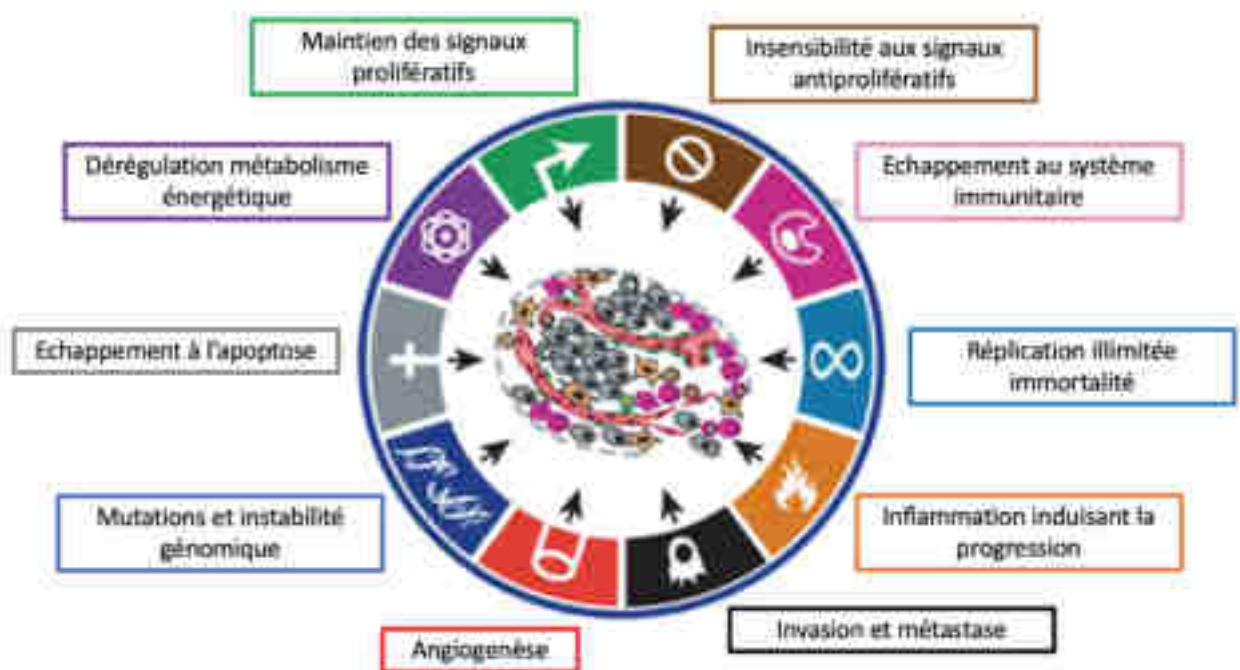


Figure 2 : Les caractéristiques fonctionnelles des cellules cancéreuses (d'après 8)

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Le cancer en France

L'incidence des cancers en France était en 2018, estimée à 382 000 nouveaux cas (Figure 3) : 204 600 chez les hommes (54%) et 177 400 chez les femmes (46%) (1).

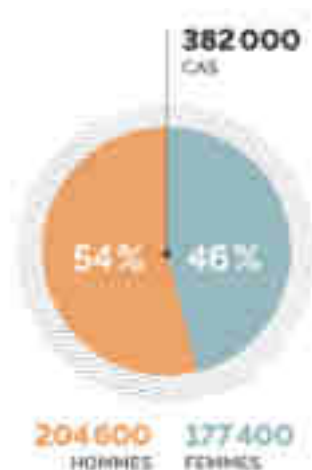


Figure 3 : Nouveaux cas de cancer en 2018 (9)

Malgré ce chiffre important, on observe en 2018 une baisse du nombre de nouveaux cas de cancer. En effet, on assiste à une baisse du taux d'incidence standardisé chez les hommes de $-1,4\%$ par an entre 2010 et 2018. Cette diminution s'explique en partie par une diminution artificielle du nombre de cancers de la prostate (moins de surdépistage). Chez la femme, le taux d'incidence standardisé tend à se stabiliser avec un ralentissement de la progression de $+0,7\%$ par an entre 2010 et 2018 (10).

En France, l'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans chez les hommes et 67 ans chez les femmes.

La mortalité par cancer (Figure 4) était estimée en 2018 à 157 400 décès avec 89 600 décès chez les hommes, soit une baisse de $2,0\%$ par an entre 2010 et 2018, et 67 800 décès chez les femmes avec cette fois une baisse de seulement $0,7\%$ par an entre 2010 et 2018 (10).

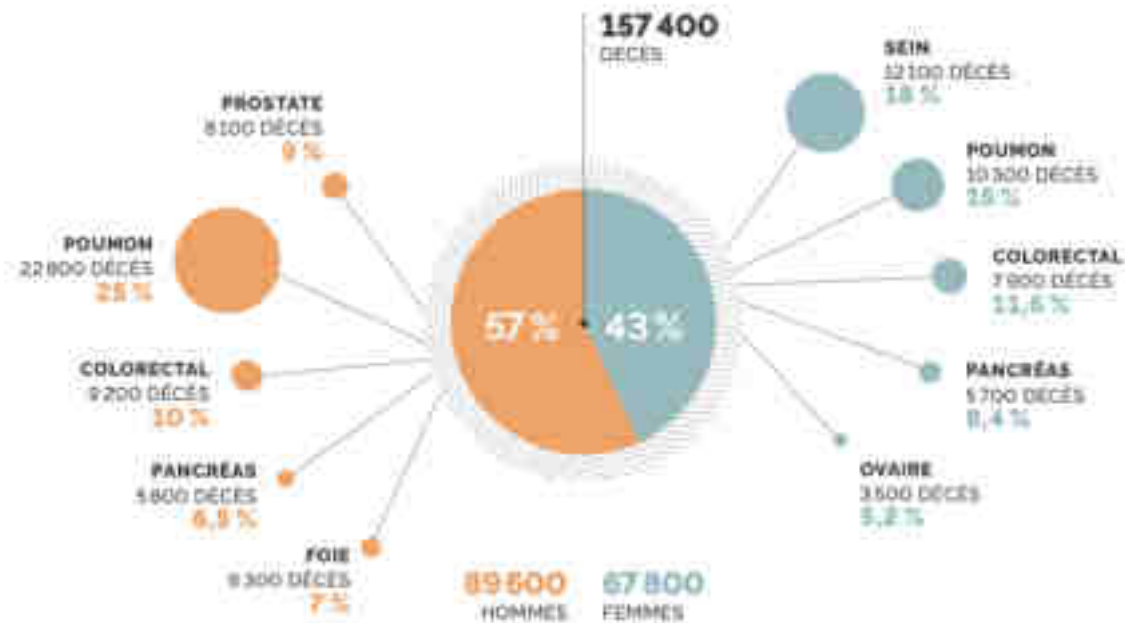


Figure 4 : Nombre de décès en 2018 (9)

L'âge médian au moment du décès est de 73 ans chez les hommes et 75 ans chez les femmes avec un taux de survie qui varie selon la localisation du cancer. Certains cancers comme le cancer du sein ou de la prostate sont en effet jugés de bon pronostic, tandis que le cancer du poumon ou du pancréas sont des cancers dits de mauvais pronostics.

1.2.2. Les cancers chez les hommes

Le cancer est aujourd'hui chez les hommes, la première cause de décès en France, suivi des décès par maladies de l'appareil circulatoire puis respiratoire.

Les trois cancers les plus fréquents sont les cancers de la prostate, du poumon ainsi que du côlon-rectum. Le cancer du poumon est toujours le plus meurtrier devant les deux autres (Figure 4 et 5).

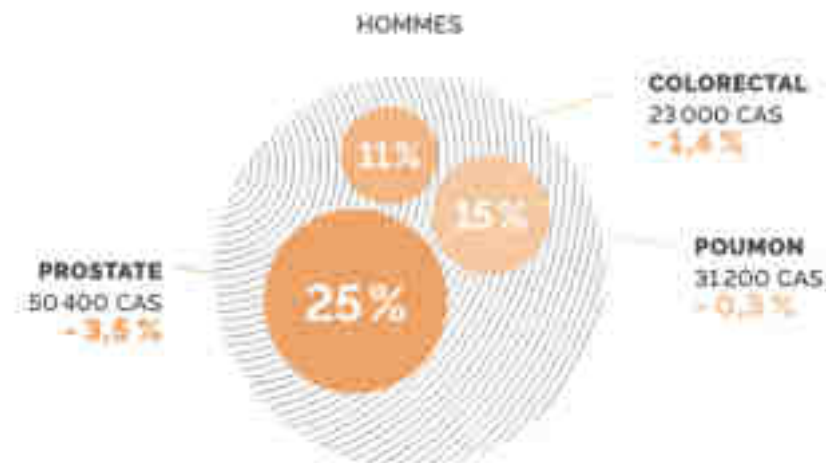


Figure 5 : Nombre de cas de cancer en 2018 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 chez l'homme (9)

1.2.3. Les cancers chez les femmes

Le cancer est chez la femme, la deuxième cause de décès en France derrière les décès par maladies cardiovasculaires et devant les décès par maladies de l'appareil respiratoire (Figure 6).

Les trois cancers les plus fréquents chez la femme sont le cancer du sein, du côlon-rectum et du poumon (Figure 6). Le cancer du sein est le plus meurtrier (Figure 4).

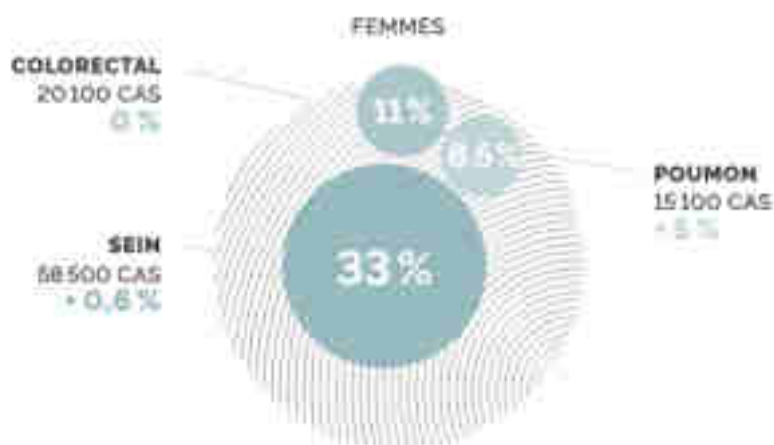


Figure 6 : Nombre de cas de cancer en 2018 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2018 chez la femme (9)

La prévalence totale des cancers se définit comme le nombre de personnes en vie ayant eu au cours de leur vie un diagnostic de cancer. Elle était en 2017, pour la France métropolitaine estimée à 3,8 millions. Ce chiffre est en hausse, ce qui s'explique par l'augmentation du nombre de nouveaux cas, associé à une amélioration de la survie globale (9).

Face à ces chiffres, une certitude demeure, les perspectives de guérison et de survie à long terme évoluent favorablement en France notamment grâce aux progrès thérapeutiques.

2. Les traitements du cancer et leurs conséquences sur la peau et les phanères

Au cours des dernières années, la prise en charge des cancers a connu un bond en avant. Les traitements conventionnels comme la chirurgie, la radiothérapie ou encore la chimiothérapie ont été améliorés et complétés par de nouveaux types de traitements. Les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont les illustrations des avancées majeures en matière de prise en charge en oncologie.

La figure 7 ci-dessous illustre l'ensemble de l'arsenal thérapeutique aujourd'hui disponible.



Figure 7 : Arsenal thérapeutique en oncologie

L'exposé suivant s'intéressera uniquement aux traitements médicamenteux du cancer. En effet, l'enquête présentée en partie III, visant à étudier les connaissances des patients interrogés sur les effets indésirables potentiels des traitements et l'intérêt des produits et soins dermocosmétiques sera réalisée dans le service d'oncologie, à l'hôpital de jour de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), où sont administrés certains de ces traitements. Elle ne concerne donc pas la prise en charge par chirurgie ou radiothérapie.

2.1. Les chimiothérapies cytotoxiques

2.1.1. Définition

Dès la fin des années 1940, les premiers anti-cancéreux, de type cytotoxique, sont utilisés. Leur nom définit leur mécanisme d'action. Ce sont des molécules toxiques pour les cellules, qui vont empêcher leur bon fonctionnement, notamment leur renouvellement, entraînant ainsi la mort des cellules tumorales. Leur cible est le plus souvent l'ADN et leur impact est plus marqué sur les cellules à prolifération rapide (11).

Cependant, les médicaments cytotoxiques empêchent également la croissance et la division des cellules saines de l'organisme qui seront donc elles aussi endommagées par le traitement qui vise les cellules cancéreuses.

Ces molécules manquent de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses. Elles sont qualifiées de molécules à marge thérapeutique quasiment nulle. Cette caractéristique explique leur grande toxicité et donc les effets indésirables multiples et parfois sévères décrits pour cette classe thérapeutique.

2.1.2. Mécanisme d'action et principales molécules

Il existe une importante richesse de substances cytotoxiques, classées en fonction de leur mécanisme d'action. On retrouve quatre grands groupes de molécules agissant à différents niveaux du cycle cellulaire qui sont repris dans la figure 8 ci-dessous.

Les anti-métabolites agissent en amont de la synthèse d'ADN, les inhibiteurs de topoisomérases et les agents alkylants agissent directement sur l'ADN tandis que les poisons du fuseau agissent eux en aval de la synthèse d'ADN. Le but commun de ces quatre classes de cytotoxiques est le même : inhiber la prolifération cellulaire et conduire ainsi la cellule à la mort.

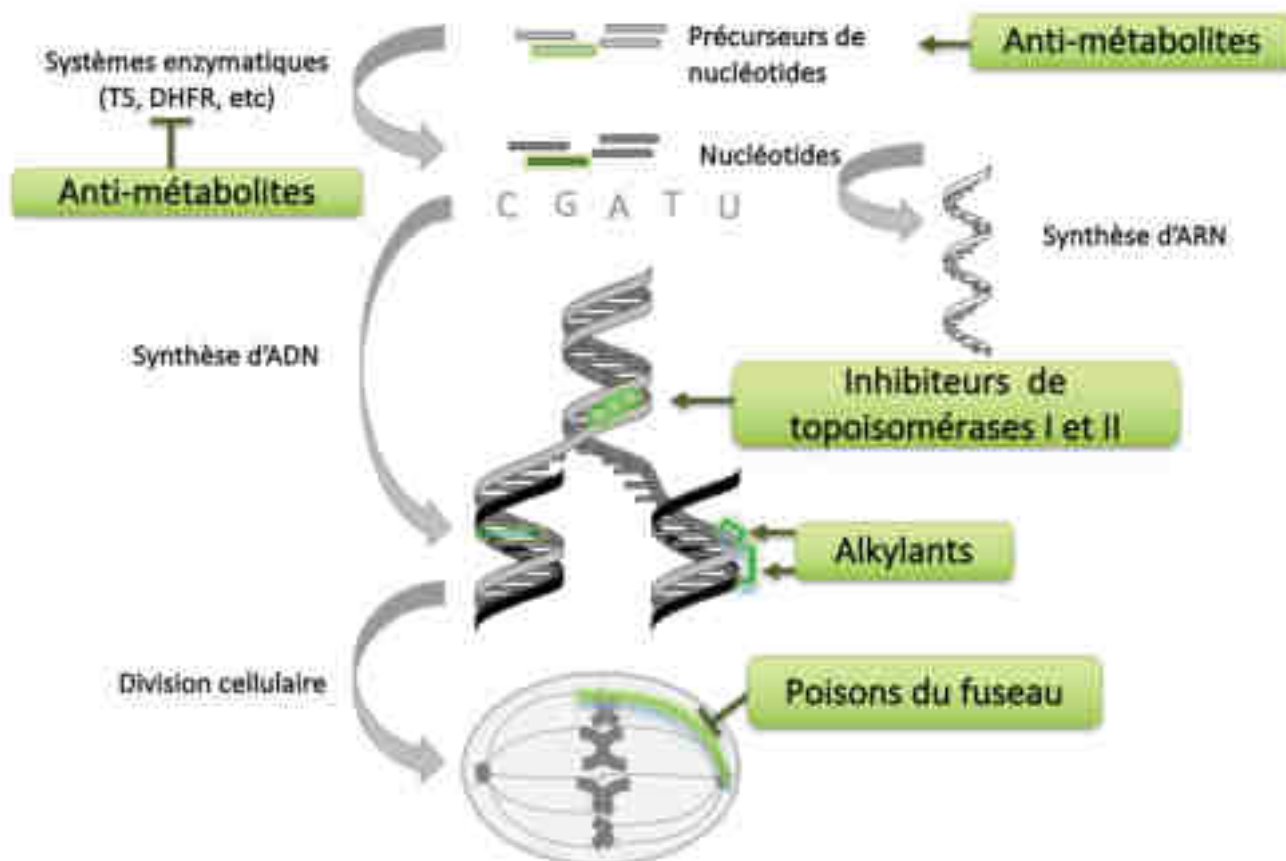


Figure 8 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques (12)

2.1.2.1. Les agents alkylants

Les alkylants n'agissent pas sur une phase précise du cycle cellulaire mais peuvent intervenir à n'importe quel moment du cycle cellulaire. Ils sont très puissants et agissent sur l'ADN de toutes les cellules. Cytotoxiques pour les cellules tumorales mais aussi pour les cellules saines, ils sont également mutagènes pour les cellules saines.

Leur mécanisme d'action repose sur l'introduction de groupements alkyles sur des sites nucléophiles, eux-mêmes donneur d'électrons, présents sur l'ADN mais aussi sur des protéines (Figure 9). Lorsqu'une seule alkylation a lieu sur un brin de l'ADN, on parle d'adduit monofonctionnel mais il est également possible de faire des bi-alkylations (sur les deux brins de l'ADN), formant ainsi des adduits bifonctionnels intra brins ou inter-brins. Le degré d'alkylation de l'ADN est corrélé à la cytotoxicité.

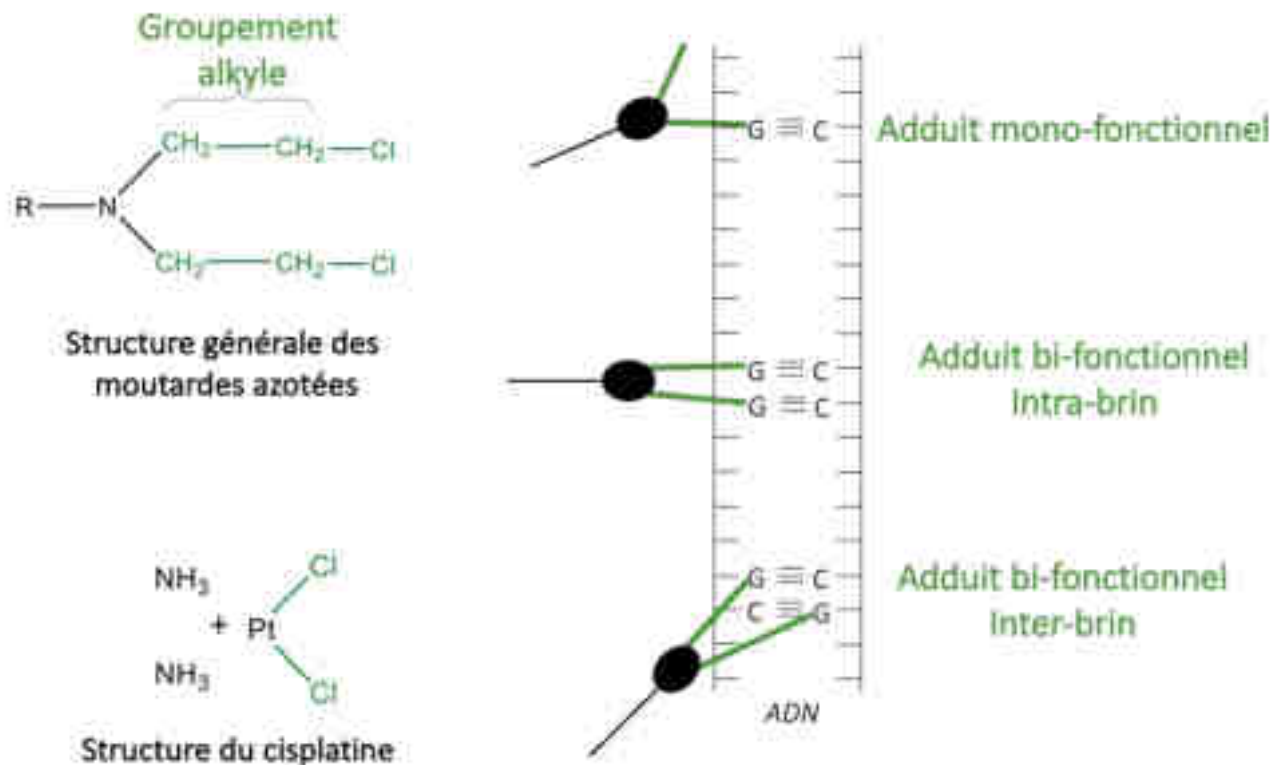


Figure 9 : Structure et mécanisme d'action des alkylants (12)

L'introduction de ces groupements, par formation de liaisons covalentes, conduit à une inhibition de la réplication de l'ADN. Il en résulte des mutations, délétions ou des cassures dans la chaîne d'ADN ce qui aboutit finalement à la mort cellulaire par apoptose.

Cette classe thérapeutique comprend plusieurs familles chimiques répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous. Les moutardes azotées et les sels de platine font partie des molécules les plus employées dans les protocoles de chimiothérapies.

Tableau 1 : Principaux agents alkylants (11)

Famille chimique	DCI
Moutardes azotées	Cyclophosphamide Ifosfamide Melphalan Chlorambucil
Alkylsulfonates	Busulfan
Nitroso-urées	Carmustine Estramustine Fotémustine Streptozocine

	Lomustine
	Bendamustine
Ethylène-imines	Thiotepa
	Altretamine
Triazene	Dacarbazine
	Procarbazine
	Temozolomide
Sels de platine	Cisplatine
	Carboplatine
	Oxaliplatine
Autres	Pipobroman
	Mitomycine C

2.1.2.2. Les anti-métabolites

Également qualifiés de faux substrats, ils inhibent la synthèse des acides nucléiques de l'ADN, étape clé et nécessaire à la multiplication cellulaire. Ou incorporent dans l'ADN ou l'ARN, des nucléotides modifiés ce qui entraîne l'interruption de leurs synthèses respectives. Ils sont ainsi plus actifs sur la phase S du cycle cellulaire.

Il existe trois grandes familles d'anti-métabolites que sont les analogues de l'acide folique, les analogues pyrimidiques et les analogues puriques.

Les analogues de l'acide folique sont le méthotrexate, le pemetrexed et le raltitrexed. Ils ont dans leur structure, une ressemblance avec la structure de l'acide folique, qui leur permet une reconnaissance par les enzymes du cycle des folates.

Le 5-fluorouracile, la capécitabine, la cytarabine, la gemcitabine, la trifluridine et la 5-azacitidine sont eux des analogues pyrimidiques. Ils inhibent donc la synthèse des nucléotides pyrimidiques en interagissant avec les enzymes du métabolisme des pyrimidines.

Les analogues des bases puriques ressemblent à la guanine ou à l'adénine. Ils interfèrent ainsi avec la conversion de l'acide inosinique en adénine et guanine, ayant pour conséquence, une inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN. On retrouve dans cette famille la fludarabine, la cladribine, la pentostatine, la clofarabine et la nelarabine qui sont des analogues de l'adénine. La 6-thioguanine est comme son nom l'indique, un analogue de la guanine et pour finir, la 6-mercaptopurine est-elle, un analogue de l'hypoxanthine.

2.1.2.3. Les inhibiteurs des topoisomérases

Également connus sous le terme d'antibiotiques cytotoxiques pour certains, ce sont des molécules très anciennes, découvertes dans les années 40 et décrites comme anticancéreux avant d'en identifier leurs cibles : les topoisomérases. Leur rôle est de contrôler la torsion et l'enroulement de l'ADN lors de la réplication ou de la transcription de l'ADN. Elles se fixent sur un brin de l'ADN dans le cas de la topoisomérase I ou sur les deux brins de l'ADN pour la topoisomérase II.

Les inhibiteurs des topoisomérases empêchent la religation des brins après coupure et entraînent donc la rupture définitive des brins d'ADN. On distingue les inhibiteurs de la topoisomérase I et II.

La doxorubicine, molécule de référence largement utilisée aujourd'hui, ainsi que l'épirubicine sont des inhibiteurs de topoisomérase II appartenant au groupe des anthracyclines. L'étoposide, présent dans la spécialité ETOPOPHOS® est également un inhibiteur de topoisomérase II. Parmi les inhibiteurs des topoisomérases I, on retrouve le topotecan et l'irinotécan, dérivés semi-synthétiques de la camptothécine.

2.1.2.4. Les poisons du fuseau mitotique

Leur mécanisme d'action repose sur une désorganisation des chromosomes au moment de la mitose, conduisant la cellule à l'apoptose. Après liaison à la tubuline, ils interfèrent sur la formation du fuseau mitotique.

On distingue différents types de poisons en fonction de leur site de liaison sur la protéine et donc des conséquences diverses sur les microtubules (Figure 10) :

- La vinblastine, la vincristine, la vindésine ainsi que la vinorelbine sont des vinca-alcaloïdes. Leur mécanisme d'action repose sur une inhibition de la polymérisation des microtubules, bloquant ainsi la division de la cellule en mitose.
- Les taxanes comme le paclitaxel, le cabazitaxel et le docetaxel sont eux, des agents inhibant la dépolymérisation mais stimulant la polymérisation des microtubules. Ceci amène à la stabilisation du fuseau mitotique. La cellule est alors figée dans un état qui la conduira à l'apoptose.
- L'éribuline est également un poison du fuseau. Dérivé d'une éponge marine, l'halichondrine B, elle inhibe la croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement ; en piégeant la tubuline dans des agrégats non productifs.

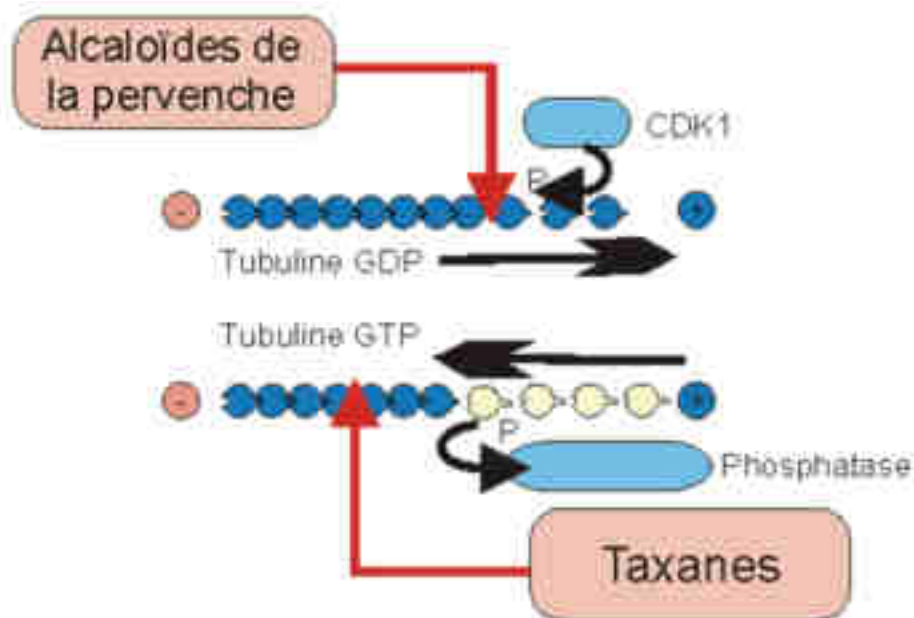


Figure 10 : Comparaison des mécanismes d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes (11)

2.1.3. Principaux effets indésirables dermatologiques

Les effets indésirables dermatologiques sont parfois difficilement incriminables à une molécule isolée dans l'apparition de l'effet indésirable, car les protocoles de chimiothérapie sont souvent une association de plusieurs molécules.

Les différentes lésions dermatologiques ainsi que leur gravité et l'implication des molécules cytotoxiques seront reprises et développées en partie II de cet exposé.

2.2. Hormonothérapie

2.2.1. Définition

La première molécule importante découverte dans cette classe d'anticancéreux est le tamoxifène, en 1959. L'hormonothérapie est utilisée pour traiter les cancers hormono-dépendants, c'est-à-dire, caractérisés par une surexpression ou une suractivation d'un récepteur hormonal et dont la croissance dépend des hormones sexuelles notamment.

Les hormones sexuelles comme les œstrogènes, la progestérone ou les androgènes sont produits naturellement dans l'organisme et soutiennent la fonction et la croissance de certains organes comme les seins, les ovaires, l'endomètre ou encore la prostate.

Sur ces organes, se trouvent des récepteurs spécifiques, qui dans les cancers dits hormono-dépendants, permettent la survie et la prolifération des cellules cancéreuses. Ces récepteurs spécifiques sont ainsi une cible de traitement afin de limiter la croissance des cellules cancéreuses.

La très grande majorité des cancers de la prostate sont hormonodépendants. Pour le cancer du sein, cela concerne 60 à 70% des cancers (13).

2.2.2. Mécanisme d'action et principales molécules

Trois grandes stratégies thérapeutiques existent en hormonothérapie. La première vise à stimuler le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, on parle alors de castration chimique ou de suppression ovarienne ou androgénique. L'hormonothérapie suppressive consiste elle en l'inhibition de la synthèse d'une hormone par inhibition d'une enzyme clé dans cette synthèse. Pour finir, certaines molécules empêchent l'hormone d'activer son récepteur hormonal, on parle alors d'antagonisme.

2.2.2.1. L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

La figure 11 ci-dessous reprend les stratégies thérapeutiques utilisées dans le cas du cancer de la prostate hormonodépendant.

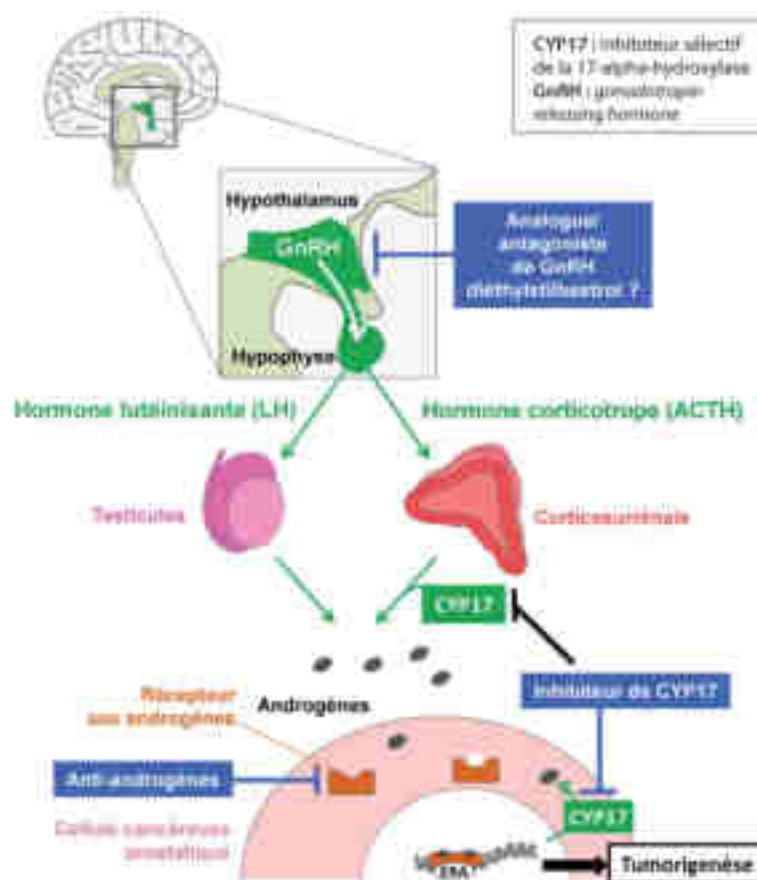


Figure 11 : Les stratégies thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate (12)

2.2.2.1.1. Les analogues de la LH-RH/GnRH

L'administration de ces analogues a pour but, la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique par hyperstimulation du rétrocontrôle négatif. En effet, ils vont stimuler les sécrétions des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Cette stimulation prolongée a pour conséquence, après une hypersécrétion temporaire, l'inhibition de la sécrétion de LH et de FSH et donc l'effondrement de la production d'œstrogènes ou de testostérone.

La goséréline, la leuproréline et la triptoréline sont des analogues de la LH-RH.

2.2.2.1.2. Les antagonistes de la GnRH

Une seule molécule agit selon ce mécanisme, c'est le dégarélix dans la spécialité Firmagon®. Antagoniste sélectif réversible et compétitif des récepteurs GnRH de l'hypophyse, il permet une inhibition rapide de la sécrétion de LH et par conséquent, de la sécrétion de testostérone.

2.2.2.1.3. Les anti-androgènes

Ils se divisent en deux groupes. Les anti-androgènes non stéroïdiens, des antagonistes purs, parmi lesquels on distingue les molécules de première et de seconde génération.

Le bicalutamide et le nilutamide sont des anti-androgènes de première génération, inhibiteurs compétitifs. En se liant aux récepteurs aux androgènes sans activer l'expression génique, ces molécules inhibent la liaison des androgènes à ces mêmes récepteurs au niveau des cellules cibles.

L'enzalutamide ainsi que l'apalutamide et le darolutamide font eux partie des antagonistes de nouvelle génération, plus puissants, qui possèdent en plus une action inhibitrice de la voie de signalisation du récepteur aux androgènes activé, malgré un taux d'androgènes circulant très faible (situation de résistance à la castration).

L'acétate de cyprotérone dans la spécialité Androcur®, est un progestatif de synthèse, antigonadotrope, antiandrogénique, et anti-estrogénique. Il fait partie des anti-androgènes antagonistes compétitifs stéroïdiens, aujourd'hui très peu utilisé (14).

2.2.2.1.4. Les inhibiteurs de la 17-alpha-hydroxylase

Anticancéreux de nouvelle génération, généralement utilisé après échec des thérapies de première intention dans les cancers avancés, l'abidatérone, une pro-drogue, inhibiteur de la 17-alpha-hydroxylase empêchent la formation de testostérone à partir de ses précurseurs. On parle d'hormonothérapie suppressive (15).

2.2.2.2. L'hormonothérapie dans le cancer du sein

La figure 12 ci-dessous reprend les stratégies thérapeutiques utilisées dans le cas du cancer du sein hormonodépendant.

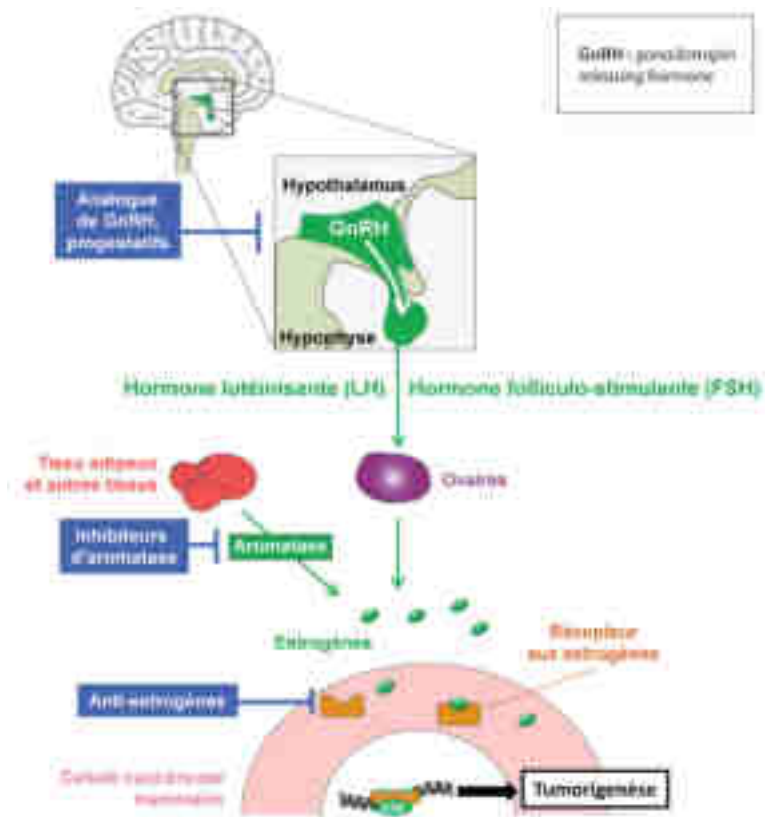


Figure 12 : Les stratégies thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (12)

2.2.2.2.1. Les analogues de la LH-RH/GnRH

Le mécanisme est le même que celui décrit précédemment dans le cadre du cancer de la prostate. Les agonistes de la LH-RH, hormone de libération de la lutéinostimuline, agissent par hyperstimulation de l'hypophyse visant à inhiber la libération de LH et de FSH, hormones stimulant les ovaires.

La leuproréline et la goséréline sont utilisées dans le traitement du cancer du sein, et plus spécifiquement dans le cas d'une tumeur hormonodépendante chez la femme pré-ménopausée.

2.2.2.2.2. Les progestatifs

Administrés à forte dose, les progestatifs inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique, entraînant une inhibition de la sécrétion d'œstrogènes, de cortisol et d'androgènes. L'acétate de médroxyprogestérone est indiqué dans le traitement des cancers du sein, en cas d'inefficacité des thérapies de première intention, et dans le cancer de l'endomètre. Alors que l'acétate de mégésterol est lui, indiqué dans le traitement palliatif des cancers du sein métastatique (15) (16). Ces molécules à SMR faible ne sont utilisées aujourd'hui que de manière exceptionnelle.

2.2.2.2.3. Les anti-aromatases

L'aromatase est une enzyme présente dans différents tissus. Chez la femme ménopausée, la principale source d'œstrogènes provient de l'aromatase des androgènes périphériques. Les glandes surrénales produisent les précurseurs hormonaux, transformés notamment dans le tissu adipeux ou la glande mammaire grâce à l'aromatase.

Les inhibiteurs de l'aromatase agissent donc en inhibant la synthèse des œstrogènes. Il en existe deux types, les inhibiteurs stéroïdiens comme l'exemestane et les non stéroïdiens comme l'anastrozole ou le létrozole. Ils sont indiqués uniquement dans les cancers du sein chez la femme ménopausée ou en association avec des analogues de la GnRH chez la femme pré-ménopausée (15).

2.2.2.2.4. Les anti-œstrogènes

Les anti-œstrogènes empêchent l'activation par l'œstradiol de ses récepteurs à la surface des cellules cancéreuses, bloquant ainsi leurs effets de stimulation sur ces cellules (17).

Il existe deux types d'anti-œstrogènes. Les SERM, *Selective Estrogen Receptor Modulators*, qui comme leur nom l'indique, agissent en modulant les récepteurs hormonaux. Ils sont capables de se fixer sur les récepteurs des œstrogènes et possèdent à la fois des propriétés agonistes et antagonistes des œstrogènes selon le tissu. Par exemple, sur le sein, le tamoxifène, chef de file de ce groupe est utilisé pour ses propriétés antiœstrogéniques. Sur l'os, à l'inverse, il va mimer l'effet des œstrogènes. C'est pour cela que le raloxifène, un autre SERM, est utilisé lui en prévention et en traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (18).

Le fulvestrant, quant à lui, dégrade les récepteurs hormonaux aux œstrogènes, empêchant ainsi ces derniers d'exercer leurs actions sur ces récepteurs quel que soit le tissu. Il fait partie des SERD, *Selective Estrogen Receptor Degrader*. L'élacestrant, premier SERD administré par voie orale est disponible en accès dérogatoire depuis avril 2023.

2.2.3. Principaux effets indésirables dermatologiques

Que ce soit dans le cadre du cancer du sein ou de la prostate, les hormonothérapies sont des traitements plus souvent de longue durée. Les effets indésirables de façon générale et donc les effets indésirables dermatologiques sont peu sévères avec cette classe d'anticancéreux. Le problème majeur est un défaut d'observance au vu de la durée des traitements, induisant de ce fait une perte de chance pour les patients. Cependant, l'apparition de manifestations cutanées classiques et souvent bénignes, comme le rash cutané ou la xérose, sont tout de même à surveiller afin d'éviter une aggravation et éventuellement la survenue d'autres réactions cutanées impactant la qualité de vie au long cours.

2.3. Les thérapies ciblées

2.3.1. Définition

De découverte plus récente que les chimiothérapies cytotoxiques, les thérapies ciblées sont utilisées en thérapeutique depuis la fin des années 1990. Leur utilisation s'inscrit dans le cadre d'une médecine dite « de précision » et vient compléter l'arsenal thérapeutique existant.

Développée afin de proposer une alternative plus sélective et donc moins nocive que les cytotoxiques, cette classe d'anticancéreux se base sur une connaissance plus précise des caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient. On estime qu'aujourd'hui, un médicament anticancéreux sur trois appartient à la classe des thérapies ciblées (19).

Le traitement par thérapie ciblée est souvent précédé d'un diagnostic incluant des tests visant à identifier les altérations moléculaires portées par la tumeur et permettant ainsi de proposer le traitement le plus adapté aux marqueurs tumoraux.

2.3.2. Mode d'action et principales classes de molécules

Les thérapies ciblées vont être classées en fonction de leurs effets respectifs sur une ou plusieurs caractéristiques, acquises par les cellules cancéreuses au cours de leurs transformations et qui les distinguent des cellules saines. En effet, elles se basent sur l'inhibition de ces caractéristiques ce qui nuira à la croissance et à la progression de la tumeur.

La figure 13 ci-dessous reprend les différentes caractéristiques moléculaires et cellulaires des tumeurs malignes (cf. 1.1. Le processus de cancérisation), dont le ciblage a conduit à la mise au point de thérapies ciblées.

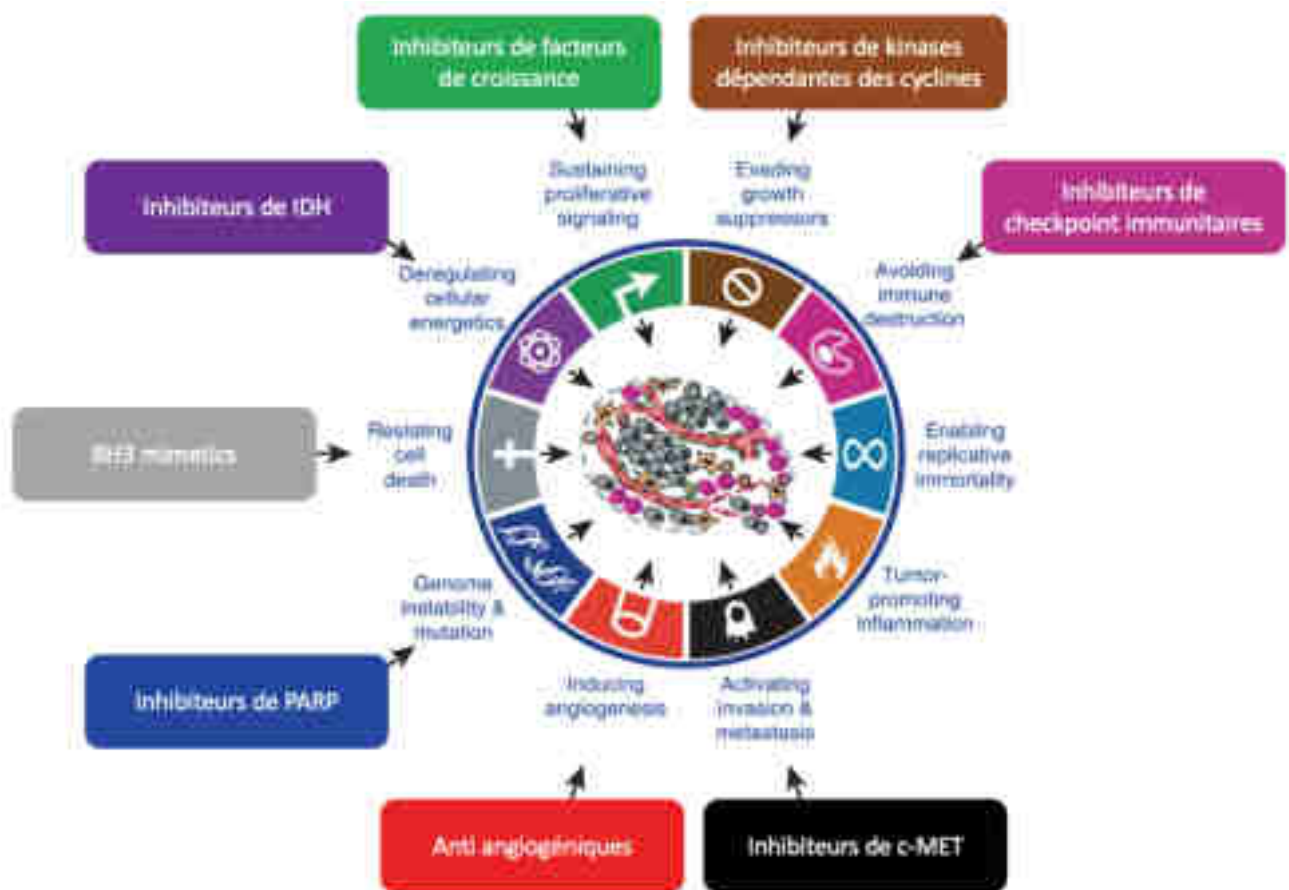


Figure 13 : Ciblage thérapeutique des caractéristiques du cancer (d'après 8)

De façon générale, les thérapies ciblées se distinguent selon deux modes de classification : le type de molécule d'une part et la cible d'autre part (20).

Concernant le type de molécule, les anticorps monoclonaux dont le nom de dénomination commune internationale (DCI) contient le suffixe « mab » pour *monoclonal antibody* sont des macromolécules ayant une forte spécificité pour leur cible thérapeutique et dont la toxicité est limitée à l'effet sur la cible thérapeutique ce qui permet de limiter les effets indésirables *off-target* liés au traitement.

En parallèle, on retrouve des agents d'origine chimique, dont la DCI contient le plus souvent le suffixe « ib », petites molécules inhibitrices permettant d'atteindre des cibles intracellulaires, le plus souvent des enzymes, mais ayant l'inconvénient d'être parfois moins sélectives et donc plus toxiques que les « mab ».

Enfin, la cible permet de regrouper les thérapies ciblées en plusieurs classes :

- Les inhibiteurs des récepteurs de facteur de croissance (Exemple : anti-EGFR, anti-HER2, anti-FGFR, etc.)
- Les inhibiteurs de la translocation du signal et des seconds messagers (Exemple : inhibiteurs de RAS, RAF, MEK, PI3K, mTOR, BTK, JAK, etc.)
- Les inhibiteurs du cycle cellulaire (Exemple : inhibiteurs de CDK4/6)

- Les activateurs de l'apoptose (Exemple : inhibiteur de Bcl-2)
- Les inhibiteurs de la réparation de l'ADN (Exemple : inhibiteur de PARP)
- Agents ciblant l'homéostasie protéique (Exemple : inhibiteur du protéasome, IMiDs)
- Les modulateurs du métabolisme (Exemple : anti-IDH)
- Les agents reconnaissant des antigènes de surface des cellules cancéreuses (Exemple : anti-CD20, anti CD38)
- Les inhibiteurs de l'angiogenèse (Exemple : anti-VEGF et anti-VEGFR / inhibiteurs de multikinases)
- Les activateurs du système immunitaire (Exemple : anti-PD1/PDL-1, anti-CTLA4)

2.3.3. Principaux effets indésirables dermatologiques

Bien que plus sélectives et donc moins toxiques, les thérapies ciblées restent tout de même associées à de nombreux effets indésirables dont les manifestations dermatologiques sont parmi les plus fréquemment observées.

Les types de manifestations sont relativement similaires à celles observées avec les anticancéreux cytotoxiques. Les inhibiteurs du récepteur HER et les inhibiteurs multikinases sont des classes fréquemment incriminées dans les effets indésirables cutanés, leur toxicité pouvant être sévère. Ils sont en effet responsables de rash acnéiforme, de folliculite, de xérose sévère, de paronychie ou de syndrome main-pieds.

De manière générale, les thérapies ciblées peuvent être à l'origine de tout type de toxicités dermatologiques : folliculite, xérose, rash acnéiforme, paronychies, hémorragies sous-unguéales, modification des cheveux, syndrome main-pieds, photosensibilisation qui seront développées ultérieurement en partie II de cet exposé.

Deuxième partie

Les effets indésirables cutanés des traitements anti-cancéreux

Dans la seconde partie de cet exposé, les toxicités dermatologiques des médicaments anticancéreux seront traitées. Seules celles apparaissant très fréquemment ou fréquemment lors de traitements par les médicaments anticancéreux évoqués précédemment seront abordées. Ainsi, les effets indésirables graves et plus rares tels que les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson ou d'autres effets indésirables ne pouvant être prévenus ou soulagés par les produits dermocosmétiques ou aides esthétiques ne seront pas abordés ici.

Chaque toxicité sera décrite selon un plan commun. Dans un premier temps, une partie définition, description et délai de survenue de la toxicité, ensuite la gradation de celle-ci, les agents mis en cause avec quand les résumés des caractéristiques des produits le mentionnent, la fréquence, les facteurs favorisant la survenue de la toxicité et pour finir, les moyens de prévention quand celle-ci est possible et la prise en charge en fonction du grade.

La classification CTCAE pour Common Terminology Criteria for Adverse Events (21) est une terminologie descriptive des événements indésirables accompagnée d'une échelle de gradation. Le grade fait référence à la gravité de l'événement indésirable. Il est compris entre 1 et 5 avec des descriptions cliniques uniques de la gravité de chaque événement indésirable en fonction de la ligne directrice générale :

- **Grade 1** : Léger : asymptomatique ou symptômes légers, observations cliniques ou diagnostiques, intervention non indiquée
- **Grade 2** : Modéré : limite les activités de la vie quotidienne, intervention minimale, locale ou intervention non invasive indiquée
- **Grade 3** : Grave ou médicalement significatif mais ne mettant pas immédiatement la vie en danger. Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée, invalidité, limitation des soins personnels
- **Grade 4** : Conséquences mettant la vie en danger, intervention urgente indiquée
- **Grade 5** : Décès lié à l'événement indésirable.

Cette classification est néanmoins peu adaptée en pratique quotidienne pour les toxicités cutanées. Un outil d'utilisation plus facile et permettant d'identifier et de grader les toxicités cutanées des traitements anticancéreux et ainsi aboutir à une harmonisation de leur cotation a été créé, le guide TOXICAN.

Celui-ci se base sur la version 5.0 de la classification CTCAE. Ces deux outils seront donc utilisés pour la description des toxicités dermatologiques et des phanères tout au long de la partie 2 de l'exposé (22).

1. Toxicités cutanées

1.1. Xérose et prurit

1.1.1. Définition, description et délai de survenue

La xérose se définit comme une sécheresse excessive de la peau. Celle-ci peut alors prendre un aspect d'écaille, lié à la desquamation de l'épiderme. Elle est souvent accompagnée d'une inflammation cutanée, eczématiforme et d'un prurit plus ou moins intense. C'est un effet secondaire inconfortable à cause des tiraillements engendrés, voire douloureux, et pouvant se compliquer de fissures cutanées hyperalgiques (Figure 14). Portes d'entrée de surinfections, elles impactent le confort du patient et altèrent sa qualité de vie en le limitant dans ses activités de la vie quotidienne comme la préhension ou encore la marche. Les fissures sont le reflet d'une sécheresse cutanée importante et plus étendue (23).



Figure 14 : Xérose et fissures des doigts (24)

L'ensemble de la peau peut être atteint. Les muqueuses le sont plus rarement. Lorsqu'elles sont touchées, cela concerne principalement les muqueuses vaginale, orale et nasale, provoquant ainsi ulcérations et d'épistaxis, entraînant une gêne fonctionnelle importante. La xérose prédomine souvent sur les membres ou le tronc.

Les fissures sont préférentiellement localisées sur la pulpe des doigts et en région talonnière (25).

Seule la xérose induite par les anti-EGFR a été véritablement caractérisée. Elle apparaît dans ce cas quatre à six semaines après l'instauration du traitement. Elle survient généralement après l'apparition d'un rash cutané (26).

Les fissures ne deviennent symptomatiques qu'après plusieurs semaines de traitement et une fois installées peuvent persister tout au long du traitement.

1.1.2. Gradation

Tableau 2 : Grades de toxicité de la xérose (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Sécheresse cutanée	< 10% de la surface corporelle, sans érythème ou prurit	10 – 30% de la surface corporelle avec un érythème ou un prurit, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	> 30% de la surface corporelle avec un érythème ou un prurit, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

1.1.3. Agents en cause

Cette toxicité est bien caractérisée pour les anti-EGFR (dont les anti-HER2) mais a aussi été fréquemment décrite pour les autres thérapies ciblées, quelles que soient les molécules. Elle est décrite également pour certains anticancéreux cytotoxiques où un prurit est très fréquent et pour certaines hormonothérapies.

L'annexe 1 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

1.1.4. Facteurs favorisants

La xérose est plus fréquente et plus sévère chez les patients âgés chez qui une altération physiologique du processus de kératinisation, une atrophie épidermique et une baisse de production du sébum est déjà présente.

1.1.5. Prévention et prise en charge en fonction du grade

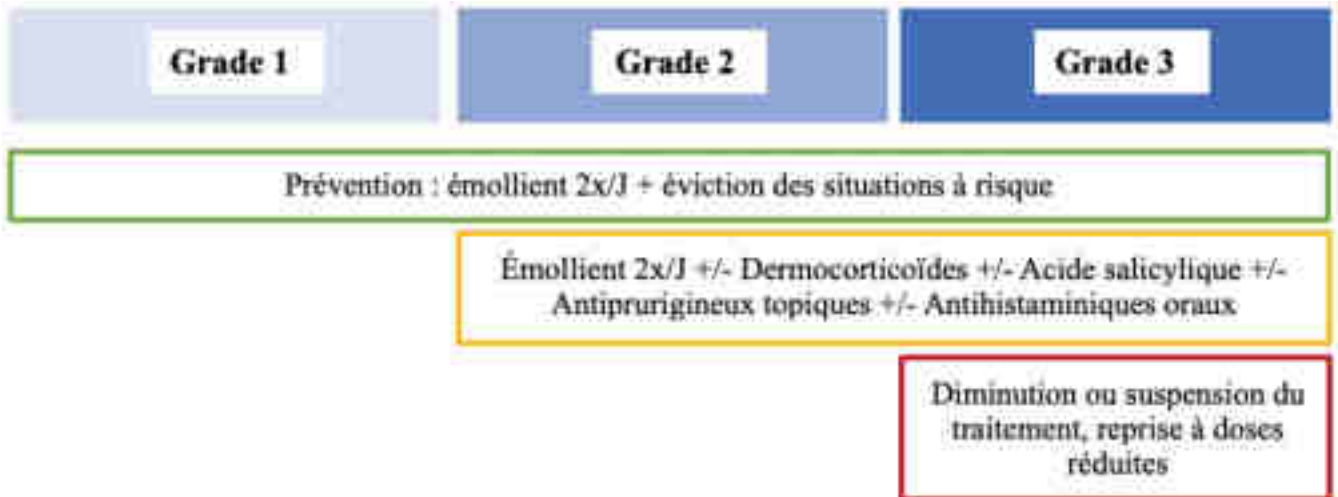


Figure 15 : Prise en charge de la xérose

Il est dans un premier temps, nécessaire pour le patient d'éviter certaines situations favorisant le dessèchement de l'épiderme comme les pièces surchauffées et sèches en hiver et les pièces avec un climatiseur puissant en été. Il est conseillé de ne pas dépasser une durée de 10 minutes pour les bains ou les douches et de les espacer au maximum. En effet, une hygiène trop fréquente détériore la barrière épidermique et altère le film hydrolipidique. Le séchage après la toilette se fera par tamponnement et non par frottement avec une serviette de toilette. Les produits utilisés doivent être adaptés et non agressifs, sans savon ni parfum et avec un pH autour de 5,5. Les produits d'hygiène type syndet sont donc préférés et le rinçage se fera à l'eau tiède. Les produits topiques agressifs ou astringents comme les antiseptiques ou l'alcool sont à proscrire.

Quel que soit le grade, le traitement de la xérose repose sur l'application pluriquotidienne d'émollient gras relipidant, permettant de maintenir la teneur en eau de la peau en limitant sa perte. Les produits composés du minimum d'ingrédients, sans parfums et sans alcool sont à privilégier car assurent une meilleure tolérance locale. La posologie idéale est de deux fois par jour mais la compliance pouvant être difficile sur le long terme, une application unique mais rigoureusement faite peut être préférable. L'application se fait rapidement après la douche ou le bain. Différentes formes galéniques existent (crème, lait, baume) et le choix est à la convenance du patient. Le Dexeryl®, une crème émolliente et hydratante à base de glycérol, de vaseline et de paraffine liquide est pris en charge par l'Assurance Maladie sur prescription médicale (28).

Des actifs kératolytiques peu agressifs comme l'urée à un taux inférieur à 15% peuvent parfois être indiqués en cas d'hyperkératose associée. Si une inflammation cutanée de type eczéma accompagne la xérose, les dermocorticoïdes d'activité moyenne à forte peuvent être utilisés pendant une courte période.

En cas de fissures, la prise en charge est nécessaire dès leur apparition afin de limiter leur impact fonctionnel potentiel. Cependant, en l'absence de consensus, elle varie en fonction de l'équipe de soins. Elle passe notamment par l'application d'émollients à volonté en milieu occlusif ou d'une crème réparatrice et protectrice de type Avène® Cicalfact+ ou La Roche Posay® Cicaplast Baume B5. Des formulations magistrales à base de propylène glycol (50%), d'acide salicylique à 10% ou d'urée (30 à 50%) peuvent être proposées. Des pansements hydrocolloïdes peuvent être parfois utilisés comme l'application de dermocorticoïdes d'activité forte à très forte. Toutefois, le traitement le plus efficace semble être le cyanoacrylate liquide notamment sur les fissures douloureuses (29).

En cas de prurit associé, des dermocorticoïdes topiques d'activité modérée, des antiprurigineux topiques ou des antihistaminiques oraux peuvent être recommandés.

1.2. Érythrodyesthésie acrale

1.2.1. Définition, description et délai de survenue

Également connue sous le nom de syndrome main-pied (SMP) ou encore érythrodyesthésie palmo-plantaire (EPP), l'érythrodyesthésie acrale est un effet indésirable initialement décrit dans les années 1970 avec les chimiothérapies. On l'observe également avec les nouvelles thérapies ciblées mais avec des manifestations cliniques différentes.

Avec une chimiothérapie, les lésions apparaissent dans les premiers cycles de traitement. Elles sont relativement diffuses avec un érythème inflammatoire étendu, associé ou non à un œdème. Des zones de desquamation (Figure 16) sont souvent observées, accompagnées parfois d'hyperkératose ou de décollement bulleux.



Figure 16 : Syndrome main-pied des chimiothérapies (30)

Le syndrome main-pied des thérapies ciblées débute très rapidement après le début des traitements. Les lésions apparaissent le plus souvent dans le premier mois de traitement. La phase initiale apparaît en premier et dure moins de 7 jours. Elle est suivie de la phase d'état hyperkératosique de 7 à 15 jours puis de la phase tardive, au-delà de 15 jours, qui correspond au renouvellement épidermique sous-jacent (31). Les lésions sont généralement réversibles un mois après l'arrêt du traitement.

Contrairement aux chimiothérapies, les lésions sont plus localisées au niveau des zones de pressions et de frottements tels que les paumes de main, plantes de pieds ou encore les talons avec les thérapies ciblées. Une hyperkératose (Figure 17) douloureuse est très caractéristique sur ces zones d'appuis.



Figure 17 : Syndrome main-pied des thérapies ciblées (phase hyperkératosique) (31)

Que ce soit pour les chimiothérapies ou les thérapies ciblées, les lésions sont toujours bilatérales, concernant les deux mains ou les deux pieds mais pas toujours symétriques (les mains et les pieds ne sont pas forcément atteints en même temps).

Les lésions observées dans le syndrome main-pied sont liées à la fragilisation par les traitements des petits vaisseaux sanguins présents au niveau de la peau des pieds et des mains. Il en résulte une réaction inflammatoire à l'origine des symptômes décrits.

Les lésions, si elles évoluent, peuvent être à l'origine de douleurs importantes se traduisant par une réduction des activités possibles et donc une altération de la qualité de vie du patient pendant son traitement. De ce fait, elles doivent être prévenues au maximum et prises en charge dès leur apparition.

1.2.2. Gradation

L'ampleur de l'effet indésirable dépend évidemment du patient mais également de la posologie du traitement anticancéreux administré.

Tableau 3 : Grades de toxicité de l'érythrodyesthésie acrale (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Erythro- dyesthésie acrale	Modifications légères de la peau ou dermatite légère	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignements, œdème ou hyperkératose) avec douleurs interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modification cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignements, œdème ou hyperkératose) avec douleurs interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

1.2.3. Agents en cause

Dans le cas des chimiothérapies cytotoxiques, le syndrome main-pied se manifeste fréquemment chez les patients traités par 5-fluorouracile, par doxorubicine liposomale pégylée, par capécitabine ou encore par trabectédine. D'autres chimiothérapies telles que l'oxaliplatine ou l'éribuline peuvent également être mises en cause mais sont moins fréquemment décrites (32).

Pour les thérapies ciblées, ce sont presque exclusivement les molécules à activité antiangiogénique (anti-VEGF et PDGF) ou les molécules inhibitrices de RAF qui sont à l'origine d'un syndrome main-pied (33).

L'annexe 2 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

1.2.4. Facteurs favorisants

Les zones hyperkératosiques préexistantes vont favoriser l'installation d'un syndrome main-pied tandis que la xérose favorise la desquamation cutanée.

1.2.5. Prévention et prise en charge selon le grade

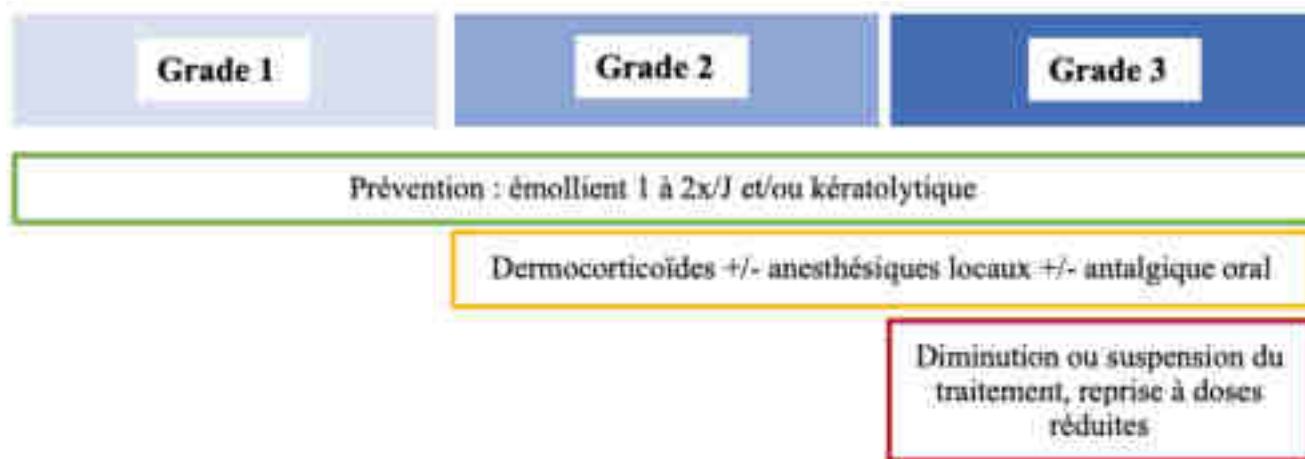


Figure 18 : Prise en charge du syndrome main-pied (34)

Il est dans un premier temps indispensable de mesurer l'impact du syndrome main-pied sur la qualité de vie du patient. La prise en charge sera adaptée à cette évaluation initiale.

L'éducation du patient est primordiale. Il devra, à l'initiation du traitement, être éduqué à la reconnaissance des symptômes ainsi qu'aux mesures à prendre afin de limiter les traumatismes sur les mains et les pieds qui peuvent être quotidiens.

Le port de chaussures adaptées est primordial, éventuellement accompagné de semelles orthopédiques permettant de limiter les points de pressions. Le port de gants en coton pour la réalisation des activités de type jardinage ou en latex pour la vaisselle est recommandé.

Un nettoyage quotidien avec un pain surgras ou une huile lavante relipidante permet de nettoyer, purifier et relipider la peau. Cependant, les bains prolongés et trop chauds sont à éviter. Les soins de manucure et pédicure permettent d'ôter les callosités, potentielles zones critiques de développement des lésions, afin de limiter les inflammations secondaires localisées sur ces zones. Ils sont à réaliser de préférence en dehors des poussées inflammatoires et douloureuses.

Dans tous les cas, l'application quotidienne d'un traitement émollient de fond est nécessaire en insistant au niveau des plis permet de réduire le risque de développement des lésions.

En cas d'hyperkératose préexistante, un traitement kératolytique topique avec de l'urée de 10 à 30% ou de l'acide salicylique pourra être conseillé (30). En cas d'inflammation, un traitement topique par dermocorticoïdes d'action forte sera proposé, parfois sous pansement occlusif. Les lésions pouvant être très douloureuses, des anesthésiques locaux peuvent être appliqués (lidocaïne en patch).

Un protocole d'aromathérapie a été établi par une équipe luxembourgeoise. Il viserait à compléter et ainsi aider à la prise en charge du syndrome main pied (35). Il consiste en l'application trois à quatre fois par jours, en massage doux, d'un mélange de trois huiles essentielles diluées dans un mélange d'huiles végétales de germe de blé et de calophylle.

Dans les huiles essentielles, on retrouve l'huile essentielle de Lavande aspic, pour ses propriétés anti-infectieuse, antalgique et cicatrisante (36). L'huile essentielle de Ciste, régénérante, hémostatique et cicatrisante (37). Et pour finir, l'huile essentielle de Bois de rose, connue pour être régénérante pour la peau (38).

1.3. Rash maculo-papuleux eczématiforme

1.3.1. Définition, description et délai de survenue

Dans la catégorie des rashes, différents termes peuvent être retrouvés. Tout d'abord, le rash se définit comme l'apparition soudaine et passagère de plaques ou de boutons rouges sur la peau. On différencie le rash maculo-papuleux comme il sera présenté ici et le rash acnéiforme, développé ultérieurement. Une éruption cutanée se définit comme un changement de la couleur ou de la texture de la peau qui se manifeste sous forme de poussée de plaques ou de taches rouges.

La dermatite (ou eczéma) est une inflammation des couches superficielles de la peau caractérisée par un prurit, des cloques, un érythème et un œdème. L'érythème peut donc également rentrer dans cette catégorie de lésions car il se définit comme une rougeur plus ou moins intense et diffuse due à la dilatation des vaisseaux superficiels de la peau (39).

De façon générale, ces lésions se caractérisent par la présence de macules, zones de peau plates et décolorées et de papules, où la peau sera cette fois surélevée mais sans contenu liquidien. Ces éruptions sont qualifiées de morbilliformes, c'est-à-dire, un ensemble de boutons rouges arrondis, plus ou moins nombreux et pouvant se réunir en plaques (Figure 19). Des symptômes tels que sécheresse, desquamation de la peau ou encore prurit sont souvent associés (40).



Figure 19 : Rash maculo-papuleux (41)

Le tronc est touché le plus souvent en premier avant que le rash se propage de façon centrifuge à la racine des membres et aux extrémités (41).

Le rash maculo-papuleux apparaît généralement entre 5 et 21 jours après l'introduction du traitement. L'évolution est favorable sans séquelles en une à deux semaines à l'arrêt du traitement en cause mais une desquamation est souvent associée (41).

1.3.2. Gradation

Tableau 4 : Grades de toxicité de l'éruption maculo-papuleuse (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Éruption maculo-papuleuse	Macules/papules couvrant < 10% de la surface corporelle ; avec ou sans symptômes associés (prurit, brûlures, raideur, ...)	10 – 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (prurit, brûlure, raideur, ...), interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	> 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (prurit, brûlure, raideur, ...), interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

1.3.3. Agents en cause

Le rash est une des réactions cutanées les plus couramment causées par les thérapies ciblées. Il est retrouvé avec presque toutes les classes de façon très fréquente. Les immunothérapies (toutes classes confondues) sont également fréquemment incriminées dans ce type de lésions (42).

Dans le cas des chimiothérapies cytotoxiques, les rashes et éruptions cutanées sont également très fréquents notamment avec les agents chimiothérapeutiques tels que le paclitaxel, la bléomycine, la doxorubicine (ainsi que sa forme liposomale pégylée), la gemcitabine, le pémétréxed ou encore la procarbazine (24).

Cependant, de nombreux médicaments non-anticancéreux comme les antibiotiques, les antipsychotiques et les anticonvulsivants peuvent également conduire à ce type de lésions. Une analyse médicamenteuse minutieuse est nécessaire afin d'incriminer l'agent responsable.

L'annexe 3 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule. Ainsi, les termes employés pour décrire les lésions sont ceux retrouvés dans ceux-ci (27).

1.3.4. Facteurs favorisants

L'aggravation d'une dermatite atopique préexistante peut être à l'origine de ces éruptions eczématiformes (43).

1.3.5. Prévention et prise en charge selon le grade

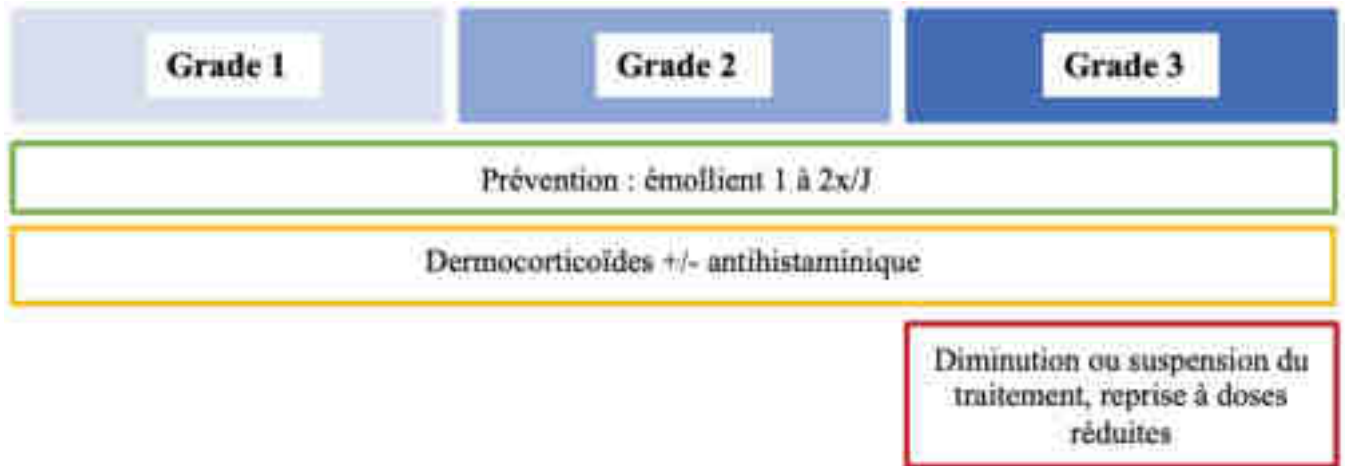


Figure 20 : Prise en charge du rash

Les mesures de prévention reposent toujours sur l'utilisation d'un traitement émollient avec une application biquotidienne. Comme souvent dans les atteintes cutanées, les douches ou bains trop longs (supérieurs à 10 minutes) avec une eau très chaude sont à éviter. Les gants de toilettes, éponge ou fleur de douche sont à proscrire car irritants pour la peau. Le séchage après la toilette se fera par tamponnement et non par frottement avec une serviette de toilette. Les topiques irritants, asséchants, occlusifs ou comédogènes sont également à proscrire. Un produit d'hygiène et de soin adapté comme par exemple un pain surgras sera préféré.

La prise en charge repose essentiellement en l'application de dermocorticoïdes, traitement anti-inflammatoire topique. La prise d'antihistaminiques (type loratadine ou hydroxyzine) est souvent associée pour prendre en charge les démangeaisons qui sont fréquentes (24). En cas d'un premier épisode de rash et après reprise du traitement, une prémédication par antihistaminiques et/ou corticoïdes permet de reprendre le traitement même après la survenue d'une toxicité importante (43).

Dans les cas de lésions très étendues, l'interruption de l'administration de la molécule incriminée sera nécessaire car c'est le moyen le plus efficace de stopper le rash.

1.4. Folliculite

Également appelée rash acnéiforme, éruption acnéiforme, éruption papulo-pustuleuse ou dermatite acnéiforme, cette atteinte cutanée n'a pas de lien avec l'acné vulgaire.

1.4.1. Définition, description et délai de survenue

Les lésions sont assez caractéristiques car elles associent des lésions inflammatoires de types papules, pustules ou plus rarement nodules, centrées sur les follicules pileux (Figure 21). Un fond érythémateux est toujours présent. Il n'y a pas présence de germes, comédons ou de kystes, caractéristiques de l'acné vulgaire. Les lésions primaires peuvent évoluer en plaques érythémateuses confluentes accompagnées de pustules et de croûtes hémorragiques pouvant se compliquer en escarres avec ulcérations. Des télangiectasies avec hyperpigmentations sont parfois observées principalement sur le visage et les oreilles donnant lieu à une apparence de rosacée ou de pyodermite faciale. Cette éruption cutanée est souvent associée à d'autres effets secondaires tels que la xérose cutanée, la modification de l'aspect des poils ou des cheveux, des fissures des doigts ou des talons ou encore une paronychie (42).



Figure 21 : Rash acnéiforme sous cétuximab (25)

La folliculite atteint préférentiellement les zones séborrhéiques centofaciales comme le front, le sillon nasolabial ou encore le menton, mais également la face antérieure du thorax. La nuque, la région rétroauriculaire, le dos, les épaules ou le cuir chevelu sont des localisations possibles de cette atteinte. L'abdomen ainsi que les membres sont rarement touchés tandis que les paumes et les plantes sont toujours respectées (25).

L'apparition des lésions est généralement précoce, dans les premiers mois de traitement et parfois dès les premiers jours. L'intensité est maximale autour de la sixième semaine avant une amélioration, généralement secondaire à la mise en place des traitements. Une évolution favorable est souvent constatée après quelques semaines ou mois (44).

Toxidermie pouvant avoir un retentissement significatif sur la qualité de vie des patients, la prise en charge doit être la plus précoce possible. Il est dans un premier temps primordial de rassurer le patient et son entourage sur le caractère non-contagieux des lésions.

L'urticaire, éruption se manifestant par des plaques rouges en relief avec un centre blanchâtre et souvent associées à des démangeaisons, peut également rentrer dans cette catégorie de lésions car celles-ci sont fréquemment surélevées (Figure 22) et prurigineuses. Leur prise en charge est semblable à l'exception du recours aux antibiotiques.



Figure 22 : Urticaire (45)

1.4.2. Gradation

L'intensité de l'atteinte est liée au mécanisme d'action de l'anti-cancéreux, elle est dose-dépendante et est corrélée à l'imprégnation des cellules.

Tableau 5 : Grades de toxicité de la folliculite (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Rash acnéiforme	Papules et/ou pustules couvrant < 10% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée	Papules et/ou pustules couvrant 10-30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée : impact avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Papules et/ou pustules couvrant >30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée : impact avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associée à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV : mise en jeu du pronostic vital	Décès

1.4.3. Agents en cause

C'est une atteinte cutanée fréquemment observée chez les patients traités par thérapie ciblée. Plus particulièrement avec les thérapies ciblées inhibitrices du récepteur de l'EGF ou de MEK.

Certaines hormonothérapies comme le tomérfène ou certains agents cytotoxiques peuvent également en être à l'origine.

L'annexe 4 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

1.4.4. Facteurs favorisants

L'exposition aux rayonnements ultra-violetts favoriserait la survenue d'une folliculite. En effet, les réactions sont souvent plus fréquentes aux endroits exposés (26).

1.4.5. Prévention et prise en charge selon le grade

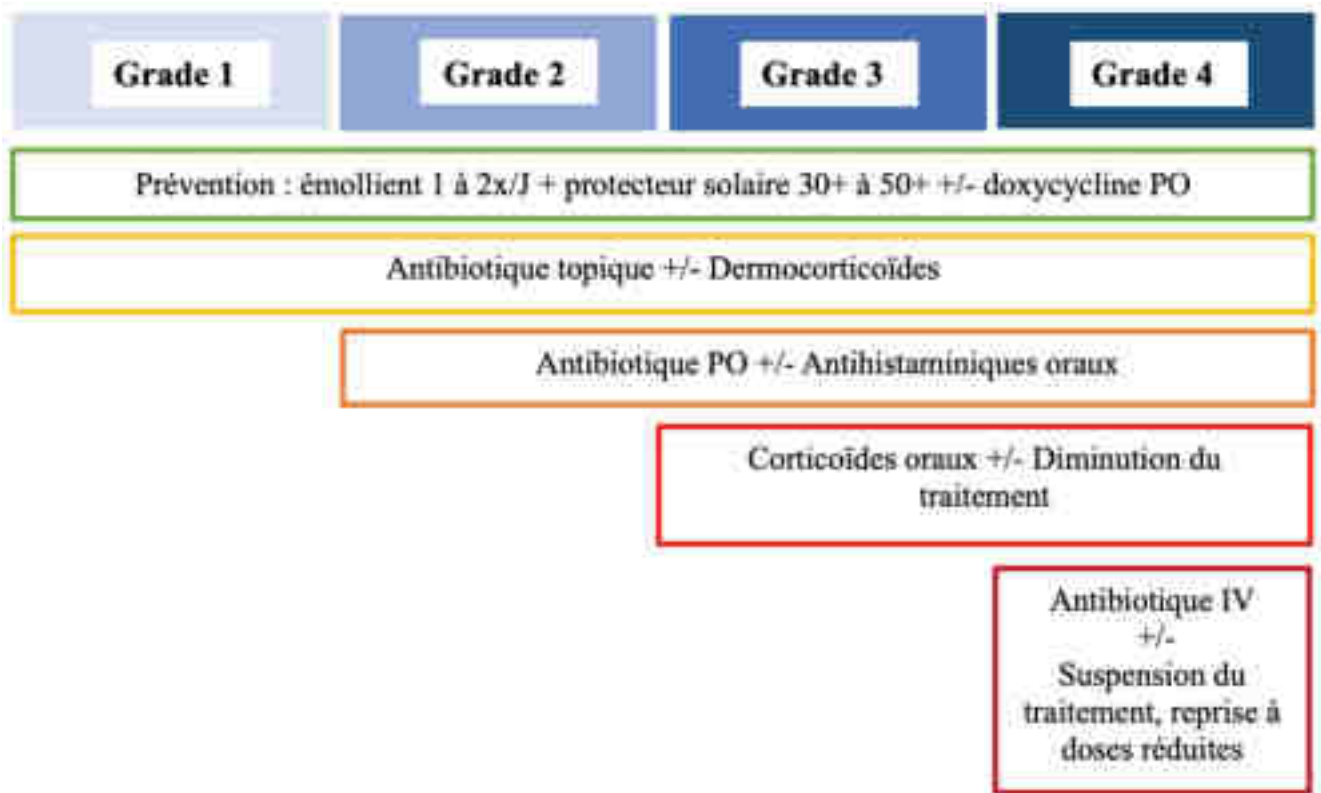


Figure 23 : Prise en charge de la folliculite (46)

Il est dans un premier temps primordial de rappeler au patient certains conseils simples de prévention. Comme dans les autres lésions décrites jusque-là, l'application quotidienne d'un émollient est recommandée ainsi que l'utilisation de produits d'hygiène doux, sans savons ou parfums. Favorisant le développement des lésions, l'exposition prolongée aux rayonnements ultra-violetts est à éviter et quand ce n'est pas possible, un protecteur solaire d'indice élevé (30+ à 50+) doit être appliqué sur toutes les zones découvertes.

Dans le cas des atteintes mineures (grade 1), le traitement repose sur ces mêmes principes de prévention. L'usage d'émollients à raison de deux applications par jour, précédées par une toilette avec une huile lavante ou un pain surgras ainsi qu'un gel nettoyant assainissant (type Avène® Cicalfate+) suffit en effet à soulager les lésions peu étendues. Il ne faut jamais toucher les boutons car en plus de laisser des potentielles cicatrices, cela peut favoriser la survenue d'une infection.

Pour les stades plus évolués présentant des lésions plus étendues, un traitement par antibiotique oral est souvent indiqué en complément. La doxycycline, une tétracycline, est la molécule de référence dans cette indication à raison de 100 mg par jour. Ce même antibiotique est parfois utilisé dès l'initiation des traitements en prévention (29).

En cas de surinfection, un antibiotique local (métronidazole, clindamycine ou érythromycine) peut être efficace tant par son action antibactérienne qu'anti-inflammatoire. Des antihistaminiques, pour soulager les démangeaisons éventuellement associées ou encore des dermocorticoïdes à activité faible ou modérée peuvent également être prescrits (44). En raison d'une absence de lésions rétentionnelles, tout traitement à activité kératolytique (rétinoïdes oraux ou topiques) qui seraient trop irritants et asséchants est à proscrire.

Une adaptation des doses de traitement anticancéreux est parfois nécessaire en fonction de l'importance des lésions ou de l'impact de celles-ci sur la vie du patient.

1.5. Photosensibilisation

1.5.1. Définition, description et délai de survenue

La photosensibilisation est une réaction locale, anormale et disproportionnée de la peau suite à une exposition aux rayonnements UV naturels (47). Il existe deux types de photosensibilité, la phototoxicité et la photoallergie (réaction allergique médicamenteuse). Dans le cas des traitements anticancéreux, c'est la phototoxicité qui est majoritairement décrite. Les molécules en cause, présentes dans la peau du patient en quantité suffisante, absorbent les rayons lumineux. Après activation par le rayonnement lumineux, la substance réagit directement ou indirectement avec les tissus environnants, pouvant produire des lésions. C'est une réaction inflammatoire, non immunologique pouvant aller, selon la dose, de l'érythème léger, classiquement appelé coup de soleil (Figure 24) et décrit par les patients comme une sensation de chaleur lors d'une exposition, à la brûlure de second degré (Figure 25) avec possibles lésions bulleuses et/ou décollement cutané dans les atteintes plus sévères. Une hyperpigmentation post-inflammatoire résiduelle est parfois observée (48).



Figure 24 : Photosensibilisation (49)



Figure 25 : Lésions localisées du pied après photo-exposition (50)

Ce sont les régions découvertes du corps (les mains, les pieds ou le visage) et photo-exposées qui seront touchées par les lésions.

Une photosensibilité apparaît assez rapidement après l'exposition aux rayonnements UV, parfois en quelques minutes. Dans certains cas, elle peut être observée jusqu'à deux mois après l'initiation du traitement et peut se manifester comme des sensations récidivantes d'échauffement cutané, notamment au niveau du visage. L'éruption cutanée disparaît progressivement à l'arrêt du traitement ou de l'exposition solaire mais une pigmentation résiduelle peut persister pendant plusieurs mois.

1.5.2. Gradation

Tableau 6 : Grades de toxicité de la photosensibilité (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Photo-sensibilité	Érythème indolore et couvrant < 10% de la surface corporelle	Érythème sensible et couvrant 10 – 30% de la surface corporelle	Érythème couvrant > 30% de la surface corporelle et érythème avec bulles, nécessitant un traitement par corticoïdes per os, nécessité d'un traitement antalgique (morphiniques ou AINS)	Mis en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

1.5.3. Agents en cause

La photosensibilité médicamenteuse est bien décrite pour de nombreuses molécules comme les anti-inflammatoires ou les antibiotiques.

Dans le cas des thérapies ciblées, c'est avec le vémurafénib, un inhibiteur de BRAF, le rucaparib, un inhibiteur de PARP, le cobimétinib, inhibiteur de MEK et le vandetanib, anti-angiogénique que ces atteintes sont le plus souvent décrites.

Dans les cytotoxiques, c'est la doxorubicine qui est fréquemment inductrice de réactions de photosensibilité.

Non directement responsable d'une photosensibilisation, certains cytotoxiques tels que le méthotrexate, les taxanes (paclitaxel et docetaxel) ou encore l'étoposide sont à l'origine d'un phénomène de rappel (« *UV recall* »), également qualifié de réactivation d'un érythème solaire. Des lésions secondaires à un érythème solaire ayant eu lieu quelques jours ou quelques semaines avant la chimiothérapie et ayant totalement régressées peuvent réapparaître après la perfusion de chimiothérapie, sur les même zones atteintes précédemment, avec la même présentation clinique mais sans exposition au soleil (51).

L'annexe 5 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

1.5.4. Facteurs favorisants

Il n'y a pas réellement d'identification de facteurs favorisants à proprement parlé mais il est documenté que les patients présentant des lésions cutanées inflammatoires telles qu'éruption acnéiforme ou syndrome main pied sont particulièrement à risque de photosensibilisation.

1.5.5. Prévention et prise en charge selon le grade

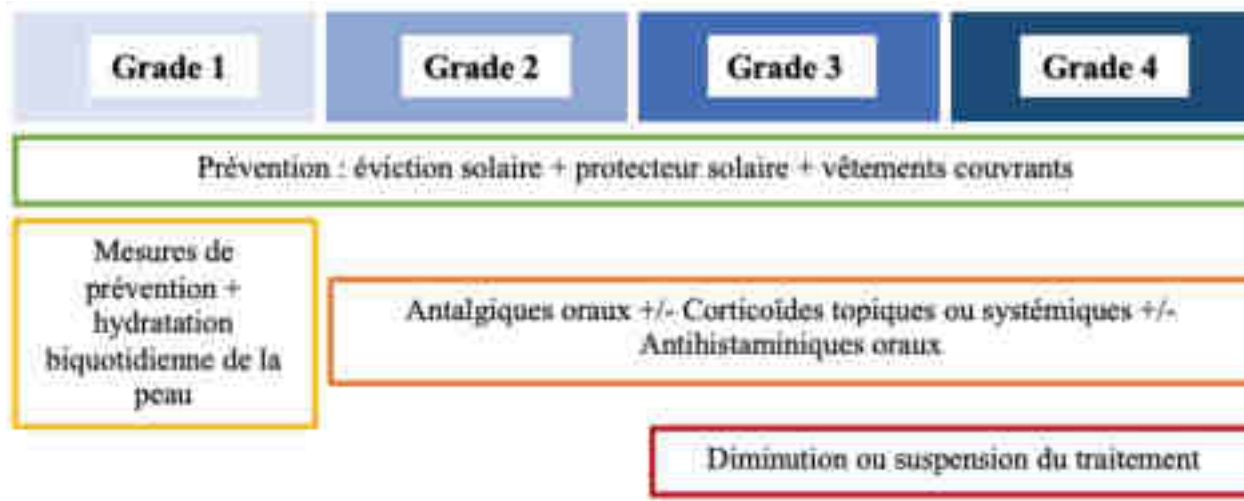


Figure 26 : Prise en charge de la photosensibilisation

Une éducation à la photoprotection des patients sous traitement anticancéreux est nécessaire.

En prévention de ces lésions, il est conseillé aux patients en première intention de porter des vêtements couvrants ainsi qu'un couvre-chef et des lunettes pour protéger le visage, d'être attentif à l'exposition solaire directe mais aussi indirecte. En effet, sous traitements photosensibilisants, les risques liés au soleil restent élevés même à travers une vitre ou des nuages et en hiver.

L'application de produits de protection solaire est recommandée. Il sera choisi en fonction de son facteur de protection solaire, SPF 50 ou 50+, de sa composition, sans parfum ainsi que de sa galénique. Une crème type Anthelios KA+ de La Roche Posay® sera appliquée sur le visage et un lait ou un fluide sera préféré pour le corps. Les produits de protection solaire sont à appliquer quotidiennement et un renouvellement de l'application est nécessaire toutes les deux heures voir plus régulièrement en cas de forte transpiration ou de baignade (52).

Pour l'hygiène quotidienne du corps, une huile lavante relipidante ou un pain surgras peut être utilisé ainsi qu'un lait nettoyant pour le visage. Une crème réparatrice et protectrice permet de réparer la peau ainsi que les muqueuses lésées. Une crème hydratante et apaisante (type Avène® Tolérance) ou un baume relipidant (Avène® XeraCalm A.D.) appliqués une à deux fois par jour permettent de réparer la peau abimée.

Dans le cas de lésions plus importantes et/ou étendues, une prise en charge par dermocorticoïdes anti-inflammatoires est généralement nécessairement en complément de mesures d'éviction solaire. Les lésions pouvant être douloureuses, des antalgiques sont parfois proposés ainsi qu'un traitement antihistaminique en cas de prurit associé. Des signes de gravité comme l'étendue des lésions ou la présence de décollement bulleux doivent systématiquement être recherchés car nécessitent un arrêt temporaire ou la diminution du traitement (49).

2. Toxicités des phanères

2.1. Alopécie et modifications des cheveux

2.1.1. Définition, description et délai de survenue

L'alopécie se définit comme une chute partielle des cheveux mais aussi des poils (sourcils, cils, barbe, ...) (Figure 28). C'est un phénomène assez brutal car tous les cheveux en phase anagène (phase de pousse) sont concernés en même temps. On parle d'effluvium anagène dystrophique. Les cheveux perdent leurs ancrages dans le follicule et tombent par poignées et ce, même avec un léger traumatisme ou tirage (53).

L'alopécie peut être en plaque (Figure 27) ou diffuse et accompagnée d'un érythème du cuir chevelu ou plus rarement de croûtes.

Dans le cadre des chimiothérapies, l'alopécie est transitoire et très majoritairement réversible à l'arrêt des traitements mais la repousse peut être accompagnée de démangeaisons (54).



Figure 27 : Alopécie en plaque (55)



Figure 28 : Perte des cils et sourcils

L'alopécie peut s'étendre à toutes les zones pilaires mais touche préférentiellement la zone fronto-temporale et le vertex.

Avec les chimiothérapies, la chute des cheveux débute assez rapidement, dans les deux à trois semaines après le début des traitements mais parfois, dans les premiers jours suivant le premier cycle de chimiothérapie. La chute des poils, cils et sourcils est secondaire.

La repousse survient progressivement dans les trois à six mois suivant le dernier cycle de chimiothérapie. Le rythme de repousse est d'environ un centimètre par mois. Il est possible que les cheveux ne repoussent pas, on parle alors d'alopécie permanente post-chimiothérapie. Elle est évoquée devant l'absence de repousse au moins six mois après le dernier traitement. Les nouveaux cheveux peuvent prendre une couleur, une texture et un aspect différent des cheveux avant la perte et ceci concerne 50% des cas (56).

Dans les cas des thérapies ciblées, des alopecies totales ou quasi complètes sont rarement observées mais une alopecie modérée, d'apparition progressive au fil des mois est tout à fait possible. L'aspect des cheveux est très souvent modifié avec un traitement par thérapie ciblée. Ils sont généralement plus fins, secs, cassants et surtout plus frisés. La couleur peut l'être également.

Des anomalies de la pousse des poils, principalement au niveau des sourcils et des cils (trichomégalie) ou du visage, que ce soit une pousse plus lente ou au contraire une augmentation de la pilosité, sont également associées à ce type de traitement.

Véritable stigmate du cancer dans la population générale, l'alopécie représente un symptôme clinique associé à un impact psychologique souvent majeur, lié à la composante esthétique voire symbolique de la chevelure dans la société. Il est nécessaire d'informer et de conseiller les patient(e)s avant le début des traitements.

2.1.2. Gradation

Tableau 7 : Grades de toxicité de l'alopecie (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopecie	Perte de cheveux < 50% non visible à distance mais visible de près, un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque	Perte de cheveux > 50% visible, nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux associée à un impact psychosocial	-	-	-

2.1.3. Agents en cause

L'alopecie est très fréquemment liée à l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques mais dans une moindre mesure, l'est aussi dans le cas des thérapies ciblées ou hormonothérapies. Cependant, la perte des cheveux n'est pas systématique, elle dépend de la molécule administrée, du dosage et de l'association ou non à une autre molécule ou à une radiothérapie.

Concernant les chimiothérapies cytotoxiques, on retrouve des molécules plus ou moins alopeciantes comme le montre le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Pouvoir alopeciant des molécules (57)

Non alopeciantes	Peu alopeciantes	Moyennement alopeciantes	Très alopeciantes
Melphalan Cisplatine Fluorouracile	Dacarbazine	Carmustine Procarbazine Carboplatine Pemetrexed Capécitabine	Cyclophosphamide Ifosfamide Thiotepa Oxaliplatine Gemcitabine Doxorubicine Irinotecan Bleomycine Paclitaxel Docetaxel Vincristine

A noter que les taxanes, en plus d'être fréquemment à l'origine d'une alopecie, sont des molécules présentant un risque d'alopecie permanente post-chimiothérapie. Ce risque représente 5% des cas environ (56).

Les thérapies ciblées sont elles aussi très fréquemment à l'origine d'alopecie mais ce sont rarement des alopecies totales (56).

Concernant les traitements antihormonaux, il est fréquent d'observer un éclaircissement progressif de la chevelure sous tamoxifène principalement mais aussi avec les anti-androgène (bicalutamide, nilutamide ou apalutamide) ou avec les anti-aromatase (anastrozole, exémestane ou létrozole). Bien que moins marquées, ces alopecies ne sont cependant pas à négliger. En effet, les traitements par hormonothérapies sont souvent longs, poursuivis parfois pendant cinq ans et peuvent donc impacter à long terme l'image du patient et donc sa qualité de vie.

L'annexe 6 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

2.1.4. Prévention et prise en charge

Dans le cas de l'alopecie et de la modification des cheveux, on ne parle pas vraiment de prise en charge en fonction du grade car bien entendu, certaines mesures de prévention de la chute des cheveux peuvent être appliquées mais ensuite, le choix de couvrir ou non la tête est propre à chaque patient.

En mesure de prévention, tout traitement agressif (permanente, coloration, ...) doit être évité pendant la durée des traitements ainsi que pendant la phase de repousse. Éviter de laver trop souvent les cheveux, de les laver avec une eau trop chaude. Un shampoing doux doit être utilisé mais ne doit pas être trop gras pour éviter de graisser trop rapidement les cheveux. Un rinçage à l'eau froide ainsi qu'un brossage doux permet de ne pas les fragiliser. Il est souvent recommandé de couper les cheveux court avant le début des traitements pour amortir l'aspect très traumatisant de la chute. L'utilisation de larmes artificielles en cas de chute des cils permet d'éviter un assèchement des yeux (58).

Le port d'un casque réfrigérant peut être proposé selon le protocole de traitement mais son utilisation n'est pas universelle. Celui-ci se compose d'un gel glycéринé contenu dans une poche placée au congélateur avant sa pose. Il exerce un effet vasoconstricteur sur le cuir chevelu, diminuant ainsi la quantité de produit toxique entrant en contact avec les follicules pileux.

Il est appliqué 10 minutes avant la perfusion sur cheveux mouillés et changé toutes les 15 minutes environ puis retiré 30 minutes après la perfusion (59).

La prise en charge de cet effet indésirable par les aides esthétiques permet une meilleure acceptation par le patient de sa nouvelle image et par conséquent une meilleure adhésion au traitement. Un maquillage médical des sourcils peut être proposé. Des kits de maquillage de la marque de cosmétique Même® sont disponibles à la vente et proposent des feutres et pochoirs permettant de redessiner la forme naturelle du sourcil.

Concernant les cheveux, des foulards à nouer ou déjà noués ainsi que des prothèses capillaires peuvent être proposés. L'achat d'une prothèse capillaire fait l'objet d'une prescription par le médecin renouvelable si nécessaire et est donc pris en charge par l'Assurance Maladie (voir partie III pour les modalités de prise en charge). L'utilisation de ces aides esthétiques est avant tout un choix personnel mais devra systématiquement être évoquée avec le patient et ce, avant l'initiation du traitement (58).

2.2. Modifications des ongles

2.2.1. Définition, description et délai de survenue

La matrice de l'ongle, tissu à renouvellement cellulaire rapide, est très sensible aux chimiothérapies. Des modifications unguéales concernant aussi bien la couleur, la pousse ou l'aspect de la tablette unguéale sont ainsi observées. Souvent asymptomatiques, elles posent néanmoins un problème d'ordre esthétique.

Concernant la tablette unguéale, une pousse plus lente est souvent constatée par les patients. Celle-ci est caractéristiquement striée de lignes transversales appelées lignes de beau (Figure 29) qui traduisent l'arrêt de la multiplication cellulaire des kératinocytes à chaque cycle de chimiothérapie. À terme, un détachement proximal de la tablette unguéale, onychomadèse, peut se produire.

De plus, les ongles sont souvent plus fragiles, plus fins, plus mous (koïlonychie), striés (onychorrhexie) ou piqués. À l'inverse, ils peuvent parfois apparaître plus épais. Un doublement de la tablette unguéale appelé onychoschizie peut également être observé (60).

Les dyschromies sont fréquentes. Une mélanonychie traduit l'apparition d'une hyperpigmentation sous la tablette unguéale (Figure 30). Elle peut être longitudinale, transversale ou totale. Elle peut parfois être associée à une leuconychie, correspondant à un aspect blanc ou opaque de la tablette unguéale (61).



Figure 29 : Ligne de Beau (62)



Figure 30 : Mélanonychies transversales et longitudinales (61)

Les modifications unguéales peuvent apparaître rapidement dès les premiers cycles de traitement. Les ongles des doigts sont souvent atteints en premier, tandis que les modifications touchant les orteils ne deviennent apparentes qu’après plusieurs semaines de traitement. Une persistance à long terme même après arrêt des traitements est fréquente. Il est nécessaire d’en informer le patient.

2.2.2. Gradation

Tableau 9 : Grades de toxicité des modifications unguéales (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Modifications unguéales (Force, couleur, pousse)	Modifications unguéales présentes	-	-	-	-

2.2.3. Agents en cause

De façon générale, toutes les molécules de chimiothérapies cytotoxiques peuvent induire des modifications unguéales quelles qu'elles soient. Cependant, les taxanes et plus particulièrement le docetaxel est plus souvent mis en cause.

La bléomycine, le cyclophosphamide et la doxorubicine, peuvent quant à eux être à l'origine de mélanonychies (61).

Concernant les thérapies ciblées, ces modifications s'observent majoritairement avec les inhibiteurs mTOR, les anti-angiogéniques ou encore les anti-EGFR (56).

L'annexe 7 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

2.2.4. Prévention et prise en charge

Afin de prévenir l'apparition et la dégradation vers des complications, certaines mesures de prévention sont à conseiller au patient avant le début des traitements. Il est recommandé de se couper les ongles régulièrement, mais pas trop court, de limiter les immersions prolongées des ongles dans l'eau, de protéger les mains avec des gants en coton ou en plastique lors de contact avec de l'eau.

Le port de chaussures amples et confortables avec des chaussettes en coton est préférable afin de préserver les ongles des pieds (56).

Une hydratation régulière de la tablette, la cuticule ainsi que les bords de l'ongle avec un émollissant (Avène® XeraCalm A.D.) ainsi qu'une hygiène quotidienne sont nécessaires (Avène® XeraCalm A.D. huile lavante relipidante ou La Roche Posay® Lipikar syndet AP+ ou l'huile lavante).

L'utilisation de vernis à ongles protecteurs au silicium est possible mais controversée. Leur efficacité, outre la composante esthétique, n'a pas été clairement démontrée. Ils permettraient cependant de limiter la perte en eau de la tablette, d'éviter l'absorption par les ongles de rayonnements UV, de fortifier l'ongle et également de masquer la coloration de l'ongle. Il est recommandé d'appliquer la veille ou le jour de la chimiothérapie, deux couches de vernis au silicium puis deux couches de vernis foncé non nacré. Le vernis est à garder pendant toute la durée du traitement. Si le vernis s'écaille, il faut alors retirer l'ensemble des couches à l'aide d'un dissolvant sans acétone et renouveler la pose des quatre couches (58).

2.3. Paronychie

2.3.1. Définition, description et délai de survenue

Également appelée périonyxis, une paronychie correspond à une inflammation des tissus péri-unguéaux. Elle est liée à l'incarnation progressive de la tablette unguéale dans les rebords latéraux de l'ongle. Cliniquement, une paronychie ressemble donc à un pseudo-ongle incarné, associé ou non, à un écoulement (Figure 31). Les lésions peuvent évoluer vers un granulome pyogénique, ce qui correspond à des nodules vasculaires rougeâtres ou jaunâtres, souvent purulents ou sanguinolents, se développant sur les bords latéraux des ongles. Une paronychie peut se compliquer de surinfections bactériennes ou fongiques (63).



Figure 31 : Paronychie et granulome pyogénique (63)

Tous les ongles peuvent être atteints mais les sites privilégiés sont le pouce ou le gros orteil.

L'installation des lésions débute généralement dès les premiers jours de traitement et 20 à 30% des patients sont concernés après plusieurs semaines de traitement. Elles se dissipent lentement et persistent jusqu'à quatre mois après l'arrêt du traitement (56).

Outre une douleur importante, la gêne fonctionnelle est à prendre en considération car les paronychies sont rapportées par les patients traités comme une des complications les plus invalidantes. Une paronychie peu sévère ne compromet pas la poursuite du traitement anti-cancéreux mais nécessite une grande vigilance et un contrôle régulier de l'état péri-unguéal (64).

2.3.2. Gradation

Tableau 10 : Grades de toxicité des paronychies (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Paronychie	Œdème ou érythème du pli des ongles ; rupture de la cuticule	Œdème ou érythème du pli des ongles avec douleur ; associé à une décharge ou à une séparation de la plaque à ongles ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne Intervention locale indiquée ; intervention orale indiquée (p. ex. antibiotique, antifongique, antiviral)	Œdème ou érythème du pourtour péri-unguéal avec douleur Intervention chirurgicale indiquée ; Antibiotiques IV indiqués ; limitation des activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

2.3.3. Agents en cause

Les paronychies sont principalement observées avec un traitement par thérapies ciblées et plus particulièrement avec les anti-EGFR et les anti-MEK (56).

Une paronychie sous chimiothérapie cytotoxique n'est cependant pas exclue.

L'annexe 8 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule. Ainsi, les termes employés pour décrire les lésions sont ceux retrouvés dans ceux-ci, paronychies pour certains ou, périonyxis pour d'autres (27).

2.3.4. Facteurs favorisants

La répétition de traumatisme locaux favorise la fragilisation des ongles et des tissus péri-unguéraux.

2.3.5. Prévention et prise en charge selon le grade

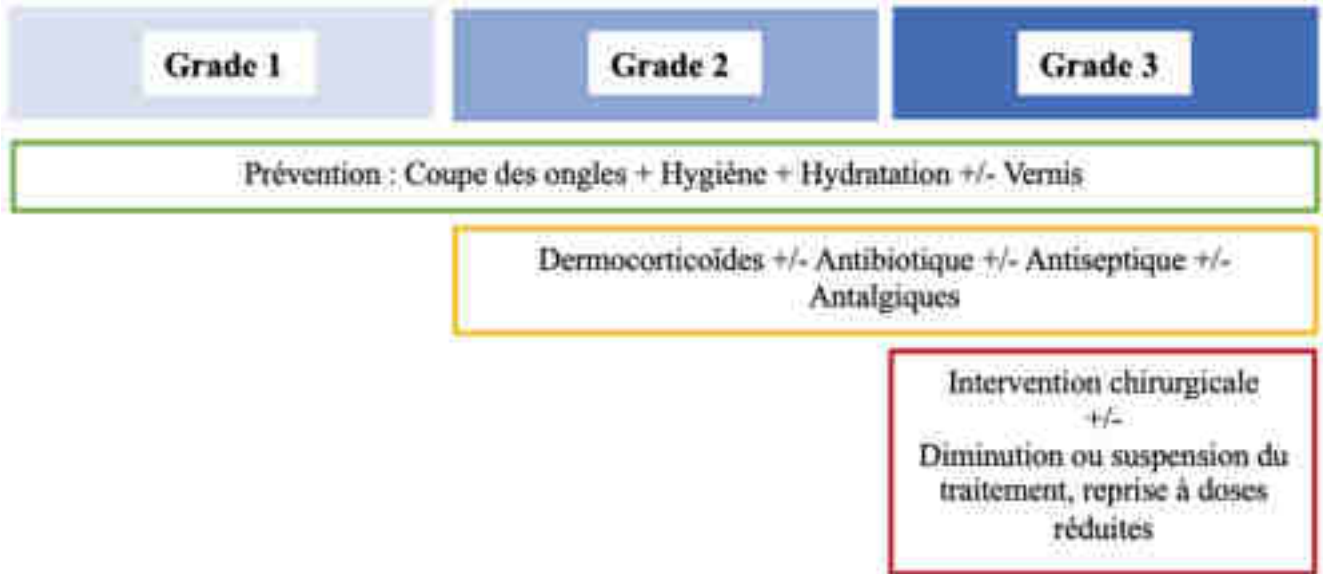


Figure 32 : Prise en charge des paronychies

Pour une bonne prise en charge des lésions, les conseils préalables de prévention (cf 2.2.4. Prévention et prise en charge) sont à appliquer et pour ce faire, les patients doivent être informés des lésions potentielles avant le début des traitements.

Un suivi régulier des lésions peu sévères par un pédicure/podologue est recommandé afin d'assurer la coupe des ongles du patient et le suivi de l'évolution de ces lésions (64).

En complément, une prise en charge médicamenteuse est souvent proposée. Un traitement par dermocorticoïde topique permet de diminuer les douleurs ainsi que l'inflammation tandis qu'un traitement antiseptique ou antibiotique peut être indiqué en cas de surinfection. Une évaluation et une prise en charge globale de la douleur doit toujours être réalisée.

En cas de complication par un granulome pyogénique, une ablation chirurgicale du bourgeon avec découpage de l'ongle jusqu'à la matrice est souvent nécessaire.

2.4. Onycholyse

2.4.1. Définition, description et délai de survenue

L'onycholyse correspond à un décollement du bord distal, ou bord libre, de la tablette unguéale. Elle se complique parfois d'hématomes sous-unguéaux peuvent être à l'origine d'abcès surinfectés d'où s'écoule un liquide blanc séreux ou purulent.

La partie décollée de l'ongle, plus ou moins importante, prend souvent une coloration blanche (Figure 33). Le décollement de la tablette unguéale peut entraîner la chute de l'ongle (56).



Figure 33 : Onycholyse sous taxanes (62)

L'onycholyse touche généralement plusieurs ongles en même temps. Elle prédomine au niveau des mains, mais les ongles des pouces sont souvent épargnés (65).

Au-delà de la composante esthétique, la douleur parfois intense ainsi que l'impact fonctionnel peuvent conduire à un arrêt du traitement, synonyme de perte de chance pour le patient. Une prise en charge rapide des lésions est donc nécessaire.

Une onycholyse, comme toute modification unguéale peut apparaître rapidement après les premiers cycles de traitement et persister longtemps, même à l'arrêt de ceux-ci.

2.4.2. Gradation

Tableau 11 : Grades de toxicité de l'onycholyse (22)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Onycholyse	Séparation asymptomatique du lit de l'ongle de la plaque de l'ongle ou la perte des ongles	Séparation symptomatique du lit de l'ongle de la plaque à ongles ou perte de l'ongle ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	-	-	-

2.4.3. Agents en cause

Contrairement aux paronychies, une onycholyse est principalement décrite lors de traitements avec des chimiothérapies cytotoxiques et plus particulièrement avec les taxanes tels que le paclitaxel. Plus rarement, elle est décrite avec d'autres chimiothérapies comme la doxorubicine (56).

Une onycholyse sous thérapie ciblée n'est cependant pas exclue, notamment lors de traitements par anti-EGFR, classiquement incriminés dans les paronychies.

L'annexe 9 présente l'ensemble des agents impliqués dans ce type de lésions selon leur fréquence. Les données présentées sont issues des résumés des caractéristiques de chaque molécule (27).

2.4.4. Prévention et prise en charge selon le stade

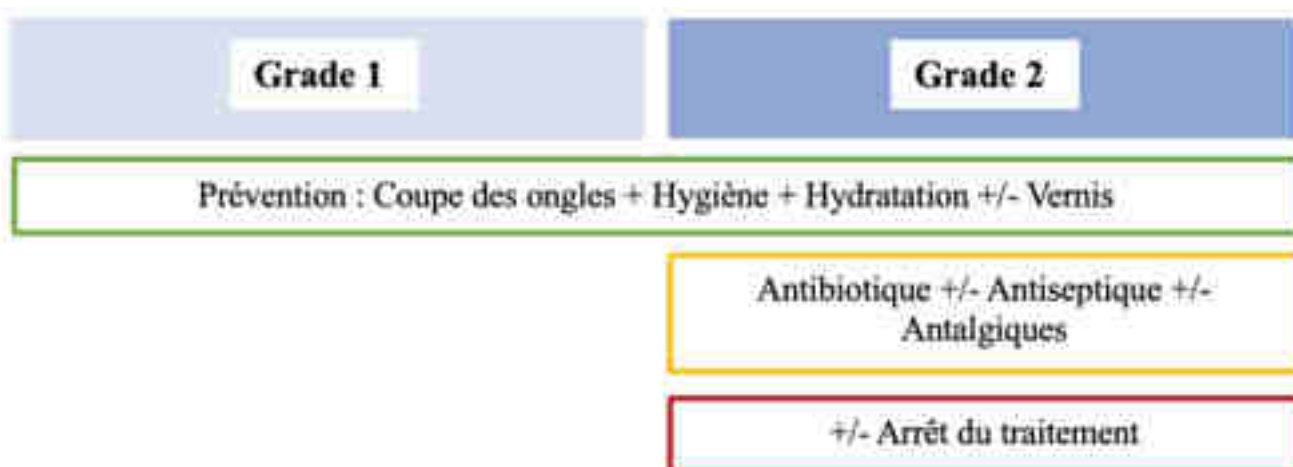


Figure 34 : Prise en charge de l'onycholyse

Les patients doivent être informés avant le début des traitements des lésions potentielles et sensibilisés aux mesures de prévention (cf 2.2.4. Prévention et prise en charge).

Dans le cadre d'un traitement par taxanes, la mise en place à chaque cure de chimiothérapie de gants et de chaussettes réfrigérés permettrait de limiter l'apparition des lésions. Composés de glycérine, les gants sont à placer au congélateur au moins trois heures avant la séance de chimiothérapie et à garder tout au long de celle-ci (66).

Un traitement antiseptique et / ou antibiotique peut être prescrit en cas de surinfection des abcès (67). Une évaluation et une prise en charge globale de la douleur doivent toujours être réalisée car celle-ci peut être majeure et l'impact fonctionnel nécessite parfois l'arrêt du traitement et une prise en charge rapide.

Troisième partie

La prise en charge dermocosmétique et esthétique en oncologie

1. Les produits et soins dermocosmétiques

1.1. Définitions et cadre réglementaire

Un produit cosmétique se définit selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), comme « toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». Rentrent dans cette catégorie, les produits pour la peau (crèmes, émulsions, produits solaires, poudres de maquillages, ...), les produits d'hygiène (savons de toilette, déodorants, ...), les produits capillaires (colorants capillaires, shampoings, ...) ou encore les parfums ou produits de soins pour les ongles (68).

Après leur mise sur le marché, l'ensemble des produits cosmétiques sont sous la surveillance de la cosmétovigilance (69).

Situé au carrefour de la cosmétique et de la dermatologie, un produit dermocosmétique se définit selon le laboratoire Pierre Fabre, à l'origine de ce concept, comme « un produit cosmétique, à l'efficacité scientifiquement prouvée, à la sécurité garantie par des contrôles dermatologiques, fabriqué avec la même exigence qu'un médicament et conseillé en pharmacie par un personnel formé » (70).

La définition est donc floue. Il ne rentre pas dans la catégorie des médicaments qui eux, « possèdent des propriétés préventives ou curatives à l'égard de maladies humaines » et sont soumis au monopole pharmaceutique (71), mais semble être plus développé et adapté à chacun qu'un produit cosmétique.

Cependant, d'un point de vue législatif, les produits dermocosmétiques ne sont pas nommés en tant que tels. Ils rentrent dans la définition d'un produit cosmétique et doivent donc suivre la législation de ces derniers.

1.2. Un panel de produits disponibles

De nombreuses marques proposent des produits adaptés pour les peaux abimées par les traitements anticancéreux et se disent engagées dans l'oncologie. Cependant, pour la suite de l'exposé, seules les deux marques les plus développées et présentes majoritairement en pharmacie d'officine ont été développées.

1.2.1. Produits d'hygiène

Les produits d'hygiène corporelle sont destinés à maintenir la teneur en eau de l'épiderme et la souplesse de la peau, apporter les éléments hydratants quand la peau est trop sèche, normaliser la sécrétion excessive de sébum quand elle est grasse, calmer les irritations dues aux agressions externes et sont conçus pour compenser l'effet desséchant des eaux calcaires ou trop chlorées (52).

On retrouve parmi ces produits, différentes formes galéniques ayant une fonction commune de lavage. Les savons sont traditionnellement obtenus par mélange d'une graisse animale ou végétale formée de triglycérides d'acides gras avec un alcali ce qui permet l'obtention d'un sel d'acide gras après étape de saponification. L'alcali est le plus souvent de la soude, formant des savons durs type « savons de Marseille », ou de la potasse, formant alors des savons mous, à la base de l'élaboration de savons liquides (52).

Les pains de toilettes, également appelés syndets, ont l'aspect d'un savon mais ils diffèrent de par leur composition. Ils sont eux composés d'agents tensioactifs synthétiques, remplaçant la graisse composant les savons. De ce fait, il n'y a pas d'étape de saponification (52).

Les huiles de douche, composées d'une base de tensioactifs lavants, d'eau et d'une quantité importante d'huiles végétales, permettent un nettoyage moins agressif qu'un savon traditionnel tout en respectant l'équilibre hydrolipidique de l'épiderme. Elles permettent également de nourrir la peau en profondeur (72).

De façon générale, il est conseillé pour les peaux agressées par les traitements anticancéreux, d'utiliser des produits sans savons ni parfums, avec un pH physiologique (environ 5,5 pour la peau) et un fort pouvoir nourrissant afin de respecter au maximum, le film hydrolipidique de la peau.

Dans les gammes des deux principales marques engagées dans l'oncologie, les produits adaptés et recommandés sont l'huile lavante relipidante XeraCalm A.D. et le pain nettoyant surgras XeraCalm A.D. de chez Avène® et chez La Roche Posay®, la crème lavante Lipikar syndet AP+ ainsi que l'huile lavante AP+ Lipikar. L'application de ces produits se fait sur une peau humide. Il faut les faire mousser puis rincer délicatement avant de sécher la peau sans frotter pour ne pas provoquer d'irritations.

1.2.2. Produits d'hygiène pour le visage

Le visage est une partie du corps particulièrement exposée aux agressions extérieures comme le soleil ou les polluants de l'air. Elle peut également être impactée par les divers traitements. Sur l'intégralité de la surface corporelle, la peau n'est pas identique. Elle modifie sa couleur, son épaisseur et sa texture dans les différentes parties du corps selon les besoins fonctionnels spécifiques. Ainsi, la peau du visage est généralement fine et donc plus sensible et nécessite l'utilisation de produits adaptés (73).

En cas de maquillage, il est essentiel de démaquiller la peau ainsi que les yeux avant de procéder au nettoyage de celle-ci. Cependant, certains produits adaptés au visage allient les deux propriétés. C'est le cas du fluide nettoyant et démaquillant visage Toleriane de La Roche Posay® qui peut être appliqué quotidiennement du bout des doigts, permettant un massage à l'aide de mouvements circulaires. Il est recommandé ensuite d'essuyer la peau avec un coton. Les cotons réutilisables sont généralement moins agressifs pour la peau que les cotons démaquillants jetables. Chez Avène®, la lotion nettoyante gélifiée de la gamme Tolérance control nettoie et démaquille le visage et les yeux. Elle est non parfumée et sans rinçage.

Certains produits d'hygiène corporelle peuvent également être utilisés pour nettoyer le visage comme l'huile lavante XeraCalmA.D.

1.2.3. Produits d'hygiène et soins pour cheveux et cuir chevelu

Très souvent touchés et amenés à tomber selon les traitements administrés, les cheveux mais également le cuir chevelu doivent être entretenus. L'utilisation d'un shampoing doux et non agressif est nécessaire. Le shampoing Kerium doux extrême de La Roche Posay® sans silicone et avec une texture gel permet un nettoyage des cheveux mais avant tout, d'apaiser le cuir chevelu, prévenant ainsi les démangeaisons. Le même nettoyant doux que pour le corps peut être utilisé pour nettoyer le cuir chevelu une fois les cheveux tombés. Chez Avène®, c'est à nouveau l'huile lavante XeraCalmA.D. qui sera recommandée. Durant les traitements, il est recommandé d'espacer au maximum les shampoings. Les cheveux peuvent être lavés la veille du traitement dans le cas de cure de chimiothérapie, puis il faut attendre quatre à cinq jours après l'administration de celle-ci pour effectuer un nouveau shampoing.

Il est relativement fréquent que les patients ressentent des démangeaisons ou des picotements du cuir chevelu. Ceux-ci sont dus à la fois à la chute des cheveux puis à leur repousse mais aussi à la sécheresse, équivalente à la sécheresse cutanée. L'utilisation du même baume hydratant que pour le corps permet une hydratation durable du cuir chevelu.

1.2.4. Soins hydratants et réparateurs

Souvent employé dans les soins de support en oncologie, le terme émollient définit un produit qui amollit, relâche et hydrate les tissus biologiques. C'est en fait le terme médical désignant un hydratant, destiné à agir dans le cas des produits dermocosmétiques sur l'épiderme (74).

Bien qu'ils aient tous la même fonction, il existe une nuance entre une crème, un lait et un baume hydratant. Le baume se distingue de la crème ou d'un gel par sa texture plus épaisse et plus grasse. A l'inverse, les laits ont une texture plus fluide et légère, ils sont ainsi plus faciles à appliquer et pénètrent facilement dans l'épiderme sans laisser de film gras. En termes de composition, les crèmes et les laits sont tous les deux des émulsions, mélange d'un corps aqueux et d'un corps gras. Mais, le lait sera plus riche en eau et donc plus liquide alors qu'une crème sera plus riche en corps gras. Le baume est lui fabriqué à base de beurre ou d'huile végétale (75).

Souvent très asséchée et irritée par les traitements, la peau d'un patient cancéreux nécessite une hydratation très fréquente et durant toute la durée des traitements et ensuite afin de prévenir l'apparition de lésions ou de les prendre rapidement en charge. L'application d'un émollient sur le corps, le visage ainsi que le cuir chevelu en cas de chute de cheveux doit être systématique.

Chez Avène®, toujours dans la gamme XeraCalm A.D., le baume relipidant nourrit et apaise les sensations de démangeaisons liées à la sécheresse cutanée. Il est sans parfum et sans conservateur donc parfaitement adapté aux peaux sensibles. Il peut être complété par le concentré apaisant de la même gamme qui est lui, plutôt destiné à stopper immédiatement les démangeaisons sur des zones plus localisées et de façon plus ponctuelle. Concernant le visage, la crème ou le baume apaisant réparateur de la gamme Tolérance Control hydrate et répare le visage et les paupières après le démaquillage et le nettoyage. Que ce soit pour le corps ou le visage, les produits permettent une hydratation pendant vingt-quatre heures. L'application des émollients est donc à répéter tous les jours, une à deux fois par jour (76).

Chez La Roche Posay®, dans la gamme Lipikar AP+, on retrouve le baume relipidant, apaisant et anti-irritations, lui aussi sans parfum. A appliquer une à deux fois par jour sur le corps, il se complète de la crème visage ultra de la gamme Tolériane (77).

Au-delà d'une hydratation, la peau peut également avoir besoin d'être réparée. Les baumes réparateurs peuvent ainsi être appliqués en complément afin de réparer des lésions et aider à la cicatrisation. C'est le cas notamment du baume cicaplast B5+ de La Roche Posay®. Composé de beurre de karité nourrissant, de vitamine B5 apaisante et de madécassoside connue pour ses propriétés anti-inflammatoires et donc apaisantes, c'est un soin très hydratant et réparateur qui s'applique plus localement sur les lésions.

Il peut être utilisé sur le corps, le visage et les lèvres. Ce baume existe également avec un indice de protection solaire SFP50.

Vivement recommandé, les produits de protection solaire permettent de protéger des rayons ultraviolets, les peaux fragilisées et de limiter les lésions liées à la photosensibilisation causée par certains traitements. Les produits de protection solaire sont à appliquer avant de sortir ou avant toute exposition au soleil de façon systématique et ce sur toutes les zones exposées (visage, corps, mains, pieds). Il faut choisir des produits avec un indice élevé anti-UVB ce qui correspond à un facteur de protection solaire élevé (SPF 50+) et anti-UVA (52). La technologie Netlock, des laboratoires La Roche Posay®, permet d'encapsuler dans de fines gouttes de gel, les filtres UV minéraux et organiques permettant une répartition homogène et une meilleure résistance du produit à l'eau, à la transpiration et au sable. Cette technologie se retrouve dans la gamme Anthelios. La crème solaire visage Anthelios KA+ SPF 50+ ainsi que le fluide Anthelios SPF 50+ permettent une très haute protection solaire et sont adaptés aux peaux fragilisées car sans parfum (78).

Dans la gamme de produits solaires Avène®, la crème très haute protection pour le visage et le corps SunsiMed KA SPF 50+ réunit un complexe de plusieurs actifs. Un système filtrant de quatre filtres solaires, le pré-tocophéryl (provitamine E), un puissant antioxydant ainsi que l'eau thermale d'Avène, connue pour ses propriétés apaisantes, anti-irritantes et adoucissantes. Le stick SunsiStick KA SPF 50+, permet un transport facile et une protection des zones plus localisées comme le front, le nez, les pommettes, le crâne ou encore le dos de la main. Les deux sont sans parfum.

1.3. Les aides esthétiques

Les aides esthétiques peuvent être divisées en plusieurs catégories qui sont d'une part les produits de maquillage et d'autre part les accessoires de tête. Ces aides esthétiques permettent aux patients victimes d'effets indésirables de redessiner des parties du corps très touchées visuellement, d'apprendre à accepter les changements corporels engendrés par la maladie et mettre en valeur une nouvelle image de soi. Elles s'adressent ainsi aussi bien aux hommes qu'aux femmes. Cette démarche d'accompagnement au cours du parcours de soins permet aux patients une meilleure adhésion aux traitements si l'acceptation de la maladie est meilleure (79).

1.3.1. Les produits de maquillage

Sous l'effet des traitements anticancéreux, la peau change. Elle peut être marquée ou perdre de son éclat. Ainsi, le maquillage dit médical peut être utilisé pour donner un effet « bonne mine » et atténuer les signes de fatigue tels que les cernes. Il peut aussi aider à camoufler les imperfections, cacher les rougeurs ou même les cicatrices.

Pour cela, différents produits existent. Les sticks correcteurs, de différentes couleurs, vert pour les rougeurs ou les cicatrices, jaune pour les cernes bleus ou violacées ou encore corail pour l'hyperpigmentation ou les cernes bruns. Les correcteurs de teint compacts ou les fonds de teint correcteurs fluides permettant d'unifier, disponibles en différentes teintes pour s'adapter aux différentes carnations. Ou encore, les poudres bonne mine ou blush pour donner de l'éclat et parfaire les traits. Ces différents produits sont disponibles dans les gammes de maquillage de Avène® et La Roche Posay®. Ils contiennent un facteur de protection solaire généralement SPF 20 ou 30 et sont formulés sans parfums et hypoallergéniques (76) (77).

Les cils et sourcils peuvent également être touchés, ils peuvent tomber ou perdre en densité. Un crayon à sourcils permet de les redéfinir et les restructurer afin de remodeler le regard. Il est conseillé aux patients d'apprendre à dessiner leurs sourcils avant qu'ils ne tombent afin de se familiariser avec leur ligne naturelle. Trois grandes étapes (figure 35) permettent un maquillage des sourcils. Tracer une ligne imaginaire verticale partant de l'aile du nez et passant par le coin interne de l'œil permet de savoir où débiter le maquillage. Une ligne imaginaire de l'aile du nez jusqu'au coin externe de l'œil permet de définir où le trait doit s'arrêter. Enfin, une troisième ligne partant de l'aile du nez et passant par le bord externe de la pupille permet de définir le point culminant de la courbure du sourcil (58).

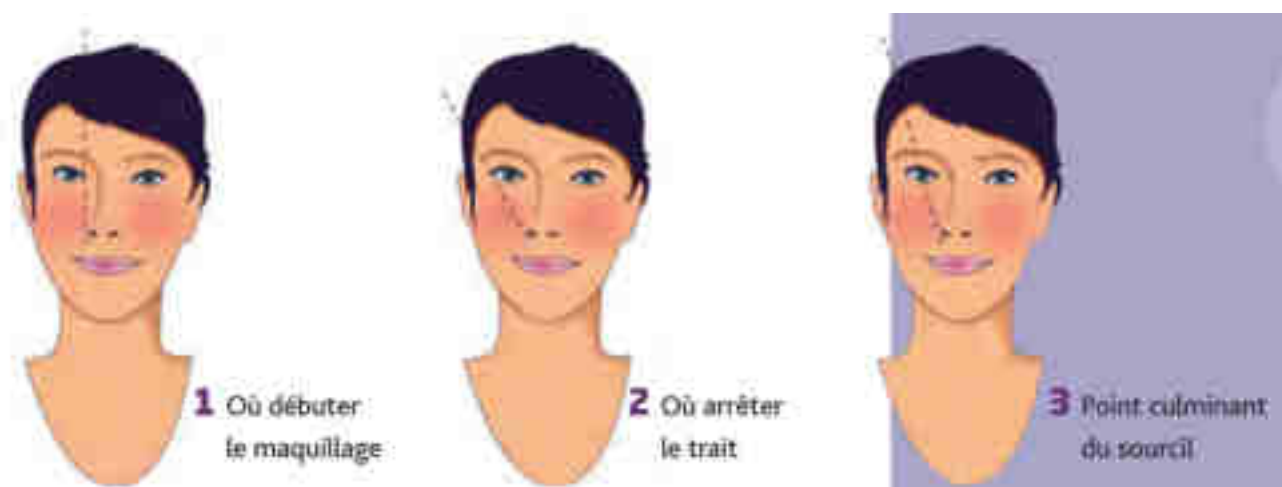


Figure 35 : Conseil pour le maquillage des sourcils (58)

Le tatouage des sourcils peut être une alternative au maquillage. Il a pour but de compenser la perte des sourcils causée par certains traitements.

En cas de chute des cils, un trait de crayon au ras des cils permet de redonner de la profondeur à l'œil mais l'utilisation de faux cils est déconseillée car peut engendrer des irritations des paupières, la peau étant déjà fragilisée.

Des ateliers de maquillages sont proposés lors de programmes d'éducation thérapeutique du patient, par les socio-esthéticiennes d'établissements hospitaliers ou encore par des associations de patients.

Très souvent abîmés par les traitements, les ongles doivent également être soignés. Les vernis contenant du formol, du toluène, du colophane ainsi que les faux ongles ou les vernis semi-permanents sont à éviter. Un dissolvant doux sans acétone est également à privilégier. Bien que controversé dans son action photoprotectrice, le vernis à base de silicium peut tout de même être appliqué ne serait-ce que pour renforcer l'ongle et masquer des éventuelles imperfections (stries, hyperpigmentations). Des vernis mats invisibles existent et sont idéals pour les hommes.

1.3.2. Les accessoires de tête

Le choix de porter un accessoire de tête, à savoir une perruque ou un foulard est propre à chaque patient. Il est donc nécessaire de les accompagner dans cette démarche afin qu'ils connaissent les différentes possibilités.

Le terme classiquement employé de perruque peut parfois être appelé prothèse capillaire ou encore chevelure de remplacement par les patients ou le personnel soignant. Le choix de la perruque est primordial et diverses questions se posent autour de celui-ci. En premier lieu se pose la question du moment opportun pour acheter sa perruque. Il est en effet possible de l'acheter avant ou après le début de la chute des cheveux. Ensuite, vient la question du modèle de perruque souhaité. Certains patients préfèrent opter pour un modèle se rapprochant au plus proche de leur coiffure afin de masquer leur maladie alors qu'au contraire, certains patients profitent de ce moment de changement pour tester de nouvelles coiffures.

Il existe aujourd'hui un très large choix de modèles aussi bien de cheveux synthétiques que de cheveux naturels. Le type de cheveux choisis va influencer le prix de la prothèse capillaire. Les premiers prix des perruques « prêt-à-porter » en cheveux synthétiques sont généralement aux environs de 125 euros pour une prothèse partielle, mais peuvent atteindre 600 euros pour une perruque totale et selon le type de confection. Les perruques en cheveux naturels sont beaucoup plus onéreuses. Les entrées de gamme sont aux environs de 700 euros mais les prix peuvent atteindre plusieurs milliers d'euros pour une perruque faite à la main et sur mesure (80).

Pour les patients ne souhaitant pas de prothèse capillaire ou souhaitant alterner, des accessoires textiles comme des foulards, turbans ou encore des bonnets existent. Il convient au patient d'essayer pour trouver ce qui lui va le mieux et surtout avec quel accessoire il se sentira le mieux pour masquer la perte de cheveux.

Concernant le choix du foulard, la longueur minimale est d'environ un mètre quatre-vingts et la largeur d'un mètre. Les matières à privilégier sont le coton, le lin ou le lycra. Les matières comme la soie ou les tissus synthétiques sont à éviter car glissantes. Il existe des foulards à nouer ou des foulards déjà noués parfois plus simple et rapide à mettre en place. Ils peuvent se trouver dans les magasins spécialisés comme dans les grandes surfaces. Dans les cas des foulards à nouer, il existe une infinité de méthodes pour les attacher parmi lesquelles on retrouve la façon catogan, la façon turban ou encore la façon fichu paysan. Ces trois méthodes sont détaillées dans la figure 36 ci-dessous (58)

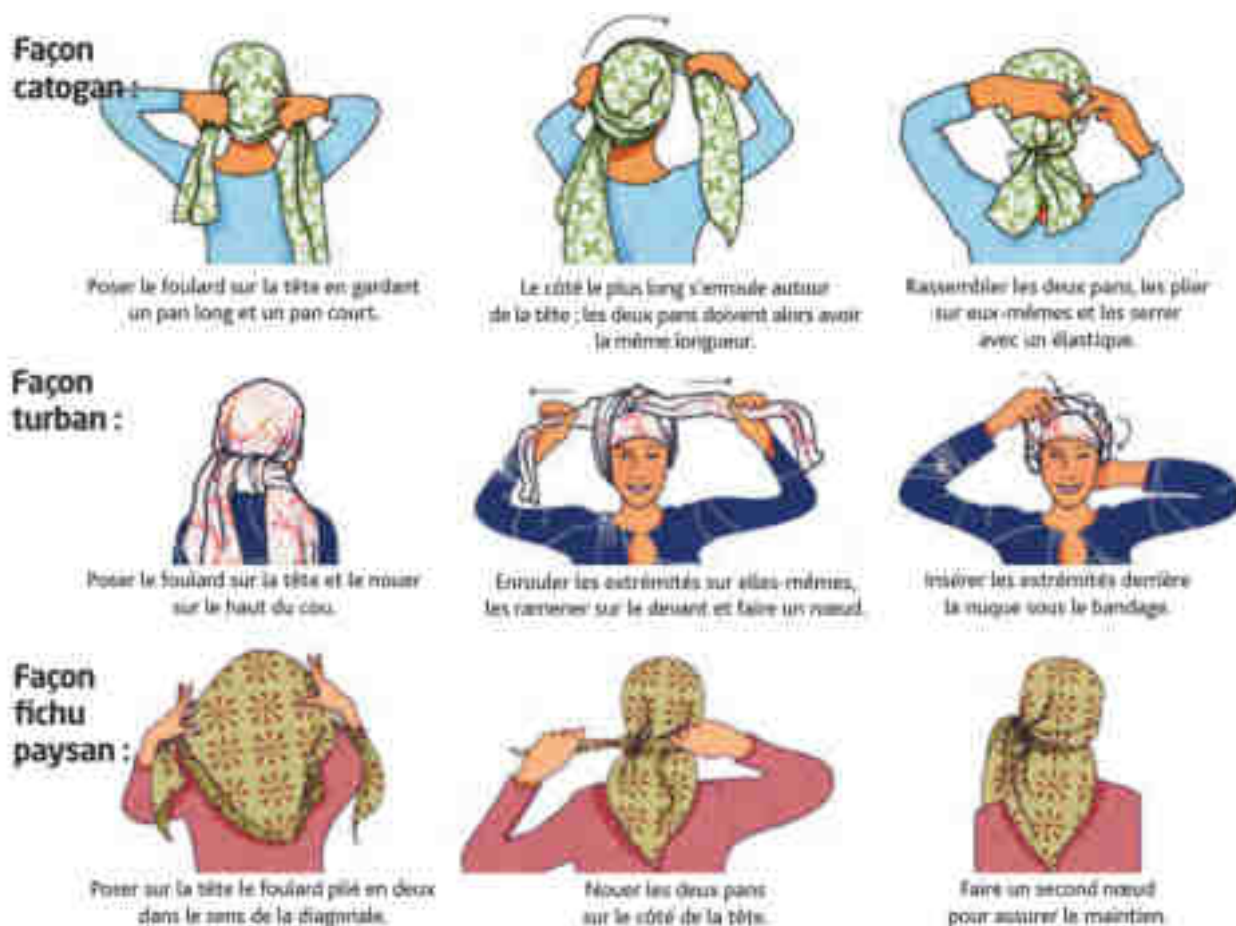


Figure 36 : Comment porter le foulard ? (58)

Il existe divers autres accessoires, également disponible dans les magasins spécialisés comme les couronnes de cheveux. Elles permettent, grâce à une bande siliconée qui adhère au cuir chevelu, de faire dépasser des cheveux du foulard. Des chapeaux en paille ou en lin, très couvrants, avec ou sans foulard en dessous sont également proposés.

Les prothèses capillaires et accessoires de tête peuvent se trouver chez le coiffeur mais il est préférable de se tourner vers un magasin spécialisé, présentant généralement une plus large gamme et ayant l'habitude de conseiller les patients atteints d'alopécie.

De plus, afin d'obtenir un remboursement de la sécurité sociale, il faut que le vendeur soit agréé spécialisé, ce qui est plus souvent le cas des magasins spécialisés que des autres points de vente. Certains grands magasins, établissements hospitaliers ou pharmacies peuvent également s'en procurer (58). L'Institut national du cancer a mis en place une carte interactive des prothésistes capillaires au niveau national, disponible sur leur site internet (81).

Sur prescription médicale, un remboursement de la sécurité sociale est possible pour la prothèse capillaire ainsi que tout accessoire de tête. La prescription est établie par tout médecin dans le cadre d'un parcours de soins coordonnés en oncologie ou par un dermatologue. Elle est renouvelable tous les douze mois.

Il existe pour l'Assurance Maladie, deux classes de perruques totales. Les perruques de classe 1 ou prothèse capillaire totale sont faites de cheveux synthétiques dont au moins 12 cm² sont implantés exclusivement à la main au niveau du sommet du crâne, de la raie ou du bord du front. Leur prix ne peut pas dépasser 350 euros et la somme est alors intégralement prise en charge par l'Assurance Maladie. Prise en charge incluant le remboursement d'un accessoire textile, dans la limite de 350 euros au total. Les perruques de classe 2 sont, elles, faites avec au moins à 30% de cheveux naturels ou de cheveux synthétiques dont au moins 30 cm² sont implantés exclusivement à la main. Dans le cas d'un prix de vente maximum fixé à 700 euros, l'Assurance Maladie prend en charge 250 euros, incluant également un accessoire textile. Une assurance complémentaire propre à chaque patient peut éventuellement rembourser le reste à charge.

Si le patient ne souhaite pas porter de prothèse totale, l'Assurance Maladie prend en charge intégralement dans la limite de 125 euros, une prothèse partielle et trois accessoires textiles pour un montant de 20 euros (82).

La figure 37 ci-dessous reprend les bases de remboursement de l'Assurance Maladie.

Prothèses et accessoires				
	Base de remboursement de l'assurance maladie obligatoire	Prix limite de vente par le distributeur	Reste à charge avant assurance complémentaire	Renouvellement
Prothèse capillaire totale de classe I + un accessoire textile*	350 €	350 €	0 €	
Prothèse capillaire totale de classe II + un accessoire textile*	250 €	700 €	Entre 0 et 450 €	Possible au bout de 12 mois suivant la date de prise en charge précédente
Prothèse capillaire partielle + un accessoire textile*	125 €	125 €	0 €	
Accessoires capillaires (par 3)	20 €	40 €	Entre 0 et 20 €	

*La prise en charge financière d'une prothèse capillaire s'accompagne de la prise en charge inaliénable d'un accessoire textile permettant de recouvrir la tête nue.

Figure 37 : Prise en charge des perruques (82)

Il est important que les patients soient informés des différentes aides esthétiques existantes et qu'ils soient orientés vers des professionnels qualifiés. Dans certains établissements hospitaliers, des socio-esthéticiennes sont là pour orienter et aider les patients à accepter leur nouvelle image.

Les socio-esthéticiennes possèdent en complément de leur formation d'esthétique (soins du visage et du corps, maquillage, ...), des compétences techniques et une capacité d'écoute leur permettant d'aider les patients à accepter la modification de leur image corporelle que ce soit en cas de vieillesse ou comme pour les patients cancéreux, de maladie. Elles peuvent apprendre au patient des techniques de maquillage « bonne mine » ou correcteur en cas de cicatrice par exemple mais aussi à poser joliment un foulard ou une perruque. Moment très apprécié des patients, les socio-esthéticiennes apportent une aide psychologique et un soin technique. Elles font partie intégrante de l'équipe soignante (83).

2. Réalisation d'une étude

2.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude que nous allons mener vise à dresser un état des lieux des connaissances et des informations reçues par les patients traités à l'ICANS et au GHR de Mulhouse sur la iatrogénie cutanée et au niveau des phanères, des traitements anticancéreux en cours mais aussi sur l'utilisation des produits dermocosmétiques et/ou des aides esthétiques pour la prise en charge de cette iatrogénie.

L'autre point, qui constitue l'objectif secondaire, est l'évaluation socio-économique des patients afin d'estimer leurs capacités d'accès à ce type de soins et d'aides, non pris en charge par l'Assurance Maladie à l'exception des prothèses capillaires, et ainsi appréhender l'égalité d'accès aux soins pour les patients atteints de cancer.

2.2. Matériels et méthodes

Dans un premier temps, un questionnaire (disponible dans le protocole d'étude en annexe 10) a été construit. Comportant une série de 25 questions, le questionnaire intègre un score de précarité, le score EPICES, l'évaluation des connaissances sur les risques d'effets indésirables cutanés et au niveau des phanères, le recueil de la perception de ces effets indésirables, l'évaluation de l'utilisation de soins dermocosmétiques et/ou aides esthétiques par le patient, l'évaluation de la satisfaction des patients quant à ces soins et/ou aides et l'évaluation des capacités financières pour le soulagement ou le camouflage de ces effets indésirables.

Une fois achevé et avant d'être soumis aux patients, une commission de l'ICANS, la commission CORE s'est réunie afin d'étudier le questionnaire et l'enquête dans son ensemble. Celle-ci a proposé le classement de l'étude dans la catégorie 2 (RIPH2), recherche interventionnelle à risque et contrainte minimales, nécessitant ainsi une validation par un comité extérieur, le comité de protection des personnes (CPP) (84). Suite à cette décision, un protocole pour l'essai clinique nommé DERMOCOS, a été écrit afin d'être soumis au CPP (examen prévu le 5 mai 2023), il est disponible en annexe 10.

L'étude sera réalisée, si le CPP donne un avis favorable, dans le service d'Oncologie en Hôpital de jour, sur une période estimée à huit semaines. Un minimum de 210 patients est souhaité, représentant l'inclusion de 30 patients par filière pour les sept filières de cancers (digestifs, cérébral, poumon, gynécologie, urologie, sein et ORL). Les patients ciblés sont des patients atteints d'un cancer solide en cours de traitement à l'ICANS ou au GHR de Mulhouse (étude multicentrique), âgés de 18 ans ou plus, lisant et comprenant le français.

S'ils acceptent de participer à l'étude, la signature du consentement éclairé est nécessaire avant la réalisation de toute procédure liée à l'étude après un temps de réflexion suffisant laissé à la discrétion du patient. Pour ce faire, une note d'information, disponible en annexe 11 leur sera soumise.

Les données de cette étude seront recueillies de façon non anonyme auprès des patients en salle d'attente puis retranscrite dans un cahier d'observation électronique. Les données socio-démographiques (âge, sexe), la localisation de la maladie cancéreuse, son stade et le/les traitement(s) devant être administré(s) le jour de l'enquête seront également renseigné à partir du logiciel de prescription des anticancéreux injectables. Les résultats ainsi obtenus à l'issue de la collecte et du traitement des données seront présentés dans une seconde thèse soutenue par Seçil SEVIC, actuellement étudiante en 5^{ème} année à la faculté de pharmacie de Strasbourg.

Conclusion

Bien que l'incidence des cancers était en 2018 en baisse, l'oncologie représente un domaine en constante évolution. Cette évolution de la recherche et de la compréhension du génome a conduit à l'avènement de nouvelles thérapies personnalisées au cours des dernières années, complétant ainsi l'arsenal thérapeutique déjà disponible.

Les chimiothérapies cytotoxiques ainsi que les thérapies ciblées sont aujourd'hui, parmi les traitements existants, les plus incriminés en termes d'effets indésirables. Bien que s'inscrivant dans une médecine plus personnalisée et précise, les thérapies ciblées montrent certes une meilleure tolérance en termes d'effets indésirables généraux, mais sont bien plus représentées dans les manifestations cutanées.

Aussi nombreux et diversifiés soient-ils, les effets indésirables induits par les traitements anticancéreux peuvent aller de la simple rougeur à la mise en jeu du pronostic vital. Ils représentent souvent un vrai fardeau pour les patients qui en subissent les conséquences : gêne esthétique, douleurs, voir limitation des activités de la vie quotidienne. Une prise en charge précoce, à l'initiation des traitements, est essentielle à leur bon déroulement et à l'adhésion du patient.

Des mesures de prévention peuvent être mises en place en amont de l'apparition d'un quelconque trouble cutané. Elles regroupent notions d'hygiène, utilisation de produits adaptés et modification d'habitudes de vie. A elles seules, ces mesures peuvent parfois éviter l'apparition des toxicités ou en limiter la sévérité.

Chaque effet indésirable présenté dans ce travail se manifeste d'une façon plus ou moins marquée en fonction des patients et des traitements. La prise en charge est très dépendante du grade de sévérité observé et les différentes actions ont été reprises afin d'aider au mieux les professionnels de santé à répondre aux besoins du patient.

Autour de l'accompagnement du patient cancéreux, le pharmacien trouve toute sa place. Comme le prévoit la convention pharmaceutique, il assure un rôle d'accompagnement du patient pour les pathologies chroniques et d'éducation des thérapeutiques. En tant que professionnel de santé de premier recours et grâce à sa proximité avec le patient, le pharmacien et particulièrement le pharmacien d'officine occupe une place primordiale dans les soins de support. Il a pour mission d'informer, conseiller, accompagner et orienter le patient dans son parcours de soins. Il peut également alimenter les connaissances sur les toxicités dermatologiques en participant à la pharmacovigilance de ces traitements.

Les résultats de l'étude menée permettront davantage d'affiner le rôle du pharmacien mais aussi des autres professionnels de santé en ciblant au mieux les besoins des patients. Ce travail pourrait ainsi servir d'outil notamment lors de la prise en charge du patient au cours d'entretiens oncologiques. Il sera néanmoins à compléter en fonction de l'évolution des connaissances.

Annexes

Annexe 1 : Agents mis en cause dans la xérose et le prurit

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Sécheresse cutanée / xérose	Prurit
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib	Très fréquent (12%)	Très fréquent (13%)
		Gefitinib	Très fréquent	Très fréquent
		Afatinib	Très fréquent	Très fréquent
		Osimertinib	Très fréquent (32%)	Très fréquent (17%)
	Anti-ALK	Brigatinib	Fréquent	Très fréquent
	Anti-HER2	Lapatinib	Très fréquent	Très fréquent
		Trastuzumab	Fréquent	Fréquent
		Pertuzumab	Très fréquent	Très fréquent
	Inhibiteur mTOR	Everolimus	Fréquent	Très fréquent
	Anti-CDK	Palbociclib	Très fréquent (11%)	
		Abémaciclib	Fréquent	Très fréquent
		Ribociclib	Fréquent	Très fréquent
	Anti-Trop2	Govitecan + Sacituzumab	Fréquent (9%)	Très fréquent (12%)
	Anti-BRAF	Vémurafenib	Très fréquent	Très fréquent
		Dabrafénib	Fréquent	Fréquent
		Encorafénib	Très fréquent	Très fréquent
	Anti-MEK	Tramétinib	Très fréquent	Très fréquent
		Binimetinib	Très fréquent	Très fréquent
	Inhibiteur voie Hedgehog	Vismodegib		Très fréquent
		Sonidegib		Très fréquent
	Anti-EGFR	Panitumumab	Très fréquent	Très fréquent
	Anti-angiogénique	Bevacizumab	Très fréquent	
		Sorafenib	Très fréquent	Très fréquent
		Sunitinib	Très fréquent	Fréquent
Pazopanib		Fréquent (4%)	Fréquent (3%)	
Axitinib		Très fréquent (10%)	Fréquent (6%)	
Vandetanib		Très fréquent	Très fréquent	
Regorafénib		Fréquent		
Cabozantinib		Fréquent	Fréquent	
Immunothérapie	Anti-CTLA4	Ipilimumab	Fréquent	Très fréquent
	Anti-PD1	Nivolumab	Fréquent	Très fréquent
		Pembrolizumab	Fréquent	Très fréquent
		Cemiplimab		Très fréquent (13%)
		Dostarlimab		Très fréquent
	Anti-PDL-1	Atezolizumab	Fréquent	Très fréquent
		Avelumab	Fréquent	Fréquent
Durvalumab			Très fréquent	

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Sécheresse cutanée / xérose	Prurit
Hormonothérapie	Analogue LHRH-GnRH	Leuproréline		Fréquent
	Antagoniste GnRH	Dégarelix		Peu fréquent
	Anti-androgène	Bicalutamide	Fréquent	Fréquent
		Enzalutamide	Fréquent	Fréquent
		Apalutamide		Fréquent
	Progestatif	Médroxy-progestérone		Fréquent
	Anti-aromatase	Exemestane		Fréquent
		Létrozole	Fréquent	
Cytotoxique	Alkylant	Cyclophosphamide		Très rare
		Fotémustine		Peu fréquent
		Thiotepa		Très fréquent
		Altretamine		Indéterminé
		Procarbazine		Très fréquent (15 - 18%)
		Temozolomide	Fréquent	Fréquent
		Carboplatine		Indéterminé
		Mitomycine C		Indéterminé
	Anti-métabolite	Raltitrexed		Fréquent
		Pemetrexed		Fréquent
		Capecitabine	Fréquent	Fréquent
		Trifluridine + Tripiracil	Fréquent	Fréquent
		Gemcitabine		Très fréquent
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine		Fréquent
		Doxorubicine liposomale pégylée	Fréquent	Fréquent
		Epirubicine		Rare
	Inhibiteur de TOP I	Topotécan		Fréquent
	Agent scindant	Bléomycine		Très fréquent
	Poison du fuseau	Paclitaxel	Fréquent	Fréquent
		Cabazitaxel	Fréquent (2%)	
		Docetaxel		Indéterminée
		Eribuline	Fréquent	Fréquent (4%)

Annexe 2 : Agents mis en cause dans le syndrome main pied

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Érythrodysesthésie palmaire-plantaire	Desquamation cutanée	Hyperkératose	
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib	Rare			
		Gefitinib	Peu fréquent			
		Afatinib	Fréquent			
		Osimertinib	Fréquent (2%)			
	Anti-HER2	Lapatinib	Très fréquent			
		Trastuzumab	Très fréquent			
	Inhibiteur mTOR	Everolimus	Fréquent	Fréquent		
	Anti-PARP	Rucaparib	Fréquent			
	Anti-BRAF	Vémurafenib	Très fréquent		Très fréquent	
		Dabrafénib	Très fréquent		Très fréquent	
		Encorafénib	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	
	Anti-MEK	Cobimétinib			Très fréquent	
		Tramétinib	Fréquent			
		Binimétinib	Fréquent		Très fréquent	
	Anti-EGFR	Panitumumab	Fréquent	Fréquent		
	Anti-angiogénique	Bevacizumab	Fréquent			
		Aflibercept	Très fréquent			
		Sorafenib	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	
		Sunitinib	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	
		Pazopanib	Très fréquent (18%)	Peu fréquent		
Axitinib		Très fréquent (32%)				
Vandetanib		Fréquent				
Regorafénib		Très fréquent	Fréquent			
Lenvatinib		Très fréquent		Fréquent		
Cabozantinib		Très fréquent		Fréquent		
Immunothérapie	Anti-CTLA4	Ipilimumab		Peu fréquent		
	Anti-PDL-1	Avelumab		Rare		
Cytotoxique	Alkylant	Temozolomide		Peu fréquent		
		Oxaliplatine	Fréquent	Fréquent		
		Mitomycine C		Indéterminé		
	Anti-métabolite	Pemetrexed			Très fréquent	
		5-Fluorouracile	Très fréquent			
		Capecitabine	Très fréquent	Fréquent		
		Trifluridine + Tripiracil	Fréquent	Peu fréquent		
		Gemcitabine		Rare		
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine	Très rare			
		Doxorubicine liposomale pégylée	Très fréquent	Fréquent		
	Agent scindant	Bléomycine			Très fréquent	
	Poison du fuseau	Paclitaxel	Indéterminée			
		Docetaxel	Indéterminée			
		Eribuline	Fréquent			
	Autre cytotoxique	Trabectédine	Très fréquent			

Annexe 3 : Agents impliqués dans les éruptions cutanées

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Rash	Éruptions cutanées	Dermatite	Érythème
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib		Très fréquent		
		Afatinib		Très fréquent		
		Osimertinib	Très fréquent (45%)			
	Anti-ALK	Crizotinib	Très fréquent (13%)			
		Alectinib		Très fréquent		
		Lorlatinib		Très fréquent (14%)		
		Ceritinib	Très fréquent (20%)			
	Anti-HER2	Brigatinib		Très fréquent		
		Lapatinib	Très fréquent			
		Trastuzumab	Très fréquent		Fréquent	Très fréquent
	Inhibiteur mTOR	Pertuzumab	Très fréquent			
		Everolimus	Très fréquent			Fréquent
		Anti-CDK	Palbociclib	Très fréquent (18%)		
	Abémaciclib		Très fréquent			
	Ribociclib		Très fréquent			Fréquent
	Anti-Trop2	Govitecan + Sacituzumab	Fréquent (7%)	Très fréquent (16%)		
	Anti-PARP	Olaparib		Fréquent	Peu fréquent	
		Niraparib		Fréquent		
		Rucaparib	Fréquent	Fréquent		Fréquent
	Anti-BRAF	Vémurafenib	Très fréquent	Très fréquent		Très fréquent
		Dabrafénib		Très fréquent		Fréquent
		Encorafénib	Très fréquent			Très fréquent
	Anti-MEK	Cobimétinib	Très fréquent	Très fréquent		
		Tramétinib		Très fréquent		
		Binimetinib	Très fréquent			Fréquent
	Inhibiteur voie Hedgehog	Vismodegib	Très fréquent			
		Sonidegib	Fréquent			
	Anti-EGFR	Panitumumab	Très fréquent		Fréquent	Très fréquent
	Anti-angiogénique	Bevacizumab			Très fréquent	
		Sorafenib	Très fréquent		Fréquent	Très fréquent
		Sunitinib	Très fréquent		Fréquent	Fréquent
		Pazopanib	Très fréquent (11%)	Très fréquent (11%)		Fréquent (2%)
		Axitinib	Très fréquent (14%)			Fréquent (4%)
Vandetanib			Très fréquent	Très fréquent		
Regorafénib			Très fréquent			
Lenvatinib			Très fréquent			
Cabozantinib		Très fréquent			Fréquent	
Immunothérapie	Anti-CTLA4	Ipilimumab		Très fréquent	Fréquent	Fréquent
	Anti-PD1	Nivolumab		Très fréquent		Fréquent
		Pembrolizumab		Très fréquent	Fréquent	Fréquent

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Rash	Éruptions cutanées	Dermatite	Érythème	
		Cemiplimab		Très fréquent (21%)			
		Dostarlimab		Très fréquent			
	Anti-PDL-1	Atezolizumab			Très fréquent		
		Avelumab	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
		Durvalumab			Très fréquent	Peu fréquent	
Hormonothérapie	Analogue LHRH-GnRH	Goséréline	Fréquent				
		Leuproréline		Peu fréquent			
	Antagoniste GnRH	Dégarelix	Fréquent			Peu fréquent	
	Anti-androgène	Acétate de cyprotérone	Indéterminé				
		Bicalutamide	Fréquent	Fréquent			
		Enzalutamide	Indéterminée				
		Apalutamide			Très fréquent		
		Darolutamide			Fréquent		
	Inhibiteur CYP17	Abidatéron	Fréquent				
	Progestatif	Mégestrol	Indéterminée				
		Médroxy-progestérone			Indéterminé		
	Anti-aromatase	Exemestane			Fréquent		
		Anastrozole			Très fréquent		
		Létrozole	Fréquent				
	SERM	Tamoxifène			Très fréquent		
		Tomérfène		Très fréquent			
	SERD	Fulvestrant			Très fréquent		
	Cytotoxique	Alkylant	Cyclo-phosphamide	Rare		Rare	Indéterminé
			Ifosfamide		Très rare	Rare	
			Melphalan			Rare	
Carmustine						Très fréquent	
Estramustine					Indéterminé		
Thiotepa					Très fréquent		Fréquent
Altretamine			Indéterminé				
Dacarbazine			Rare		Peu fréquent		Rare
Procarbazine			Très fréquent (15 - 18%)				
Temozolomide			Très fréquent			Peu fréquent	Fréquent
Cisplatine					Indéterminé		Fréquent
Carboplatine					Indéterminé		Indéterminé
Oxaliplatine			Fréquent				
Mitomycine C			Indéterminé				
Anti-métabolite		Raltitrexed			Très fréquent		
		Pemetrexed			Très fréquent	Très rare	Rare
		5-Fluorouracile	Indéterminé			Indéterminé	
		Capecitabine			Fréquent	Fréquent	Fréquent
		Trifluridine + Tripiracil	Fréquent				Peu fréquent
		Gemcitabine			Très fréquent		

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Rash	Éruptions cutanées	Dermatite	Érythème
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine				Très fréquent
		Doxorubicine liposomale pégylée		Très fréquent	Peu fréquent	Fréquent
		Epirubicine		Indéterminé		Rare
	Agent scindant	Bléomycine				Très fréquent
	Poison du fuseau	Paclitaxel	Très fréquent		Peu fréquent	
		Cabazitaxel				Peu fréquent
		Eribuline	Fréquent (5%)			Fréquent
	Autre cytotoxique	Trabectédine		Fréquent		

Annexe 4 : Agents impliqués dans les éruptions acnéiformes

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Dermatite acnéiforme	Urticaire
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib	Très fréquent (75%)	
		Géfitinib	Très fréquent	Fréquent
		Afatinib	Très fréquent	
		Osimertinib		Fréquent (2%)
	Anti-ALK	Lorlatinib	Très fréquent (14%)	
	Anti-HER2	Lapatinib	Très fréquent	
		Trastuzumab	Fréquent	Peu fréquent
	Inhibiteur mTOR	Everolimus	Fréquent	
	Anti-BRAF	Dabrafénib	Fréquent	
		Encorafenib	Fréquent	
	Anti-MEK	Cobimétinib	Très fréquent	
		Tramétinib	Très fréquent	
		Binimetinib	Fréquent	
	Anti-EGFR	Panitumumab	Très fréquent	
	Anti-angiogénique	Sorafenib	Fréquent	
		Sunitinib	Fréquent	
Vandetanib		Très fréquent		
Cabozantinib		Fréquent		
Immunothérapie	Anti-CTLA4	Ipilimumab		Fréquent
	Anti-PD1	Nivolumab		Fréquent
		Pembrolizumab	Fréquent	
Hormonothérapie	Analogue LHRH-GnRH	Triptoréline	Peu fréquent	
	Antagoniste GnRH	Dégarelix		Peu fréquent
	Progestatif	Médroxyprogestérone	Fréquent	Fréquent
	Anti-aromatase	Exemestane		Fréquent
		Anastrozole		Peu fréquent
	SERM	Tamoxifène		Indéterminée
		Tomérfifène	Très rare	Très fréquent
SERD	Elacestant	Indéterminé		
Cytotoxique	Alkylant	Cyclophosphamide		Indéterminé
		Melphalan / Dacarbazine		Rare
		Temozolomide		Peu fréquent
		Carboplatine		Indéterminé
		Raltitrexed	Peu fréquent	
	Anti-métabolite	Pemetrexed		Fréquent
		5-Fluorouracile		Indéterminé
		Capecitabine		Peu fréquent
		Trifluridine + Tripiracil	Peu fréquent	Peu fréquent
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine		Rare
		Doxorubicine liposomale pégylée	Peu fréquent	Peu fréquent
		Epirubicine		Rare
Paclitaxel			Peu fréquent	
Poison du fuseau				

Annexe 5 : Agents impliqués dans les réactions de photosensibilisation

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Photosensibilité
Thérapie ciblée	Anti-ALK	Crizotinib	Peu fréquent
		Alectinib	Fréquent
		Brigatinib	Fréquent
	Anti-PARP	Niraparib	Fréquent
		Rucaparib	Très fréquent
	Anti-BRAF	Vémurafenib	Très fréquent
		Dabrafénib	Fréquent
		Encorafenib	Fréquent
	Anti-MEK	Cobimétinib	Très fréquent
		Binimetinib	Fréquent
Anti-angiogénique	Pazopanib	Peu fréquent	
	Vandetanib	Très fréquent	
Hormonothérapie	Anti-androgène	Bicalutamide	Rare
	SERM	Toméridène	Peu fréquent
Cytotoxique	Alkylant	Dacarbazine	Peu fréquent
		Temozolomide	Peu fréquent
	Anti-métabolite	5-Fluorouracile	Indéterminé
		Capecitabine	Peu fréquent
		Trifluridine + Tripiracil	Peu fréquent
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine	Très fréquent
		Epirubicine	Indéterminé
	Poison du fuseau	Paclitaxel	Peu fréquent

Annexe 6 : Agents impliqués dans l'alopecie et la modification de la couleur des cheveux

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Alopecie	Modification couleur des cheveux
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib	Fréquent	
		Géfitinib	Fréquent	
		Osimertinib	Fréquent (5%)	
	Anti-HER2	Lapatinib	Très fréquent	
		Trastuzumab	Très fréquent	
		Pertuzumab	Très fréquent	
	Inhibiteur mTOR	Everolimus	Fréquent	
	Anti-CDK	Palbociclib	Très fréquent (27%)	
		Abémaciclib	Très fréquent	
		Ribociclib	Très fréquent	
	Anti-Trop2	Govitecan + Sacituzumab	Très fréquent (45%)	
	Anti-PARP	Talazoparib	Très fréquent (22%)	
	Anti-BRAF	Vémurafenib	Très fréquent	
		Dabrafénib	Très fréquent	
		Encorafenib	Très fréquent	
	Anti-MEK	Trametinib	Très fréquent	
		Binimetinib	Très fréquent	
	Inhibiteur voie Hedgehog	Vismodegib	Très fréquent	
		Sonidegib	Très fréquent	
	Anti-EGFR	Panitumumab	Très fréquent	
	Anti-angiogénique	Sorafenib	Très fréquent	
Sunitinib		Fréquent	Très fréquent	
Pazopanib		Très fréquent (11%)	Très fréquent (35%)	
Axitinib		Fréquent (4%)		
Regorafenib		Fréquent		
Lenvatinib		Très fréquent		
Cabozantinib		Fréquent	Fréquent	
Immunothérapie	Anti-CTLA4	Ipilimumab	Fréquent	Peu fréquent
	Anti-PD1	Nivolumab	Fréquent	
		Pembrolizumab	Fréquent	Peu fréquent
Hormonothérapie	Analogue LHRH-GnRH	Goséréline	Indéterminé	
		Leuproréline	Rare	
	Antagoniste GnRH	Dégarelix	Peu fréquent	
	Anti-androgène	Bicalutamide	Fréquent	
		Nilutamide	Fréquent	
		Apalutamide	Fréquent	
	Progestatif	Mégestrol	Indéterminé	
		Médroxyprogestérone	Fréquent	
	Anti-aromatase	Exemestane	Fréquent	
		Anastrozole	Fréquent	
		Létrozole	Fréquent	
SERM	Tamoxifène	Fréquent		
	Tomérfifène	Très rare		

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Alopécie	Modification couleur des cheveux
Cytotoxique	Alkylant	Cyclophosphamide	Très fréquent	
		Ifosfamide	Très fréquent	
		Melphalan	Indéterminé	
		Carmustine	Fréquent	
		Iomustine	Indéterminé	
		Thiotepa	Très fréquent	
		Dacarbazine	Peu fréquent	
		Procarbazine	Fréquent	
		Temozolomide	Très fréquent	
		Cisplatine	Indéterminé	
		Carboplatine	Fréquent	
		Oxaliplatine	Très fréquent	
		Mitomycine C	Indéterminé	
		Anti-métabolite	Raltitrexed	Fréquent
	Pemetrexed		Fréquent	
	5-Fluorouracile		Indéterminé	
	Capecitabine		Fréquent	
	Trifluridine + Tripiracil		Fréquent	
	Gemcitabine		Très fréquent	
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine	Très fréquent	
		Epirubicine	Très fréquent (60 - 90%)	
		Etoposide	Très fréquent (8 - 20%)	
	Inhibiteur de TOP I	Topotécan	Très fréquent	
		Irinotécan	Très fréquent	
	Agent scindant	Bléomycine	Très fréquent	
	Poison du fuseau	Vinblastine	Indéterminé	
		Vincristine	Très fréquent	
		Vinorelbine	Très fréquent (30%)	
		Paclitaxel	Très fréquent	
		Cabazitaxel	Fréquent (7%)	
Docetaxel		Très fréquent		
Eribuline		Très fréquent		
Autre cytotoxique	Trabectédine	Fréquent		

Annexe 7 : Agents impliqués dans les modifications des ongles

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Atteinte unguéale	Modifications de la couleurs des ongles
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib	Peu fréquent	
		Gefitinib	Fréquent	
		Afatinib	Fréquent	
	Anti-HER2	Lapatinib	Fréquent	
		Trastuzumab	Très fréquent	
		Pertuzumab	Très fréquent	
	Inhibiteur mTOR	Everolimus	Fréquent	
	Anti-CDK	Abémaciclib	Fréquent	
	Anti-EGFR	Panitumumab	Fréquent	
	Anti-angiogénique	Sunitinib	Fréquent	
		Pazopanib	Peu fréquent	
		Vandetanib	Très fréquent	
		Regorafenib	Peu fréquent	
Cytotoxique	Alkylant	Cyclophosphamide		Rare
		Oxaliplatine	Fréquent	
	Anti-métabolite	Capecitabine	Fréquent	
		Trifluridine + Tripiracil	Peu fréquent	
	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine		Rare
		Doxorubicine liposomale pégylée	Peu fréquent	
		Epirubicine		Indéterminé
	Agent scindant	Bléomycine		Très fréquent
	Poison du fuseau	Paclitaxel	Fréquent	Fréquent
		Cabazitaxel	Fréquent	
Docetaxel		Très fréquent		
Eribuline		Fréquent		

Annexe 8 : Agents impliqués dans les paronychies

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Paronychie	Périonyxis
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Erlotinib	Fréquent	
		Afatinib	Très fréquent	
		Osimertinib		Très fréquent (33%)
	Anti-HER2	Lapatinib	Fréquent	
		Pertuzumab	Fréquent	
	Anti-MEK	Trametinib		Fréquent
	Anti-EGFR	Panitumumab		Très fréquent

Annexe 9 : Agents impliqués dans les onycholyses

Type d'anticancéreux	Classe thérapeutique	Molécule / DCI	Onycholyse
Thérapie ciblée	Anti-EGFR	Panitumumab	Peu fréquent
Cytotoxique	Inhibiteur de TOP II	Doxorubicine	Rare
	Poison du fuseau	Paclitaxel	Fréquent



**Étude chez des patients cancéreux concernant leur accès
aux soins dermo-cosmétiques et aides esthétiques**

DERMOCOS

Version N° 1.0 du 01.03.2023

N°ID-RCB : XXX

N° Projet : 2023-001

PROMOTEUR	INSTITUT DE CANCEROLOGIE STRASBOURG EUROPE (ICANS) <u>Siège social :</u> 3, Rue de la Porte de l'Hôpital 67065 STRASBOURG Cedex Tél. : 03 68 33 95 23 Fax. : 03 88 25 85 25 <u>Lieu de recherche :</u> 17 rue Albert Calmette BP 23025, 67033 STRASBOURG
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM , MCU-PH en pharmacologie et pharmacie clinique, ICANS Email : n.etienne-selloum@icans.eu
INVESTIGATEURS ASSOCIÉS	Dr Martin DEMARCHI , chef de service oncologie, ICANS Dr Pierre COLIAT , chef de service pharmacie, ICANS
COMITÉ DE PILOTAGE	Seçil CEVIC , étudiante en pharmacie (5 ^e année), ICANS Clémence PENN , étudiante en pharmacie (6 ^e année), ICANS
CELLULE PROMOTION	Manon VOEGELIN , Chef de projet, ICANS Claire VIT , Chef de projet, ICANS Alexandre BERNARD , Data Manager, ICANS Email : promotion-rc@icans.eu

APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE

Version n° 1.0 du 01.03.2023

Promoteur	Institut de cancérologie Strasbourg Europe		
	Nom	Date	Signature
Administrateur	Par délégation Madame Andréa MIGNEREY Directrice des ressources humaines et de la recherche		
Investigateur coordonnateur	Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM MCU-PH en pharmacologie et pharmacie clinique		

Je reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole « DERMOCOS : *Étude chez des patients cancéreux concernant leur accès aux soins dermo-cosmétiques et aides esthétiques* », version 1.0 du 01.03.2023 et accepte de conduire cet essai en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, en application de la loi de Santé Publique (2004-806 du 9 août 2004).

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE	5
II.	OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION.....	5
III.	POPULATION ETUDIEE	6
1.	CRITERES D'INCLUSION	6
2.	CRITERES DE NON INCLUSION	6
3.	CRITERES D'EXCLUSION ET DE SORTIE D'ETUDE	6
IV.	DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ESSAI.....	6
1.	MODALITES DE RECRUTEMENT.....	6
2.	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT	6
3.	PLAN EXPERIMENTAL	6
4.	CALENDRIER PREVISIONNEL	7
V.	STATISTIQUES.....	7
1.	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES UTILISEES	7
2.	NOMBRE DE PERSONNES A INCLURE ET JUSTIFICATION	7
VI.	GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....	8
VII.	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES	8
VIII.	RECUEIL DE DONNEES.....	8
1.	DONNEES SOURCES.....	8
2.	CAHIER D'OBSERVATION	9
3.	BASE DE DONNEES	9
IX.	DONNEES ET ASSURANCE QUALITE	9
1.	SAISIE INFORMATIQUE DES DONNEES.....	9
2.	CONTROLE DE COHERENCE	9
3.	MONITORING	9
X.	ARCHIVAGE.....	10
XI.	CONSIDERATIONS ETHIQUES	10
XII.	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ET AUTORITE COMPETENTE	10
XIII.	INFORMATION ET CONSENTEMENT DU PATIENT	10
XIV.	PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL	11
XV.	RESPONSABILITE DU PROMOTEUR.....	11
XVI.	RESPONSABILITE DE L'INVESTIGATEUR.....	11
XVII.	CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	12
XVIII.	PROPRIETES DES DONNEES.....	13
XIX.	ASSURANCE	13
XX.	CONFIDENTIALITE ET PUBLICATIONS DES RESULTATS.....	14
XXI.	BIBLIOGRAPHIE	14
XXII.	ANNEXES :.....	15

<i>ANNEXE 1 : Questionnaire patients.....</i>	<i>15</i>
<i>ANNEXE 2 : DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE</i>	<i>20</i>
<i>ANNEXE 3 : AVIS DU CPP.....</i>	<i>27</i>
<i>ANNEXE 4 : ATTESTATION ASSURANCE</i>	<i>28</i>

I. Introduction et justification scientifique de l'étude

La prise en charge des cancers peut être à l'origine d'effets indésirables cutanés et au niveau des phanères. Cette iatrogénie, lorsqu'elle est d'origine médicamenteuse, varie en fréquence et en sévérité selon les molécules utilisées, leurs dosages mais dépend aussi d'une susceptibilité individuelle¹. Rarement graves, ces effets indésirables peuvent être la source d'une altération significative de l'image corporelle et de la qualité de vie des malades. Dans les situations les plus sévères ils peuvent nécessiter des modifications du traitement et l'introduction de traitement curatif. Il est cependant possible de limiter l'impact de certains de ces effets indésirables avec la mise en place de traitements préventifs et de conseils pratiques de types soins dermocosmétiques ou par l'utilisation d'aides esthétiques. Néanmoins la majorité de ces soins de support ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie, ce qui peut représenter une source d'inégalité d'accès aux soins pour les patients atteints de cancer. Notre étude vise à réaliser un état des lieux des connaissances et des informations reçues par les patients cancéreux, ainsi qu'à évaluer leurs capacités financières d'accès à ce type de soins ou d'aides.

II. Objectifs et critères d'évaluation

Principal	
Objectif	Critère d'évaluation
État des lieux des connaissances et des informations reçues par les patients traités à l'ICANS sur la iatrogénie cutanée et au niveau des phanères des traitements anticancéreux en cours et de l'utilisation des produits dermo-cosmétiques et/ou des aides esthétiques.	Recueil du questionnaire patient (Annexe 1 ; Paragraphe « Questions portant sur les soins dermo-cosmétiques et aides esthétiques »)
Secondaires	
Objectifs	Critères d'évaluations
Évaluation socio-économique afin d'estimer les capacités d'accès des patients à ce type de soins et d'aides et d'appréhender l'égalité d'accès aux soins.	Recueil du questionnaire patient (Annexe 1 ; Paragraphe « Informations personnelles », calcul du score EPICES ²)
Analyse en sous-groupe en fonction de la localisation tumorale et en fonction de la iatrogénie possible des traitements anticancéreux en cours pour appréhender l'égalité d'accès à l'information en fonction de ces paramètres.	Recueil des données médicales des patients, à partir du logiciel de prescription de chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Localisation tumorale et sous-type moléculaire, - Phase de traitement (néo-adjuvante adjuvante, localement avancée, métastatique 1^o ligne ou métastatique 2^o ligne ou plus). - Nature des traitements reçus le jour du recueil.

III. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

- Patient atteint d'un cancer solide (de localisation : digestive, pulmonaire, cérébrale, gynécologique, mammaire, ORL, urologique) en cours de traitement* à l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe.
- Patient âgé de 18 ans ou plus.
- Lisant et comprenant le français.
- Ayant donné par écrit son consentement éclairé.

*Note : en cours de traitement, y compris pour les patients venant en Hôpital de Jour pour leur première cure de traitement

2. Critères de non inclusion

- Patient mineur ou incapable majeur.
- Personne ne lisant pas le français.
- Patient sous sauvegarde de justice.

3. Critères d'exclusion et de sortie d'étude

- Fin de suivi protocolaire.
- Retrait du consentement.
- Décision de l'investigateur.
- Décision du promoteur.

IV. Déroulement pratique de l'essai

1. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés à l'ICANS dans le service d'Oncologie en Hôpital de Jour par un investigateur pharmacien hospitalier.

Il s'agit de patients atteints d'un cancer solide (localisation : digestive, pulmonaire, cérébrale, gynécologique, mammaire, ORL, urologique) en cours de traitement à l'ICANS.

2. Modalités d'information et de recueil du consentement

La signature du consentement éclairé est nécessaire avant la réalisation de toute procédure liée à l'étude après un temps de réflexion suffisant laissé à la discrétion du patient.

Un exemplaire signé par le patient (ou la personne de confiance en cas d'impossibilité de signer lui-même) et l'investigateur sera remis au patient et l'original sera conservé par l'investigateur dans le dossier médical.

L'investigateur précisera les modalités de recueil de consentement dans le dossier médical du patient.

3. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, non comparative dans une cohorte de patients pris en charge à l'ICANS.

Lors de leur venue en hôpital de jour d'oncologie, les patients ayant accepté de participer à cette étude rempliront un questionnaire relatif à leurs connaissances et informations reçues concernant les effets indésirables des traitements anti-cancéreux sur la peau et les phanères (cf. Annexe 1). Il s'agit d'un questionnaire anonymisé avec pour objectif de recueillir un minimum de 30 réponses par localisation tumorale (digestive, pulmonaire, cérébrale, gynécologique, mammaire, ORL, urologique).

Ce questionnaire intègre un score de précarité (EPICES²), l'évaluation des connaissances sur le risque d'effets indésirables cutanés et au niveau des phanères, le recueil de la perception de ces effets indésirables, l'évaluation de la consommation de soins dermo-cosmétiques et/ou aides esthétiques par le patient, l'évaluation de la satisfaction des patients quant à ces soins et/ou aides et l'évaluation des capacités financières pour le soulagement ou le camouflage de ces effets indésirables.

A l'issue de ce questionnaire, les patients pourront, s'ils souhaitent obtenir plus d'informations ou de conseils pour la prise en charge des effets indésirables de leur traitement sur la peau ou les phanères (cheveux, cils, sourcils, poils ou ongles) évoquer leur souhait lors de la consultation avec l'oncologue. Cette prise en charge complémentaire pourra faire l'objet d'une consultation médicale supplémentaire au besoin. Les patients pourront également solliciter les conseils et/ou les soins de leur pharmacien d'officine ou d'une socio-esthéticienne de l'ICANS. Une aide psychologique est également disponible au sein de l'ICANS si les patients en ressentent le besoin.

4. Calendrier prévisionnel

Étapes	Dates prévisionnelles
Période d'inclusion	8 semaines
Période de suivi	Non applicable (La durée de participation est d'une seule journée pour chaque participation)
Durée totale de l'étude	8 semaines

V. Statistiques

1. Description des méthodes statistiques utilisées

Les variables quantitatives seront décrites à l'aide des statistiques descriptives usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Les variables qualitatives quant à elles seront décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Des proportions cumulées pourront également être calculées pour les variables à plus de deux modalités.

2. Nombre de personnes à inclure et justification

Nous estimons que sur une période de 8 semaines, il serait possible d'inclure un minimum de 30 patients par filière pour 7 filières de cancers : digestif, cérébral, poumon, gynécologie, urologie, sein, ORL. Soit un total de 210 patients minimum.

Cet essai étant purement descriptif, nous n'avons pas de nombre de sujet nécessaire à calculer.

VI. Gestion des événements indésirables

Cette recherche relève d'une catégorie 2 interventionnelle à risques et contraintes minimales et ne requiert donc pas une vigilance spécifique aux essais cliniques. Compte tenu de la nature des procédures spécifiques à l'étude qui sont uniquement la réalisation d'un questionnaire (Annexe 1) pouvant modifier la prise en charge médicale, la vigilance et la déclaration des événements indésirables suivra la procédure de gestion des événements indésirables associés aux soins ou à la prise en charge des patients de l'établissement où se déroule la recherche.

VII. Droit d'accès aux données et documents sources

L'investigateur autorise l'accès direct aux données et documents source conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, aux personnes chargées du contrôle de qualité de la recherche dûment mandatées à cet effet par le promoteur et à toutes personnes appelées à collaborer aux essais. Ces personnes prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et de l'Autorité Compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de l'étude.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de l'étude, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de l'étude.

Si une tierce personne désire avoir accès aux données dans le cadre d'une étude de recherche, elle devra faire une demande écrite accompagnée d'un projet de recherche aux membres du comité de pilotage.

VIII. Recueil de données

1. Données sources

Les documents source sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude (dossier médical informatisé du patient, comptes rendus des professionnels des soins de support, réponses aux questionnaires).

L'investigateur autorise l'accès direct à tous les documents source conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, aux personnes chargées du contrôle de qualité de la recherche dûment mandatées à cet effet par le promoteur et à toutes personnes appelées à collaborer aux essais. Ces personnes prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à l'essai et aux personnes qui s'y prêtent, notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et de l'Autorité Compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de l'étude. L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de l'étude, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de l'étude.

2. Cahier d'observation

Toutes les données de cette étude seront recueillies de façon anonyme puis retranscrites dans un cahier d'observation par l'investigateur ou une personne qu'il aura désignée.

Une trace de toutes les modifications apportées aux cahiers d'observations sera conservée. Ces traces doivent permettre de connaître, pour toute modification, la valeur antérieure, la date de la modification et la personne ayant procédé à la modification.

Pour attester l'authenticité et la précision des données figurant dans le cahier d'observation, l'investigateur apposera sa signature, en fin de cahier dans le cadre d'un CRF papier ou via une signature électronique dans le cadre d'un CRF électronique, conformément aux ICH E6 (R2).

3. Base de données

L'hébergement de la base de données est géré par l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Promoteur de l'essai.

La gestion des données de l'essai sera réalisée à l'aide d'un logiciel de saisie de données.

La liste des personnes autorisées à accéder aux données est définie par l'investigateur principal et le Promoteur. Chaque personne aura des identifiants strictement personnels et confidentiels pour accéder aux masques de saisie.

IX. Données et assurance qualité

1. Saisie informatique des données

CRF : le promoteur se chargera de collecter les cahiers signés par l'investigateur principal dans le but de retranscrire les données dans une base de données.

eCRF : les données sont directement saisies dans un cahier d'observation électronique pour l'investigateur et signé électroniquement. L'accès est sécurisé et personnel et toutes les modifications sont tracées.

2. Contrôle de cohérence

Des contrôles de cohérence des données recueillies seront réalisés informatiquement selon des règles prédéfinies entre le promoteur et l'investigateur. Des demandes d'information ou « queries » seront envoyées à l'investigateur pour corriger ou clarifier certaines données.

Toute modification de données sera tracée via un « audit trail » consultable avec le logiciel de saisie de données.

3. Monitoring

Un Attaché de Recherche Clinique, délégué par le promoteur, sera amené à organiser une visite de mise en place de l'étude. Il effectuera également une ou plusieurs visites en cours d'essai selon le rythme des inclusions et en fin d'essai.

Ces visites ont pour objet, selon le niveau de monitoring défini selon le plan de monitoring, de vérifier :

- Signature des formulaires de consentement éclairé conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques,
- Déclaration des événements indésirables graves,
- Respect du protocole de la recherche,

- Qualité des données recueillies dans les formulaires de recueil de données de l'étude : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, etc...),
- Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

X. Archivage

Les documents essentiels liés à l'essai ci-dessous précisés sont conservés par l'investigateur pendant au moins 15 ans après la fin du suivi du dernier sujet inclus :

- Le classeur investigateur
- Les cahiers d'observation complétés et validés par l'investigateur
- Les documents sources spécifiquement requis par la recherche

XI. Considérations éthiques

L'étude sera conduite conformément :

- aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki (Annexe 2),
- aux Bonnes Pratiques Cliniques définies par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH-E6(R2), 9 novembre 2016),
- à la Directive Européenne (2001/20/CE) du 4 avril 2001 sur la conduite des essais cliniques
- à la Loi Jardé n°2012-300 du 12 mars 2012 (application par décret du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine),
- à la loi Informatique et Libertés n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée,
- au Règlement Européen no 2016/679 des données personnelles (RGPD).

XII. Comité de Protection des Personnes et Autorité compétente

Conformément à la réglementation en vigueur, le promoteur procédera à la demande d'avis auprès du CPP désigné.

Toute modification du protocole fera également l'objet d'une demande d'avis auprès du CPP.

Aucune inclusion ou pré-inclusion n'aura lieu avant l'avis favorable du CPP ainsi que de la visite de mise en place de l'étude par le promoteur.

Le protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes XXX qui a rendu un avis favorable en date du XXX (Annexe 3).

Le résumé de l'étude et l'avis du CPP seront adressés pour information par le Promoteur à l'ANSM avant le début de l'étude.

XIII. Information et consentement du patient

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et écrit de celle-ci doit être recueilli après qu'elle ait été informée de façon exhaustive, par l'investigateur lors d'un entretien et après un délai de réflexion suffisant.

Les formulaires d'information et de consentement éclairé doivent être associés sur un même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée au participant à la recherche. Le sujet est libre de refuser de participer à l'étude, et il peut retirer à tout moment son consentement et ce, qu'elle qu'en soit la raison, et sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

Le formulaire de consentement doit être daté et signé personnellement par le participant à la recherche et l'investigateur (original archivé par l'investigateur, une copie sera remise au participant à la recherche).

L'original sera classé dans le classeur investigateur et le double sera remis au participant à la recherche.

De même, si un amendement au protocole venait à provoquer une révision des formulaires d'information et de consentement éclairé, il serait de la responsabilité de l'investigateur de faire signer et dater ces nouveaux formulaires par chacun des patients participant à l'étude, sans que cela ne concerne ceux ayant terminé l'étude. Cette information personnelle devra être conservée dans le dossier de l'investigateur et traitée de manière strictement confidentielle, répondant au Règlement européen n° 2016/679 des données personnelles (RGPD), mais devra pouvoir être examinée par les autorités compétentes et les personnes dûment autorisées.

XIV. Protection des données à caractère personnel

Le traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche sera réalisé dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi n°2004-801 du 06 août 2004 et des textes réglementaires pris pour son application.

XV. Responsabilité du promoteur

Le promoteur de l'étude, l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe, prend l'initiative de cette étude ; elle en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du promoteur dans le cadre de cette étude sont :

- L'obligation de souscription d'une assurance de responsabilité civile, la demande d'avis du projet initial et des amendements substantiels auprès du CPP, la demande d'autorisation du projet initial et des amendements substantiels auprès de l'autorité compétente,
- L'information de l'essai aux directeurs d'établissements et aux investigateurs,
- La déclaration à l'autorité compétente de toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu et la transmission de cette information au CPP et aux investigateurs de l'essai,
- La déclaration annuelle du rapport de sécurité à l'autorité compétente et au CPP,
- La déclaration à l'autorité compétente du début et de la fin de l'essai,
- La rédaction du rapport final de l'essai
- L'information des résultats de l'essai à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche,
- L'archivage des documents essentiels de l'essai dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

XVI. Responsabilité de l'investigateur

L'investigateur principal s'engage à conduire l'étude conformément au protocole de la recherche et aux réglementations en vigueur et notamment selon la décision du 24 novembre 2006 portant sur les Bonnes Pratiques Cliniques.

L'investigateur principal s'engage à conduire l'essai clinique conformément au protocole qui a été autorisé par le CPP.

L'investigateur ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP aient donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- De fournir au promoteur son curriculum vitae daté, signé et comportant son numéro d'inscription au Conseil National de l'Ordre des Médecins ou des Pharmaciens (CNOM ou CNOP), ainsi que ceux des co-investigateurs,
- D'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- De démarrer le recrutement des patients après autorisation du promoteur,
- De faire le maximum pour inclure le nombre requis de patients dans les limites de la période de recrutement établie.

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- De recueillir le consentement éclairé daté et signé personnellement par chaque participant à la recherche avant toute procédure spécifique à l'essai,
- De compléter régulièrement les cahiers d'observation (eCRF) pour chacun des patients inclus dans l'essai et de laisser au moniteur (ARC) mandaté par le Promoteur un accès direct aux documents source afin que ce dernier puisse valider les données du CRF,
- De déclarer au Promoteur, dans les meilleurs délais, tout événement indésirable grave survenant au cours de la recherche,
- De corriger et signer les corrections des cahiers d'observation (eCRF) et les demandes de correction (DCF).
- De s'assurer de la bonne organisation et de la qualité de l'étude, notamment en ce qui concerne le respect du protocole, le recueil des données, et d'une manière générale, les Bonnes Pratiques Cliniques
- De valider les données retranscrites dans le cahier de recueil de données (vérification de l'authenticité et de la cohérence),
- De s'assurer que l'anonymat des patients est respecté :
- De conserver une liste confidentielle d'identification des patients,
- De conserver dans un lieu sûr toute la documentation relative à l'étude (protocole, cahiers de recueil de données, dossier Investigateur, etc.)
- D'archiver des données selon la législation en vigueur, pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.
- D'accepter les visites régulières du moniteur et éventuellement celles des auditeurs mandatés par le promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle.

XVII. Conservation des documents et des données relatives à la recherche

Droit d'accès aux données et documents source

Toutes les données et informations concernant le patient resteront strictement confidentielles. Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes

personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à l'essai aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendus anonymes.

Conservation des documents

Toute la documentation relative à l'essai (protocole, consentements, cahiers d'observation, demandes de correction, dossier investigateur, etc.), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, compte-rendu de consultations, rapports d'examen cliniques, etc.) est considérée comme confidentielle et doit être détenue dans un lieu sûr.

Pour chaque centre et en vertu de l'arrêté du 08 novembre 2006, l'Investigateur Principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des patients pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude. À l'issue de ce délai, le centre ne pourra détruire cette documentation qu'après avoir obtenu l'accord écrit du promoteur.

XVIII. Propriétés des données

L'investigateur s'engage, pour lui-même et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'étude, à garantir la confidentialité de toutes les informations fournies par l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe jusqu'à la publication des résultats de l'essai. Cette obligation de confidentialité ne s'appliquera pas aux renseignements que l'investigateur sera amené à communiquer aux patients dans le cadre de leur participation à l'étude ni aux informations déjà publiées.

Les investigateurs s'engagent à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'étude.

Néanmoins, conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, le centre et l'investigateur coordonnateur pourront donner des informations relatives à l'étude au (x) :

- Ministre chargé de la santé,
- Médecins inspecteurs de santé publique,
- Pharmaciens inspecteurs de santé publique,
- Directeur Général et inspecteurs de l'ANSM.

Toutes les données de l'étude sont la propriété de l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe qui pourra librement en disposer.

XIX. Assurance

L'Institut de cancérologie Strasbourg Europe, promoteur de l'étude, a souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'essai, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur (Annexe 4).

XX. Confidentialité et publications des résultats

Conformément à l'article R.5121-13 du Code de la Santé Publique, les investigateurs et toutes les personnes appelées à collaborer à l'essai sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne l'essai, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus. L'investigateur principal doit s'assurer que l'anonymat des patients sera respecté. L'investigateur principal conserve une liste confidentielle d'identification des patients.

Toutes les publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis au préalable pour approbation au promoteur (Institut de cancérologie Strasbourg Europe) et le promoteur sera cité avec au moins un auteur dans les 3 premières places.

Par ailleurs, toutes les communications orales ou écrites, les manuscrits ou présentations doivent mentionner impérativement l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe comme promoteur de l'essai.

XXI. Bibliographie

1. Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, McLellan BN. Dermatologic Adverse Events of Systemic Anticancer Therapies: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 May;40:485-500.
2. Sass C, Moulin JJ, Guéguen R, Abric L, Dauphinot V, Dupré C et al. Le score Epices: un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *BEH* 14:93-96, 2006

XXII. ANNEXES :

ANNEXE 1 : Questionnaire patients

Informations personnelles :

1. Rencontrez-vous parfois un travailleur social (assistante sociale, éducateur) ?

Oui

Non

2. Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire (mutuelle)* ?

Oui

Non

**La réponse est oui si vous bénéficiez de la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (= CMUC)*

3. Vivez-vous en couple ?

Oui

Non

4. Êtes-vous propriétaire de votre logement (ou accédant à la propriété) ?

Oui

Non

5. Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF, ...)

Oui

Non

6. Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?

Oui

Non

7. Êtes-vous allé au spectacle (cinéma, théâtre ...) au cours des 12 derniers mois ?

Oui

Non

8. Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?

Oui

Non

9. Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ?

Oui

Non

10. En cas de difficultés (financières, familiales, de santé, ...) y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?

Oui

Non

11. En cas de difficultés (financières, familiales, de santé, ...), y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle (y compris un prêt) ?

Oui

Non

Questions portant sur les soins dermo-cosmétiques et aides esthétiques :

1. Savez-vous si les traitements anticancéreux peuvent être responsables d'effets indésirables sur la peau, les cheveux, les cils et sourcils et les ongles ?

Oui

Non

2. Savez-vous si le traitement que vous suivez aujourd'hui à l'ICANS peut induire ce type d'effets indésirables ?

Oui

Non

3. Si oui, lequel ou lesquels parmi les éléments de la liste suivante (plusieurs réponses possibles) ?

Alopécie : Correspond à la perte de cheveux, cils ou sourcils

Xérose : Sécheresse cutanée excessive avec présence d'écailles sur la peau et démangeaisons possibles

Syndrome main-pied : Survenue de sécheresse, rougeur ou gonflement au niveau des paumes des mains et plantes des pieds, s'accompagnant parfois d'une hyperkératose (épaississement de la peau)

Rash cutané : Apparition soudaine d'une éruption cutanée et de boutons ressemblant éventuellement à de l'acné

Érythèmes / Dermatite : Apparition de plaques rouges accompagnées ou non de vésicules

Hyper- ou hypo-pigmentation : Changement de la coloration de la peau et/ou des ongles (ex : tâches violacées) ou des cheveux

Troubles des ongles : Apparitions de colorations, stries, ondulations, décollement de l'ongle, inflammation de l'ongle ou du pourtour de l'ongle

Réactions allergiques : Survenue d'une urticaire sur la peau

Photosensibilisation : Réaction de la peau aux rayonnements UV (en cas d'exposition au soleil)

4. Avez-vous déjà présenté l'un ou plusieurs de ces effets indésirables ?

Oui

Non

Si oui, quel impact maximum ces effets indésirables ont-ils eu sur vos activités de la vie quotidienne ?
(Entourez votre réponse)

Pas d'impact	Léger	Modéré	Sévère / invalidant	Incapacité totale
				

5. Avez-vous déjà entendu parler des soins dermo-cosmétiques et des aides esthétiques (Produits spécifiques pour la toilette, soins hydratants, protection solaire, perruque, vernis, maquillage, etc ...)

Oui

Non

6. Avez-vous déjà eu recours à des soins dermo-cosmétiques et/ou des aides esthétiques ?

Oui

Non

Si oui, de quels types ? (Plusieurs réponses sont possibles)

Vernis à ongle

Maquillage

Perruque

Foulard

Tatouage

Soins des mains et des pieds

Soins hydratants (crème, sérum)

Modelage visage/corps

Soins pour cheveux (shampooing, soin, brume)

Soins lavants (gel/pain de douche, huile lavante)

Autres

(Précisez :

.....)

7. Des soins dermo-cosmétiques et/ou des aides esthétiques vous ont-ils été proposés au sein de l'ICANS ?

Oui

Non

Si oui, était-ce en lien avec une socio-esthéticienne de l'ICANS ?

Oui

Non

8. Pouvez-vous citer des noms de marque ou de produits que vous avez utilisés ou que vous envisagez d'utiliser ?

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

9. D'où proviennent les produits utilisés (plusieurs réponses possibles) ?

- Pharmacie Parapharmacie
 Internet / Vente par correspondance
 Autres (Précisez :
.....)

10. Pour quelle(s) raison(s) les avez-vous utilisés ou envisagez-vous de les utiliser (plusieurs réponses possibles) ?

- Prescription médicale
 Conseil en pharmacie
 Conseil en parapharmacie et/ou naturopathe
 Conseil d'une socio-esthéticienne
 Conseil d'une esthéticienne
 Association de patients
 Avis d'un membre de votre entourage
 Recherche personnelle (presse, internet, ...)
 Autres (Précisez :
.....)

11. Êtes-vous satisfaits de leurs utilisations ? (Entourez votre réponse)

Très satisfait	Satisfait	Moyennement satisfait	Peu satisfait	Pas satisfait
				

12. Vous sentez-vous mieux depuis que vous utilisez ces produits ?

- Vraiment mieux Plutôt mieux
 Je ne ressens pas de différence Cela dépend des produits

13. Que vous apportent-ils ?

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

14. Quelle somme êtes-vous prêt(e) à investir pour soulager les effets indésirables de vos traitements sur la peau, les cheveux, les cils, les sourcils et les ongles ?

- 0 à 10€ par mois 50 à 100€ par mois
 10 à 50€ par mois + de 100€ par mois

Merci pour vos réponses

Si vous souhaitez plus d'informations, ou si voulez un conseil pour la prise en charge de vos effets indésirables sur la peau, les cheveux, les cils, les sourcils ou les ongles,

parlez-en à votre oncologue, votre pharmacien,

ou mettez-vous en relation avec une socio-esthéticienne de l'ICANS

(Secrétariat des soins de support ☎ 03.68.76.68.70)

ANNEXE 2 : DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

- Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les
- 29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Octobre 1975
- 35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Octobre 1983
- 41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989
- 48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996
- 52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000
- 53e Assemblée générale de l'AMM, Washington, Etats Unis, 2002 (ajout d'une note de clarification pour le paragraphe 29)
- 55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon 2004 (ajout d'une note de clarification concernant le paragraphe 30)
- 59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, Corée, Octobre 2008
- 64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013

A. Préambule

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Aucun paragraphe ne peut être appliqué sans tenir compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Conformément au mandat AMM, cette déclaration s'adresse en priorité aux médecins. L'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale des êtres humains à adopter ces principes.

B. Principes généraux

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes : « La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Éthique Médicale déclare qu'un « médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne ».
4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, le bien-être et les droits du patient, y compris celles des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.
5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains.

6. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.
7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.
8. Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts de personnes impliquées dans la recherche.
9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'auto-détermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger des personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.
10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.
11. La recherche médicale devrait être conduite de sorte qu'elle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement.
12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.
13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.
14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes qui auraient subi un préjudice en raison de leur participation à une recherche.

C. Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.

17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

D. Populations et personnes vulnérables

19. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

20. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

E. Exigences scientifiques et protocoles de recherche

21. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres

sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

22. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, d'autres conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à l'étude.

Dans les essais cliniques, le protocole doit également mentionner les dispositions appropriées prévues pour l'accès à l'intervention testées après l'essai clinique.

F. Comités d'éthique de la recherche

23. Le protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence induite et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche.

Le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. A la fin de la recherche, les chercheurs doivent soumettre au comité un rapport final contenant un résumé des découvertes et des conclusions de celles-ci.

G. Vie privée et confidentialité

24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

H. Consentement éclairé

25. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les

responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une étude sans qu'elle ait donné son consentement libre et éclairé.

26. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informé des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche.

La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informé de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations.

Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Toutes les personnes impliquées dans les recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales de celles-ci.

27. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé devrait être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.
28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.
29. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.
30. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou

mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

31. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en tirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

32. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou la réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation d'un comité d'éthique de la recherche concerné.

I. Utilisation de placebo

33. Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

- Lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non-intervention est acceptable ; ou
- lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non-intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention.
- Et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou la non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option

J. Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique

34. En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé.

K. Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats

35. Toute recherche clinique impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.
36. Les chercheurs, auteurs, promoteur, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports.

Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

L. Intervention non avérées dans la pratique clinique

37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient.

Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans toute la mesure du possible, cette intervention devrait faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations devraient être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.



**NOTE D'INFORMATION PRINCIPALE DESTINÉE AUX PERSONNES PARTICIPANT
AU PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE ET ATTESTATION DE
CONSENTEMENT**

**Étude chez des patients cancéreux concernant leur accès aux soins dermo-
cosmétiques et aides esthétiques**
DERMOCOS

Madame, Monsieur,

PRESENTATION DE LA RECHERCHE

Cette note d'information vous présente l'étude DERMOCOS, dirigée par le Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM, Maître de conférences des universités-praticien hospitalier en pharmacologie et pharmacie clinique à l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS). Cette recherche, réalisée dans le service d'Hospitalisation de Jour d'Oncologie de l'ICANS, repose sur votre participation volontaire.

Avant de prendre la décision de participer à cette étude, il est important que vous preniez le temps de lire attentivement les informations fournies dans ce document. Ce dernier vise à vous informer sur les différents aspects de la recherche et à vous faire connaître vos droits ainsi que notre responsabilité envers vous. Nous vous encourageons à parler de votre participation potentielle à cette étude avec votre famille, vos proches et à poser toutes les questions que vous pourriez avoir à l'investigateur ou aux personnels impliqués dans la réalisation de cette étude. Si vous le souhaitez, vous pouvez également être accompagné(e) par une personne de confiance de votre choix.

QUEL EST LE BUT DE CETTE ÉTUDE ?

L'objectif de cette étude est de dresser un état des lieux des connaissances et de l'utilisation des produits dermo-cosmétiques et aides esthétiques par les patients traités pour un cancer (hors hémopathies) à l'ICANS. En participant à cette étude, vous pourrez contribuer à l'avancement de la recherche sur la gestion des effets indésirables au niveau de la peau, des cheveux, des poils et des ongles et aider à améliorer les options de soins pour les patients atteints de cancer.

COMMENT CETTE ÉTUDE SERA-T-ELLE ORGANISÉE ?

Si vous décidez de participer à cette étude, vous devrez signer le formulaire de consentement éclairé qui se trouve à la fin de ce document. Avant votre rendez-vous avec votre oncologue, vous serez invité à remplir un questionnaire qui abordera les questions suivantes : votre niveau de connaissance des effets indésirables cutanés et au niveau des phanères (ongles, cheveux, cils, sourcils) qui peuvent survenir lors de votre traitement, votre perception de ces effets indésirables et leur impact sur votre vie quotidienne, ainsi que votre utilisation de produits de soins dermo-cosmétiques et d'aides esthétiques. Étant donné que ces produits ne sont pas ou peu pris en charge par l'assurance maladie, une évaluation socio-économique sera incluse pour évaluer votre capacité d'accès à ce type de soins.

Après avoir rempli ce questionnaire, vous pourrez discuter avec votre oncologue, votre pharmacien ou l'une des socio-esthéticiennes de l'ICANS pour obtenir plus d'informations ou des conseils sur la prise en charge des effets indésirables cutanés, au niveau des cheveux, des cils, des sourcils ou des ongles si vous le souhaitez. De plus, des données démographiques (âge, sexe) ainsi que des données concernant la localisation de votre maladie et le traitement anticancéreux que vous devez recevoir aujourd'hui seront également recueillies dans votre dossier médical.

MA PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE SERA-T-ELLE BÉNÉFIQUE ET PRÉSENTE-T-ELLE DES RISQUES ?

Vous êtes invité à participer à une étude visant à collecter des informations sur l'accès aux soins dermo-cosmétiques et aux aides esthétiques. Cette étude a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients dans ces domaines lors de leurs traitements.

Bénéfices de votre participation :

- Contribuer à l'amélioration des soins dermo-cosmétiques et des aides esthétiques pour les patients atteints de cancer
- Prendre part à une recherche importante qui pourrait avoir un impact positif sur la communauté des personnes atteintes de cancer.

Risques potentiels :

- En répondant au questionnaire, vous pourriez vous interroger sur les effets secondaires de votre traitement. Cependant, vous avez la possibilité de discuter de ces questions avec votre oncologue, votre pharmacien ou un professionnel en soins de support en contactant le Secrétariat des soins de support à l'ICANS (03.68.76.68.70).

- La réponse à un questionnaire peut engendrer une réflexion sur des effets indésirables du traitement anticancéreux et peut entraîner une répercussion psychologique chez certains participants. Cependant, un soutien psychologique peut être obtenu en discutant avec le personnel soignant de l'ICANS.

Il est important de noter que la participation à cette étude est entièrement volontaire et que vous pouvez décider de ne pas y participer ou de vous retirer à tout moment sans conséquence pour vous. Les informations recueillies seront traitées de manière confidentielle et ne seront utilisées que pour les fins de recherche. Cette étude est classée RIPH 2, ce qui signifie qu'elle est considérée comme une étude de recherche impliquant des humains de niveau intermédiaire en termes de complexité et de risque potentiel. Si vous avez des questions concernant la classification de cette étude, veuillez en parler avec le personnel soignant de l'ICANS.

Nous vous remercions de votre considération pour cette étude et espérons avoir l'opportunité de vous compter parmi nos participants. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser à notre équipe de recherche.

EST-CE QUE MES DONNÉES PERSONNELLES SERONT PROTÉGÉES ?

L'Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), responsable de la conduite de l'étude à laquelle vous êtes invité à participer, traitera vos données personnelles avec confidentialité et en conformité avec les réglementations en vigueur en matière de protection des données personnelles, notamment le Règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union européenne et la Loi Informatique et Libertés de la France.

L'ICANS s'engage à respecter les pratiques recommandées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) pour la gestion des données collectées dans le cadre de cette étude. Le traitement de vos données est autorisé car il est nécessaire pour les besoins de la recherche et repose sur une mission d'intérêt public confiée au promoteur (Article 6 du RGPD).

Vos données personnelles seront protégées par des mesures appropriées pour garantir vos droits et libertés, notamment en collectant uniquement les données strictement nécessaires à la réalisation de la recherche. Votre identité ne sera pas révélée dans les données collectées et sera remplacée par un numéro d'identification. Seules l'équipe médicale et l'équipe de recherche en charge de la gestion de l'étude auront connaissance de votre identité. Tous les participants à l'étude sont tenus au devoir de confidentialité.

Vos données pourront être transmises aux autorités de santé françaises, sous réserve de garantir leur confidentialité. L'ICANS, en tant que responsable du traitement et propriétaire des données, contrôlera leur utilisation et prendra toutes les mesures nécessaires pour assurer la protection de vos données personnelles.

Conformément à la réglementation sur la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification, de limitation, de portabilité et d'effacement de vos données personnelles. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement de vos données personnelles. Vous

pouvez exercer ces droits en contactant le Délégué à la Protection des Données de l'ICANS par courrier postal à l'adresse suivante : Institut de cancérologie Strasbourg Europe, 3 rue de la Porte de l'Hôpital, 67065 STRASBOURG Cedex ou en envoyant un email à : dpo@icans.eu.

En outre, nous veillons à conserver vos données personnelles uniquement pour la durée nécessaire à la réalisation de l'objectif pour lequel elles ont été collectées, ou pour satisfaire aux obligations légales et réglementaires en vigueur.

En cas de difficulté en lien avec la gestion de vos données personnelles, vous pouvez également adresser une réclamation auprès de l'autorité de contrôle : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (3 Place de Fontenoy, TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 – 01 53 73 22 22 – <https://www.cnil.fr>).

QUEL EST MON ENGAGEMENT EN TANT QUE PARTICIPANT À CETTE ÉTUDE ?

Durant la totalité de votre inclusion dans l'étude, c'est-à-dire le temps de remplir le questionnaire qui vous sera remis, il vous sera demandé de bien suivre les instructions du questionnaire, de l'investigateur ou du personnel impliqué dans la réalisation de cette étude.

Il est également important de savoir que vous avez la possibilité de vous retirer de cette étude à n'importe quel moment, sans préavis, même sans raison et surtout sans aucune conséquence sur votre parcours de soin.

CONCERNANT LE CADRE RÉGLEMENTAIRE

Cette recherche biomédicale est conforme :

- Au Code de la santé Publique notamment aux articles L1111-7, L.1121-1 à L.1126-7 et R.1121-1 à R.1125-13.
- Aux règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH-E6) et française (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006).
- Au titre II « Traitements relevant du régime de protection des données à caractère personnel prévu par le règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 » de la loi « informatique et liberté » relative à la protection des données modifiée le 1^{er} juin 2019.

Conformément aux dispositions réglementaires :

- Le promoteur a souscrit un contrat de responsabilité Promoteur couvrant la recherche impliquant la personne humaine sous le n° 163055, société SHAM située au 18 rue Édouard Rochet – 69372 LYON cedex 08.
- Le protocole a reçu l'avis favorable du comité de protection des personnes CPP XXX, le XXX.

Une fois l'étude terminée et selon les dispositions de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique, vous pourrez si vous le souhaitez et à votre demande, être informé par le pharmacien-investigateur des résultats globaux de cette étude.

CONSENTEMENT

Votre participation à cette étude ne peut être que volontaire. Aussi, nous vous demandons, si vous consentez à y participer, de signer le formulaire ci-joint (comme le demande la loi).

LE MEDECIN REFERENT

Pour toute question, remarque ou information vous pouvez joindre votre médecin.

Numéro de téléphone du secrétariat d'oncologie : 03.68.76.73.30

Adresse mail : recherche-clinique@icans.eu

LE COORDINATEUR DE L'ETUDE

Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM

Pharmacie

Institut de cancérologie Strasbourg Europe

17 rue Albert Calmette

67033 STRASBOURG

n.etienne-selloum@icans.eu

ATTESTATION DE CONSENTEMENT

Étude chez des patients cancéreux concernant leurs accès aux soins dermo- cosmétiques et aides esthétiques **DERMOCOS**

N°ID-RCB : XXX

Version XXX du XXX

Le docteur m'a proposé de participer à la recherche biomédicale, organisée par l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe, 17 rue Albert Calmette, 67033 STRASBOURG et ayant obtenu un avis favorable de la part du CPP XXX, pour la mise en œuvre de l'étude, le XXXX.

J'ai été informé de l'objectif et des modalités de réalisation de cette recherche biomédicale ainsi que de mes conditions de participation, de mes droits, des contraintes et des risques prévisibles et **j'ai obtenu les réponses** aux questions que j'ai posées.

J'ai pris connaissance du document d'information qui m'a été expliqué et **j'en conserverai** un exemplaire avec la présente attestation si complétée et signée.

Je déclare sur l'honneur être affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'accepte, pour le bon déroulement de la recherche biomédicale :

- de répondre aux questions qui me seront posées et de suivre toutes les instructions qui me seront données par le pharmacien-investigateur ou son équipe, dont celles qui sont détaillées dans le document d'information ;
- que l'ensemble de mon dossier médical soit consulté par les personnes habilitées dans le cadre de cette recherche ;
- le recueil des données médicales et personnelles décrites dans le document d'information ainsi que leur traitement informatique par le promoteur ou par des personnes ou sociétés agissant pour son compte.

J'ai noté que :

- Les coordonnées de l'équipe du pharmacien-investigateur que je peux contacter pour toute question, remarque ou information sont :

LE COORDINATEUR DE L'ETUDE

Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM

Institut de cancérologie Strasbourg Europe

17 rue Albert Calmette

67033 STRASBOURG

Email : recherche-clinique@icans.eu

- Je peux à tout moment décider d'interrompre ma participation à cette recherche-biomédicale sans pénalité ni préjudice ;
- Et que je dispose d'un droit d'accès, de modification, de rectification, de limitation, de portabilité et d'effacement des données qui me concernent ;
- Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

À compléter par le patient :

Je soussigné(e), Madame/Monsieur (nom et prénom) déclare être d'accord avec les dispositions de la présente attestation de consentement et déclare, après un délai de réflexion suffisant, donner librement mon consentement éclairé pour participer à cette étude.

Date :

Signature :

À compléter par la personne de confiance (en cas d'impossibilité du/de la participant(e), et ce conformément à l'article L. 1122-1-1 du Code de la Santé Publique) :

Nom et prénom de la personne de confiance :

.....

Date :

Signature :

À compléter par l'investigateur :

J'ai expliqué au patient la nature et les objectifs de l'étude ainsi que les obligations et risques associés à celle-ci.

Je lui remettrai le jour de l'étude un exemplaire de la note d'information et de l'attestation de consentement.

Nom :

Prénom :

Date :

Signature :

Bibliographie

1. Données globales d'épidémiologie des cancers - Épidémiologie des cancers [Internet]. [cité 18 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
2. Que sont les soins de support ? - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 18 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
3. A quoi servent les soins de support ? - Qualité de vie [Internet]. [cité 18 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support>
4. Cancer [Internet]. [cité 24 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>
5. Lemaire J, Larrue R, Perrais M, Cauffiez C, Pottier N. Aspects fondamentaux du développement tumoral. Bulletin du Cancer. nov 2020;107(11):1148-60.
6. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 24 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
7. Définition tumeur [Internet]. [cité 28 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur>
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 4 mars 2011;144(5):646-74.
9. Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref : PANOKFR2022 [Internet]. [cité 10 déc 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
10. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 28 oct 2022].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
11. ETIENNE SELLOUM Nelly. Pharmacologie thérapeutique des cytotoxiques. Cours de cancérologie, 4A, Faculté de pharmacie de Strasbourg; 2021.
12. ETIENNE SELLOUM Nelly et FAURE Sébastien. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier. 2015. 480 p.
13. Qu'est-ce qu'un cancer hormono dépendant ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 23 nov 2022].
Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant>
14. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. L'hormonothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques, Volume 53, Issue 540, 2014, Pages 25-29

15. ETIENNE SELLOUM Nelly. Pharmacologie thérapeutique de l'hormonothérapie. Cours de cancérologie, 4A, Faculté de pharmacie de Strasbourg;
16. Les médicaments du cancer du sein [Internet]. VIDAL. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/medicaments.html>
17. Anti-œstrogènes - Hormonothérapie [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>
18. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data. *Maturitas*. 2015 Jan;80(1):52-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.10.010.
19. Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
20. Thérapies ciblées - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur : https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
22. Peuvrel L, Cassecuel J, Bernier C, Quéreux G, Saint-Jean M, et al. Supported by GESTIM Nantes group of cutaneous adverse events induced by cancer treatments, TOXICAN : a guide for grading dermatological adverse events of cancer treatments. *Support Care Cancer*. août 2018;26(8):2871-7.
23. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une xérose et/ou des fissures cutanées. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2018;57(573):55-8.
24. Newman M, Balagula E, Lacouture ME. Management of treatment-related dermatologic adverse effects. In: *Supportive Oncology*. Elsevier; 2011. p. 115-20.
25. Bazine A, Fetohi M, Choukri E, Slimani KA, Ichou M, Errihani H. Toxicité cutanée des thérapies ciblées en cancérologie digestive. *J Afr Hepato Gastroenterol*. déc 2014;8(4):212-6.
26. Mailhot MH. La prise en charge des toxicités cutanées induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique. *Pharmactuel*. 2012;45(4).
27. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
28. Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *La Revue de Médecine Interne*. mai 2009;30(5):401-10.
29. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu CY, Uttenreuther-Fischer M, Stammberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Review of Anticancer Therapy*. juin 2013;13(6):721-8.
30. Syndrome main-pied - Effets secondaires des traitements du cancer [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur : <https://www. Roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/syndrome-main-pied-cancer.html>

31. Afsos. Toxicités des thérapies ciblées [Internet]. 2011. Disponible sur : https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Toxicites_des_therapies_ciblees.pdf
32. Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/syndrome-main-pied>
33. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the Management of Cutaneous Toxicities of Targeted Therapies. *Seminars in Oncology*. avr 2012;39(2):227-40.
34. Ramasubbu MK, Maji S, Padhan M, Maiti R, Hota D, Majumdar SKD, et al. Chemotherapy-induced hand foot syndrome: comparative efficacy and safety of pharmacological prophylaxis - systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 23 déc 2022;spcare-2022-004011.
35. Queignec G. Les Huiles Essentielles Réaniment l'Hôpital [Internet]. *Plantes, Parfums & Cosmétiques*. 2015 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur : <https://plantesetparfums.wordpress.com/2015/10/25/les-huiles-essentielles-reaniment-lhopital/>
36. Huile essentielle de lavande aspic : propriétés et vertus [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-lavande-aspic>
37. Huile essentielle de ciste : quelques gouttes, beaucoup de bienfaits [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2014 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-ciste>
38. Huile essentielle de bois de rose : propriétés et bienfaits [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2014 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-bois-de-rose>
39. Description des lésions cutanées élémentaires - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-troubles-dermatologiques/description-des-l%C3%A9sions-cutan%C3%A9es-%C3%A9l%C3%A9mentaires>
40. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, Vermeersch K, de Juan CR, Ouwerkerk J, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. mars 2014;22(3):837-46.
41. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *La Revue de Médecine Interne*. avr 2015;36(4):256-70.
42. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. avr 2008;58(4):545-70.
43. Delyon J, Gerard M, Nicodeme M, Fromantin I, Loirat D. Gestion des effets secondaires cutanés des chimiothérapies et thérapies ciblées. *Soins*. juin 2015;60(796):17-24.

44. Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en cancérologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. avr 2009;33(4):306-22.
45. Urticaire [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 30 mars 2023].
Disponible sur : <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/dermatologie/urticaire/>
46. Yuan C, Wang B. Acneiform eruption induced by molecularly targeted agents in antineoplastic therapy: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Mar 16. doi: 10.1111/jocd.15704.
47. Beck Marine, Penn Clémence, Etienne-Selloum Nelly. Iatrogénie cutanée et des phanères associée au traitement du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2022;(621):16-21.
48. Phototoxicité — acadpharm [Internet]. [cité 6 janv 2023].
Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Phototoxicit%C3%A9>
49. Photosensibilité - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 10 janv 2023].
Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/r%C3%A9actions-%C3%A0-la-lumi%C3%A8re-solaire/photosensibilit%C3%A9>
50. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord JP. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. août 2013;140(8-9):510-20.
51. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *European Journal of Dermatology*. sept 2016;26(5):427-43.
52. Wehrlé Pascal. Dermatologie aspect galénique. Cours de dermatologie, 6A, 2022, Faculté de pharmacie Strasbourg;
53. Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *The Lancet Oncology*. févr 2013;14(2):e50-9.
54. Définition alopecie [Internet]. [cité 28 févr 2023].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/alopecie>
55. Legal K, Plantin P. Alopecie de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. juin 2021;34(3):130-46.
56. Vincent Sibaud, Jean-pierre Delord, Caroline Robert. Dermatologie des traitements anticancéreux. Editions Privat. 2014. 231 p.
57. ETIENNE SELLOUM Nelly. Pharmacologie et thérapeutique - Médicaments anticancéreux - Toxicités et soins de support. 2023.
58. INCa. Traitements du cancer et chute des cheveux, collection Guides patients Cancer info [Internet]. 2009.
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Image-corporelle/Prendre-soin-de-ses-cheveux/References>

59. Chimiothérapie et chute de cheveux : deux études confirment l'intérêt du port d'un casque réfrigérant [Internet]. VIDAL. [cité 25 avr 2023].
Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/20955-chimiotherapie-et-chute-de-cheveux-deux-etudes-confirment-l-interet-du-port-d-un-casque-refrigerant.html>
60. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *The Lancet Oncology*. avr 2015;16(4):e181-9.
61. Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Première partie : les chimiothérapies. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. mars 2013;140(3):183-96.
62. Baran R. Sémiologie unguéale. *La Presse Médicale*. nov 2014;43(11):1208-15.
63. Duhard É. Les paronychies. *La Presse Médicale*. nov 2014;43(11):1216-22.
64. Fiche_Patient_cancerologie_effets_secondaires_sur_les_pieds_VFSept2022.pdf [Internet].
Disponible sur :
https://www.onpp.fr/assets/cnopp/fichiers/fiches_patient/Fiche_Patient_cancerologie_effets_secondaires_sur_les_pieds_VFSept2022.pdf
65. Lebrun-Vignes B, Bris C, Lelièvre B, Diquet B. Ongles et médicaments. *Revue Francophone des Laboratoires*. mai 2011;2011(432):77-81.
66. Scotté F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, et al. Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand. *JCO*. 1 juill 2005;23(19):4424-9.
67. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. oct 2014;71(4):787-94.
68. Liste des produits cosmétiques - ANSM [Internet]. [cité 9 mars 2023].
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-produits-cosmetiques>
69. Cosmétovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 mars 2023].
Disponible sur : [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)
70. Pierre Fabre Dermo-Cosmétique : une cosmétique respectueuse de la nature de chacun [Internet]. [cité 9 mars 2023].
Disponible sur : <https://www.pierre-fabre.com/fr/article/pierre-fabre-dermo-cosmetique-une-cosmetique-respectueuse-de-la-nature-de-chacun>
71. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 mars 2023].
Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
72. ATODERM huile de douche - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 25 avr 2023].
Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/atoderm-huile-de-douche-163763.html>
73. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*. janv 2014;32(1):3-13.

74. Larousse É. Définitions : émollient - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 25 avr 2023].
Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9mollient/28811>
75. Thomas Boulanger - Pharmacien. Les formes pharmaceutiques et les voies d'administration - Pharmacie galénique [Internet]. 2014.
Disponible sur : <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/lesformespharmaceutiquesetlesvoiesdadministrationdrboulanger.pdf>
76. Avène, laboratoire dermatologique. Livret patient : Réduire et soulager les effets cutanés indésirables des traitements anticancéreux. C'est possible. 2022.
77. La Roche Posay - Laboratoire dermatologique. Livret patient : Prendre soin de ma peau pendant mon cancer - Mon carnet de conseils. 2022.
78. ANTHELIOS KA+ LA ROCHE POSAY SPF50+ crème visage sans parfum - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 14 mars 2023].
Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/anthelios-ka-la-roche-posay-spf50-creme-visage-sans-parfum-203923.html>
79. La ligue contre le cancer. Socio-Esthétique [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 17 mars 2023].
Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/32942_socio-esthetique
80. Perruque - Prendre soin de ses cheveux [Internet]. [cité 17 mars 2023].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Image-corporelle/Prendre-soin-de-ses-cheveux/Perruque>
81. Carte des perruquiers - Magasins de perruques [Internet]. [cité 20 mars 2023].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Magasins-de-perruques/Carte-des-perruquiers#carte>
82. Prise en charge des perruques et accessoires capillaires [Internet]. [cité 20 mars 2023].
Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-perruques>
83. Socio-esthétique - Prendre en charge [Internet]. [cité 25 avr 2023].
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Prendre-en-charge/Socio-esthetique>
84. Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1128-12) - Légifrance [Internet]. [cité 28 mars 2023].
Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/

Nom : PENN

Prénom : Clémence

Née le : 27 Août 1998 à Mainvilliers (Eure-et-Loir)

PLACE DES DERMOCOSMÉTIQUES ET DES AIDES ESTHÉTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS ANTI-CANCÉREUX

Date et lieu de soutenance : 19 mai 2023 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Ces dernières années ont été marquées par l'essor des nouveaux traitements anticancéreux, le cancer représentant un enjeu majeur de santé publique. L'avènement de ces nouveaux traitements s'accompagne d'une augmentation d'effets indésirables divers touchant fréquemment la peau ainsi que les phanères.

Représentant parfois un véritable fardeau et impactant psychologiquement et physiquement le patient, les toxicités dermatologiques doivent être prévenues et prises en charge dès l'initiation des traitements. Pour cela, une description de chaque trouble, la mise en cause de certains agents ainsi que les conduites à tenir sont détaillées dans ce travail.

Ces informations et accompagnements sont essentiels pour l'adhésion et l'observance du traitement par le patient afin d'améliorer le profil de tolérance et ainsi de garantir les meilleures chances de succès du traitement.

Cependant, la question de l'information des patients sur les produits et solutions disponibles ainsi que de leur capacité à les acquérir se pose. Nous proposons ainsi la mise en œuvre d'une étude clinique dont les résultats aideront le pharmacien d'officine, acteur clé dans l'accompagnement des patients cancéreux, les outils nécessaires pour orienter et conseiller au mieux ses patients.

MOTS-CLÉS :

Anticancéreux – Toxicité dermatologique – Dermocosmétiques – Aides esthétiques

Directeur de Thèse : Docteur Nelly ETIENNE-SELLOUM