

THECITOX



Guide pratique du groupe de travail Bas Normand

pour la prise en charge des effets secondaires
des thérapies ciblées

Avril 2016

Thécitox

Introduction



La prescription des thérapies ciblées fait désormais partie du quotidien des médecins impliqués en oncologie médicale. Les profils de tolérance de ces molécules innovantes sont différents de ceux observés avec la chimiothérapie.

De nouvelles toxicités mal connues jusqu'alors, nécessitent une prise en charge et une gestion nouvelle des effets secondaires de ces molécules, impliquant une pluridisciplinarité.

THÉCITOX, groupe de travail Bas Normand pour la gestion **des toxicités des thérapies ciblées**, regroupe des experts en oncologie médicale, cardiologie, néphrologie, endocrinologie, gastro-entérologie, pneumologie, ophtalmologie et dermatologie dans le but de proposer des conseils pour la prévention et la gestion des toxicités induites par les plus fréquentes molécules ciblées actuellement sur le marché.

Ce groupe a élaboré, à l'usage des praticiens, un **guide pratique** de prise en charge au quotidien des principales toxicités spécifiques rencontrées avec ces thérapies ciblées.

Thécitox

Groupe de travail Bas Normand



- Dr Karine Bouhier-Leporrier** : Gastro-entérologue - *CHU, Caen*
- Dr Corinne Delcambre** : Oncologue médicale - *Centre François Baclesse, Caen*
- Dr Radj Gervais** : Pneumologue - *Centre François Baclesse, Caen*
- Dr Patrick Henri** : Néphrologue - *CHU, Caen*
- Dr Éric Lamy** : Cardiologue - *Clinique Saint-Martin, Caen*
- Dr Barbara Lireux** : Endocrinologue - *Centre François Baclesse, Caen*
- Pr Frédéric Mouriaux** : Ophtalmologue - *CHU, Caen*
- Dr Sabine Noal** : Oncologue médicale - *Centre François Baclesse, Caen*
- Dr Sixtine de Raucourt** : Dermatologue - *Centre François Baclesse, Caen*
- Marion Sassier** : Pharmacien - *Centre François Baclesse, Caen*
- Dr Emmanuel Sevin** : Oncologue médical - *Centre François Baclesse, Caen*

Sous la coordination du **Pr Florence Joly** et du **Dr Élodie Coquan** :
Oncologues médicales - *Centre François Baclesse et CHU, Caen*

Thécitox

Sommaire



- 1 Fatigue
- 2 HTA
- 3 Protéinurie
- 4 Insuffisance cardiaque
- 5 Allongement du QTc
- 6 Risque thrombo-embolique
- 7 Toxicités hématologiques
- 8 Toxicités dermatologiques
- 9 Troubles métaboliques
- 10 Effets secondaires digestifs
- 11 Effets secondaires pulmonaires
- 12 Effets secondaires neurologiques
- 13 Troubles musculo-squelettiques
- 14 Effets secondaires ophtalmologiques
- 15 Complications de la chirurgie
- 16 Interactions médicamenteuses
- 17 Liste des thérapies ciblées concernées



Thécitox

La fatigue

Thécitox

La fatigue (1)



Médicaments concernés

- Tous les traitements peuvent en occasionner.

Anti VEGF et VEGFR de type inhibiteur de tyrosine kinase (aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus)

Autres : • crizotinib (Xalkori®) • vemurafenib (Zelboraf®) • vismodegib (Erivedge®)

Description

Symptôme très fréquent (> 50 % pour le sunitinib ou le sorafenib) qui altère durablement et profondément la qualité de vie du patient.

Plusieurs étiologies impliquées

- la maladie cancéreuse selon son stade,
- les traitements,
- les comorbidités.

D'abord, savoir l'évaluer

- ✓ **Quand ?** Dès le début de la prise en charge du patient et à chaque consultation de suivi.
- ✓ **Comment ?** On peut utiliser des échelles simples comme le score OMS ou une échelle visuelle analogique.

Thécitox

La fatigue (2)



Rechercher des causes pour lesquelles un traitement médicamenteux spécifique doit être mis en place

- Traiter les comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire).
- Rechercher une anorexie, des douleurs, des troubles du sommeil, un syndrome dépressif ou un stress émotionnel.
- Rechercher une anémie, une hypothyroïdie, une hypomagnésémie, une hypophosphatémie ou une déshydratation.

Prise en charge

- Traiter de façon adaptée les causes retrouvées.
- Éduquer le patient :
 - Lui recommander de privilégier les activités indispensables et celles qui lui procurent un bien-être et de déléguer certaines tâches.
 - L'activité physique doit être encouragée mais doit rester adaptée aux capacités du patient, sous forme d'exercices modérés mais réguliers et quotidiens (marche, natation, gymnastique douce, yoga).
 - Si la pratique d'un sport n'est pas possible, d'autres activités peuvent apporter du bien-être et diminuer la sensation de fatigue : la lecture, le jardinage...

Thécitox

La fatigue (3)



- Une prise en charge psychologique peut également aider à la gestion de la fatigue.
- En dernier lieu, diminuer les doses de la thérapie ciblée, en cas d'altération de la qualité de vie, en concertation avec l'oncologue médical.

Références bibliographiques

- Campos MP, *et al.* Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol* 2011;22(6):1273-9.
- Duijts SF, *et al.* Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors-a meta-analysis. *Psycho-oncology* 2011;20(2):115-126.



Thécitox

HTA

Thécitox

HTA (1)



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR kinase (**bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Autre : • cobimetinib (Cotellic®)

Description

Le risque d'avoir un déséquilibre tensionnel *de novo* ou une aggravation d'une HTA préexistante est très important.

Définition de l'HTA

La HTA est définie de façon consensuelle par une **PAS ≥ 140 mmHg** et/ou une **PAD ≥ 90 mmHg**.
La tension artérielle doit être prise chez un patient au repos depuis plusieurs minutes avec un brassard adapté.

Bilan préthérapeutique

- Antécédents cardiovasculaires clinique et thérapeutique.
- TA en consultation (2 mesures, une mesure à chaque bras).
- Auto-mesure de la TA au domicile sur 3 jours ou TA au domicile par médecin traitant ou équipe de soins.
- Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, créatinine, bandelette urinaire (BU), LDH (en raison du risque accru de microangiopathie thrombotique).



Principe de la surveillance tensionnelle

- Par le médecin traitant : normale < 140/90
- Par auto-mesure tensionnelle avec un appareil huméral validé et selon la règle établie par la Haute Autorité de Santé - HAS (3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 jours, en période d'activité habituelle) : normale < 135/85
- Avant le début de la thérapie ciblée
- En cours de traitement (*cf. tableau ci-dessous*)

La fréquence de surveillance sera augmentée en cas d'HTA déséquilibrée et/ou suite à l'introduction d'un antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle pendant le traitement	
En phase d'équilibre du traitement par médecin traitant ou auto-mesure 1 fois / semaine puis une fois par mois	
Bevacizumab : Mesure avant chaque prescription d'une nouvelle cure	Autres : Mesure de façon mensuelle en privilégiant l'auto mesure à domicile

Thécitox

HTA (3)



Prise en charge de l'HTA

Il est conseillé d'équilibrer la tension artérielle avant de débuter un traitement antiangiogénique mais ne nécessite pas de retarder systématiquement une première prise de traitement. Cette HTA est dose-dépendante et réversible à l'arrêt des traitements.

Avant le traitement

- ✓ PA normale ($< 140/90$ ou $< 135/85$ en auto-mesure) ou patient hypertendu équilibré.
 - Le traitement antiangiogénique est débuté.
- ✓ PA $> 140/90$ ou $135/85$ en auto-mesure :
 - Prescription d'un traitement antihypertenseur : privilégier inhibiteur système rénine / angiotensine.
 - IEC, AA2 en première intention ou inhibiteur calcique dihydropyridine (ICD).
 - Renforcement thérapeutique si patient déjà traité.

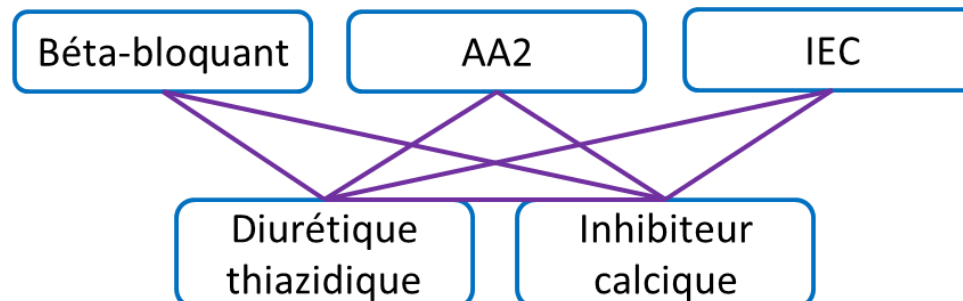
Thécitox

HTA (4)



Pendant le traitement

- ✓ HTA *de novo*, en première intention, débiter par :
 - IEC ou AA2 surtout si protéinurie,
 - Ou un ICD (inhibiteur calcique) de la famille des dihydropyridines.
- ✓ HTA connue et déséquilibrée, bi ou trithérapie en association selon recommandations HAS :
 - AA2, ICD plus ou moins thiazidique entre 12,5 et 25 mg,
 - IEC, ICD plus ou moins thiazidique,
 - Béta-bloquants, ICD plus ou moins thiazidique.
- ✓ **Associations possibles d'antihypertenseurs** (recommandations HAS)



Thécitox

HTA (5)



Antihypertenseurs PRÉCONISÉS

Les cinq classes thérapeutiques majeures peuvent être utilisées :

- **Inhibiteur calcique dihydropyridine (ICD)**, par exemple : lercanidipine 10 mg/j (Lercan[®], Zanidip[®]...)
- **Inhibiteur enzyme de conversion (IEC)**, par exemple : perindopril 5 mg (Coversyl[®]...), lisonipril 10 mg/j (Prinivil[®], Zestril[®]...), ramipril 5 mg/j (Ramipril[®], Triatec[®]...)
- **Antagoniste de l'angiotensine 2 (AA2)**, par exemple : valsartan 80 mg/j (Nisis[®], Tareg[®]...), candesartan 8 mg/j (Atacand[®], Kensen[®]...)
- **Béta-bloquant**, par exemple : nebivolol 5 mg/j (Temerit[®], Nebilox[®]...)
- **Diurétique**, par exemple diurétique thiazidique en association avec d'autres anti HTA ou furosemide si CI < 60 ml/mn (Lasilix[®])

Thécitox

HTA (6)



Précautions d'emploi

- Prudence avec les **diurétiques**, surtout si rein unique, insuffisance rénale ou association avec autre chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine)
→ Surveillance créatinine, ionogramme sanguin, calcémie.
- Prudence avec les **béta-bloquants** : risque de QT long.
- En raison du risque d'interaction avec le CYP 450 3A4, les classes thérapeutiques suivantes sont contre-indiquées avec les antiangiogéniques inhibiteurs de tyrosine kinase.
→ Tous les **inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques**
→ Et certains **inhibiteurs calciques dihydropyridiniques**, notamment la nifédipine (Adalate®), l'amlodipine (Amlor®) et la nicardipine (Loxen®).

Thécitox

HTA (7)



- ✓ Un avis spécialisé est recommandé si le traitement antihypertenseur est difficile à équilibrer et chez les patients à risque (cardiopathie préexistante, insuffisance rénale, rein unique).
- ✓ Arrêt de la thérapie ciblée et avis cardiologique urgent si :
 - HTA maligne
 - Insuffisance cardiaque
 - Infarctus du myocarde
 - Accident vasculaire cérébral
 - PRES : *posterior reversible encephalopathy syndrome*



Références bibliographiques

- Halimi JM, *et al.* Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Sang Thromb Vaiss* 2009;21:151-66.
 - Izzedine H, *et al.* Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2411.
 - Izzedine H, *et al.* Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1481-2.
- Izzedine H, *et al.* VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46(2):439-48.
- Zhu X, *et al.* Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
 - Vigneau C, *et al.* Renal toxicity of anti-VEGF (corrected) targeted therapies. *Nephrol Ther* 2013;9(3):174-9.
 - Eisen T, *et al.* Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):93-113.
- Dasanu CA, *et al.* Cardiovascular toxicity associated with small molecule tyrosine kinase inhibitors currently in clinical use. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(3):445-57.
- Qi WX, *et al.* Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):919-30.
- De Wit M, *et al.* Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014;22(3):837-46.
 - Société Française d'Hypertension Artérielle - www.sfhta.org (dernière consultation en janvier 2014).



Thécitox

Protéinurie

Thécitox

Protéinurie (1)



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR (**bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Bilan préthérapeutique

✓ Bandelette urinaire

- Si Protéinurie = 0, trace ou + : administration du traitement
- Si Protéinurie $\geq$ ++ : dosage sur urines de 24 heures ou rapport protéinurie (g) / créatinine urinaire (g) sur échantillon d'urine du matin

✓ Protéinurie de 24 heures

- Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h) :
L'administration du traitement antiangiogénique est effectuée sans avis néphrologique.
- Si la protéinurie est comprise **entre 1 et 3** (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h) :
Un avis néphrologique est demandé mais il ne doit pas retarder l'administration du traitement antiangiogénique.
- Si la protéinurie est > 3 (g/g ou g/24 h) :
Un avis néphrologique doit être obtenu avant l'administration du traitement antiangiogénique.

En cas de protéinurie, le bilan sera complété par : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, créatinine avec évaluation de la clairance (Cockcroft ou MDRD), albuminémie.

Thécitox

Protéinurie (2)



Médicaments préconisés

- ✓ Les **Inhibiteurs Enzyme de Conversion (IEC)** ou les **Antagonistes de l'Angiotensine 2 (AA2)** seront débutés à visée anti protéinurique à faible dose d'autant plus qu'il existe une altération de la fonction rénale.
- ✓ Cette prescription nécessite une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie à J10 et 1 mois. La posologie pourra être augmentée si la tolérance tensionnelle et biologique est bonne.
 - **IEC**, par exemple : perindopril 2,5 mg (Coversyl®...), lisonipril 5 mg/j (Prinivil®, Zestril®...), ramipril 2,5 mg/j (Ramipril®, Triatec®...)
 - **AA2**, par exemple : valsartan 80 mg (Nisis®, Tareg®...), candesartan 4 mg (Atacand®, Kenzen®...)

Thécitox

Protéinurie (3)



Surveillance thérapeutique

Faire une Bandelette Urinaire avant chaque injection de bevacizumab ou de façon mensuelle pour les thérapies orales

- **Si Protéinurie = 0 ou trace ou +** : poursuite du traitement.
- **Si Protéinurie $\geq$ ++** : mesure de la protéinurie sur 24 heures ou rapport Protéinurie / Créatinine urinaire (g/g) : poursuite du traitement en attendant le contrôle biologique.

Protéinurie	Conduite à tenir
Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	• Poursuite du traitement antiangiogénique. • Surveillance mensuelle ou avant chaque cure par bandelette urinaire. • Si traitement anti HTA il doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste de l'angiotensine 2 (AA2). • Optimisation du traitement anti HTA afin d'obtenir une TA < 130/80. • Pas d'avis néphrologique systématique.
Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	• Maintien du traitement et avis néphrologique rapide. • Surveillance quantitative mensuelle de la protéinurie. • Débuter un traitement par IEC ou AA2 à visée anti-protéinurique. • Optimisation du traitement anti HTA pour une TA < 130/80.
Si la protéinurie est > 3 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	• Un traitement à visée anti-protéinurique est institué (IEC ou AA2 en première intention) et un avis néphrologique est rapidement demandé. • La surveillance de la protéinurie quantitative est mensuelle. • Le traitement antiangiogénique peut être continué en l'absence d'HTA et d'insuffisance rénale, mais ses modalités doivent être discutées avec le néphrologue. • Si la protéinurie reste stable et, en l'absence de syndrome néphrotique sévère, l'administration du traitement antiangiogénique n'est pas nécessairement interrompue si le patient est répondeur.

Thécitox

Protéinurie (4)



Arrêt de la thérapie ciblée et avis néphrologique urgent si :

- ✓ **Aggravation rapide de la fonction rénale**
 - Des néphropathies interstitielles, des glomérulopathies et des insuffisances rénales aiguës ont été décrites.
- ✓ **Syndrome néphrotique sévère**
- ✓ **Microangiopathie thrombotique**
 - Anémie hémolytique et / ou thrombopénie et / ou schizocyte
 - Diminution haptoglobine
 - Augmentation LDH
 - Aggravation insuffisance rénale
 - HTA déséquilibrée



Références bibliographiques

- Halimi JM, *et al.* Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Sang Thromb Vaiss* 2009;21:151-66.
 - Izzedine H, *et al.* Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2411.
 - Izzedine H, *et al.* Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1481-2.
- Izzedine H, *et al.* VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46(2):439-48.
- Zhu X, *et al.* Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
 - Vigneau C, *et al.* Renal toxicity of anti-VEGF (corrected) targeted therapies. *Nephrol Ther* 2013;9(3):174-9.
 - Eisen T, *et al.* Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):93-113.
- Dasanu CA, *et al.* Cardiovascular toxicity associated with small molecule tyrosine kinase inhibitors currently in clinical use. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(3):445-57.
- Qi WX, *et al.* Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):919-30.
- De Wit M, *et al.* Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014;22(3):837-46.
 - Société Française d'Hypertension Artérielle - www.sfhta.org (dernière consultation en janvier 2014).



Thécitox

Insuffisance cardiaque



Thécitox

Insuffisance cardiaque (1)



Médicaments concernés

Anti HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, trastuzumab-emtansine)

Anti VEGF et VEGFR de type inhibiteur de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Autre : • Imatinib (Glivec®)

Description

✓ Anti HER2

- Baisse, le plus souvent asymptomatique, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) qui peut être majorée quand chimiothérapie associée.
- Insuffisance cardiaque le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

✓ Les anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase

- Risque faible de dysfonctionnement cardiaque.
- Surveiller afin de détecter d'éventuels signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.
- Contrôler la FEVG à l'initiation du traitement puis périodiquement chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque.
- Risque de troubles du rythme : *cf. chapitre suivant.*

Thécitox

Insuffisance cardiaque (2)



Bilan préthérapeutique

- ✓ Examen clinique, ECG, évaluation de la FEVG (par scintigraphie cardiaque, échographie cardiaque ou IRM cardiaque).
Le traitement ne peut être débuté que si la FEVG est $> 50\%$.

Surveillance thérapeutique

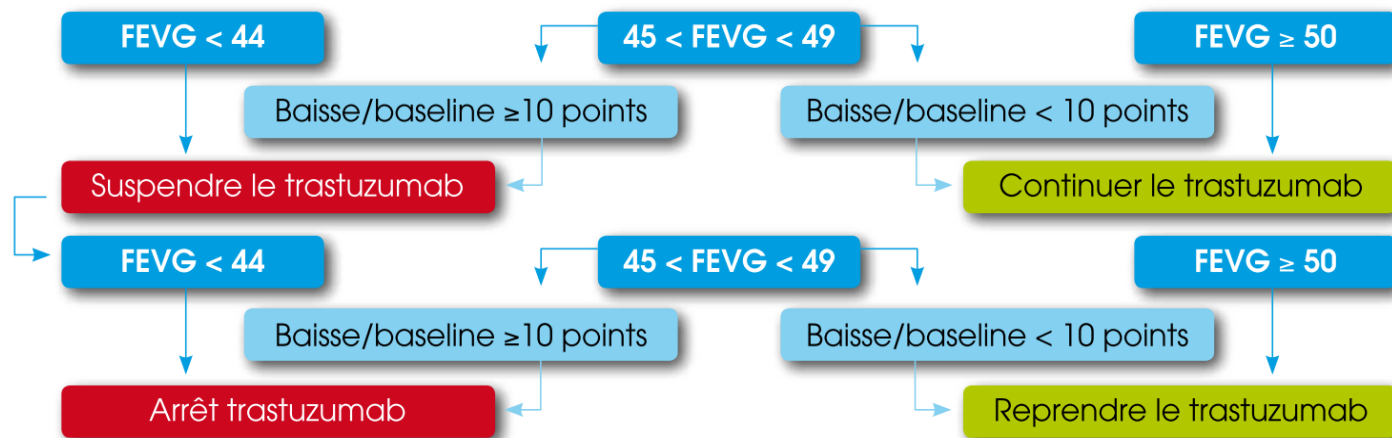
- ✓ **À chaque consultation :**
 - Examen clinique (et en cas de doute, évaluation de la FEVG).
 - Surveillance : évaluation de la FEVG recommandée tous les 3 mois pendant le traitement avec un anti HER2 ; sous inhibiteur de TKI périodiquement chez les patients à risque ou en cas de signes cliniques.
- ✓ **Si apparition d'une insuffisance cardiaque** (symptomatique ou non) :
 - Arrêt du traitement et prise en charge par un cardiologue.
 - Prise en charge de l'insuffisance cardiaque conventionnelle selon les recommandations (régime désodé, diurétiques, [IEC](#), [AA2](#), [Béta-bloquants](#)).
 - Récupération possible de la fonction ventriculaire gauche en quelques semaines.
 - Réadministration de la thérapie ciblée possible si utile pour le contrôle de la maladie néoplasique, sous surveillance cardiologique.

Thécitox

Insuffisance cardiaque (3)



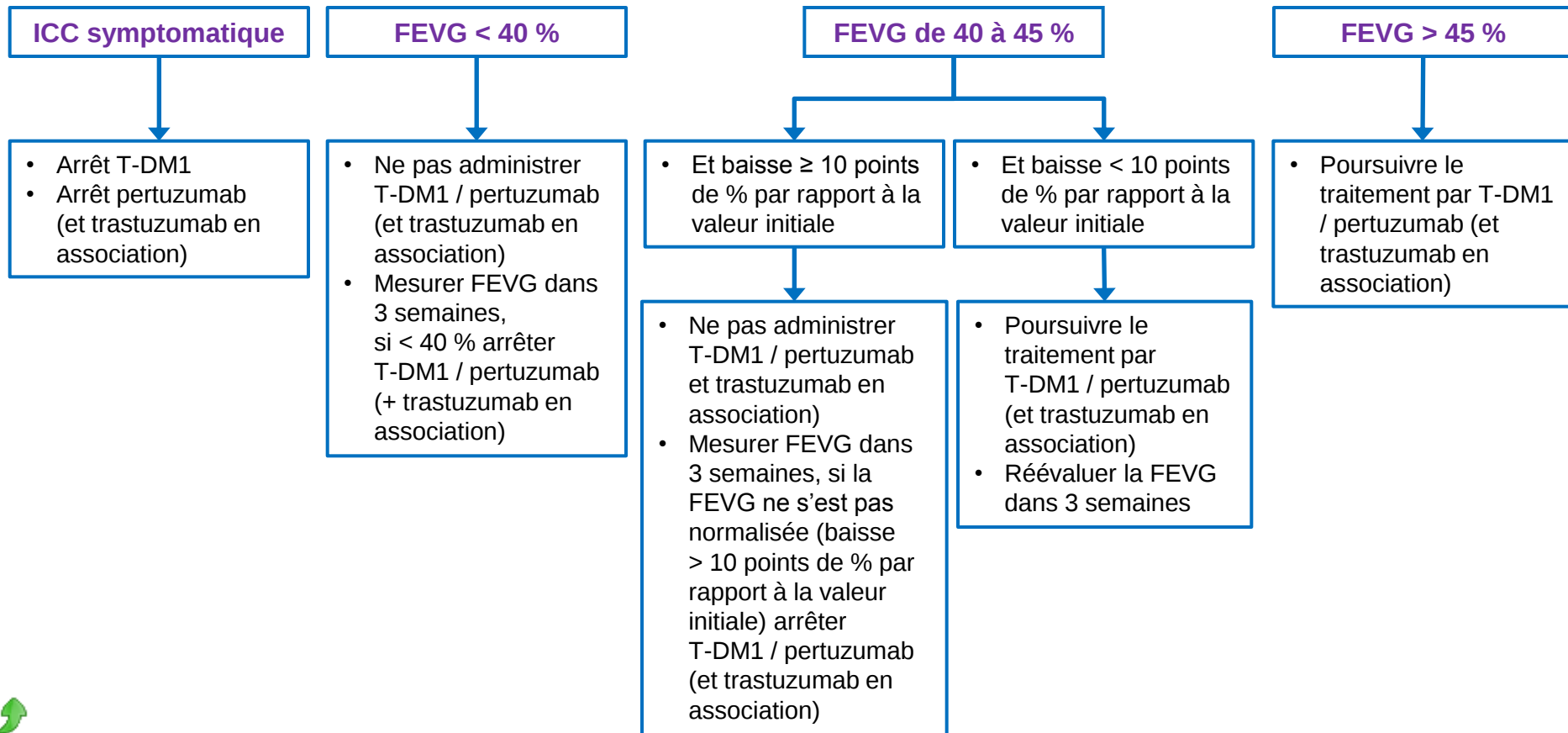
Suivi du traitement par trastuzumab et conduite à tenir en fonction de la mesure de la fraction d'éjection



Rythme des contrôles : FEVG tous les 3 mois si $FEVG \geq 50$, contrôle à 6 semaines si $FEVG < 50$

Thécitox

Algorithme pour T-DM1 et pertuzumab



Thécitox

Insuffisance cardiaque - Bibliographie



Références bibliographiques

- Halimi JM, *et al.* Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.
- Schmidinger M, *et al.* Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
 - Senkus E, *et al.* Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37(4):300-11.
- Suter TM, *et al.* Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859-65.



Thécitox

Allongement du QTc et risques de troubles du rythme cardiaque

Thécitox

Allongement du QTc



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR de type inhibiteur de tyrosine kinase (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib**)

Anti ALK (**crizotinib, ceritinib**)

Autres : • lapatinib (Tyverb®) • dabrafenib (Tafinlar®) • vemurafenib (Zelboraf®) • **cobimetinib**

Description

QTc normal si **< 450 ms**

Bilan préthérapeutique

- ECG si nécessaire*, kaliémie, calcémie, magnésémie si nécessaire* et TSH.
- Précaution d'emploi chez les patients ayant un trouble du rythme et / ou une cardiopathie préexistante.

* ECG et magnésémie : ne se font pas de manière systématique, en fonction de la formulation.

Thécitox

Allongement du QTc - Bibliographie



Surveillance thérapeutique

- ECG si nécessaire*, kaliémie, calcémie, magnésémie si nécessaire* et TSH.
- Surveillance complémentaire du QTc, ionogramme de la fonction rénale en particulier en cas de diarrhée, déshydratation, déséquilibre électrolytique et / ou insuffisance rénale.

Attention : Précaution si traitements associés incluant des médicaments connus pour allonger le QTc et / ou des torsades de pointes (anti-arythmiques / antihistaminiques / antidépresseurs et psychotropes / triptans / anti-infectieux comme l'érythromycine...).

* ECG et magnésémie : ne se font pas de manière systématique, en fonction de la formulation.

Références bibliographiques

- Locatelli M, *et al.* QTc prolongation induced by targeted biotherapies used in clinical practice and under investigation: a comprehensive review. *Target Oncol* 2015;10(1):27-43. doi: 10.1007/s11523-014-0325-x. Epub 2014 Jun 27.
- Ederhy S, *et al.* QT interval prolongation among patients treated with angiogenesis inhibitors. *Target Oncol* 2009;4(2):89-97. doi: 10.1007/s11523-009-0111-3.

Thécitox

Bradycardie



Médicament concerné

Inhibiteur d'ALK (**crizotinib, ceritinib**)

Symptômes

- FC < 60 battements par minute
- Asthénie, vertiges, malaise
- Mais la plupart du temps asymptomatique

Prise en charge

- Surveillance régulière de la TA et de fréquence cardiaque pendant le traitement.
- Rechercher l'utilisation concomitante d'autres médicaments bradycardisants (par exemple, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques non dérivés de la dihydropyridine, la clonidine et la digoxine).
- Éliminer un trouble électrolytique.
- Arrêt du médicament si bradycardie symptomatique. Discuter une reprise du traitement à posologie réduite si les autres causes ont été éliminées.



Thécitox

Risque thrombo-embolique

Thécitox

Risque thrombo-embolique (1)



Médicaments concernés

Anti VEGF (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Risque artériel	Risque veineux
• Patient avec antécédents de thromboembolies artérielles (AVC, AIT, IDM)* < 6 mois : contre indication. • Patient avec antécédents de thromboembolies artérielles (AVC, AIT, IDM) ≥ 6 mois : - Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique attentive pendant le traitement. - Antiagrégant (aspirine) ≤ 325 mg par jour autorisé.	• Patient avec antécédents de thromboembolies veineuses : - Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique attentive pendant le traitement. • Patient sous traitement anticoagulant curatif bien conduit pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire : - Poursuite du traitement anticoagulant. - Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique.

* AVC : Accident vasculaire cérébral - AIT : Accident ischémique transitoire - IDM : Infarctus du myocarde



Conduite à tenir pendant le traitement par antiangiogénique

- En cas d'accident **artériel** (AVC, AIT, IDM)

Grade	Conduite à tenir
Quel que soit le grade	• Arrêt définitif du traitement par antiangiogénique.

- En cas d'accident **veineux**

Grade	Conduite à tenir
Grade 2 : thrombose veineuse profonde ne nécessitant pas d'intervention, autre qu'une anticoagulation.	• Pas de modification de la prescription du traitement par antiangiogénique.
Grade 3 : thrombose veineuse profonde requérant une intervention : thrombolyse, pose d'un filtre, traitement invasif.	• Suspendre le traitement par antiangiogénique, puis le reprendre quand les conditions suivantes sont réunies : - anticoagulation équilibrée, - pas d'antécédent hémorragique de grade 3-4.
Grade 4 : accident veineux menaçant le pronostic vital.	• Arrêt définitif du traitement par antiangiogénique.

Références bibliographiques

- Choueiri TK, *et al.* Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Clin Oncol 2010;28(13):2280-5.
- Zangari M, *et al.* Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J Clin Oncol 2009;27(29):4865-73.



Thécitox

Toxicités hématologiques

-  Anémie
-  Polyglobulie
-  Thrombopénie
-  Leucopénie

Thécitox

Anémie



Médicaments concernés

Inhibiteurs de mTOR (**everolimus, temsirolimus**)

Anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Autres : • crizotinib (Xalkori®) • vemurafenib (Zelboraf®) • trastuzumab emtansine (Kadcyla®)

Les thérapies ciblées peuvent augmenter la toxicité hématologique des chimiothérapies cytotoxiques lorsqu'elles sont utilisées en association.

- Très fréquent (> 50 %) avec le sunitinib, le sorafenib, l'évérolimus et le crizotinib.
- Macrocytose fréquemment associée.
- Rechercher une cause secondaire d'anémie (carence martiale absolue ou fonctionnelle, déficit en vitamine B9 et B12, hypothyroïdie).

Traitement

- Traitement de la cause. Transfusion si besoin. Pas de données concernant les agents stimulants de l'érythropoïèse.

Thécitox

Polyglobulie et Thrombopénie



Polyglobulie

- Assez fréquent avec le sunitinib et surtout avec l'axitinib (avec une élévation de l'hémoglobine plus importante avec axitinib).
- Correspond à une augmentation de plus de 2 points d'hémoglobine au-delà de la valeur seuil et / ou un taux d'hématocrite supérieure à 52 % (chez l'homme) et 48 % (chez la femme).
- Peut nécessiter une prise en charge spécifique (saignées).

Thrombopénie

- Fréquent (> 30 %) avec le sorafenib et le sunitinib et modéré (10 %) avec T-DM1.
- Rechercher une micro-angiopathie thrombotique.
- Arrêt du traitement si thrombopénie < 50 000/mm³. Reprise du traitement lorsque les plaquettes > 100 000/mm³ (avec si nécessaire une adaptation de doses).

Thécitox

Leucopénie



Lymphopénie

- Fréquente (> 30 %) avec le sunitinib, le pazopanib, l'évérolimus et le crizotinib.
- N'entraîne généralement pas d'arrêt du traitement mais il faut rester vigilant par rapport à la survenue d'infections opportunistes.

Neutropénie

- Très fréquente avec le sunitinib (> 50 %) et le crizotinib (> 10 %).
- Très rares cas de neutropénie fébrile.
- Ne nécessite en général pas d'arrêt de traitement. Surveillance régulière de l'hémogramme (hémogramme conseillé à J15 lors de l'initiation d'un traitement par sunitinib).
- En cas d'association avec chimiothérapie, pas de modification de la thérapie ciblée (actuellement essentiellement avec bevacizumab, trastuzumab et pertuzumab).

Thécitox

Toxicités hématologiques - Bibliographie



Références bibliographiques

- Hartmann JT, *et al.* Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009;10(5):470-81.
 - Keisner SV, *et al.* Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;71(4):443-54.
- Motzer RJ, *et al.* (the RECORD-1 study group). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
 - Schutz FA, *et al.* Hematologic toxicities in cancer patients with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 (Epub ahead of print).



Thécitox

Toxicités dermatologiques

- | | | |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| ● Folliculite | ● Inflammations péri unguéales | ● Kératose pilaire |
| ● Syndrome main-pied | ● Mucites buccales | ● Proliférations épithéliales |
| ● Xérose / Eczéma sec | ● Alopécie | ● Radiodermite et folliculite |
| ● Fissures | ● Éruption maculo-papuleuse | ● NCI-CTCAE |

Thécitox

Folliculite (1)



Médicaments concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, lapatinib, panitumumab, cetuximab)

Anti BRAF (dabrafenib, vemurafenib, regorafenib)

Anti MEK : • cobimetinib (Cotellic®)

Autre : • lapatinib (Tyverb®)

Description

- Éruption papulo-pustuleuse monomorphe, prurit, inconfort cutané.
- Touche les zones séborrhéiques du visage, le haut du tronc, le cuir chevelu.
- 50 à 80 % des patients. Maximum entre 1 et 4 semaines. Dose dépendante.
- Évolution globalement favorable malgré la poursuite du traitement, mais très imprévisible.

Thécitox

Folliculite (2)



Traitement

Dans tous les cas :

- Toilette à l'eau claire ou avec pain surgras dermatologique sans savon (Dove®, Atoderm®, Lipikar®...).
- Photoprotection : éviction, vestimentaire, ou écran 50+ (Anthelios®, Photoderm®...).
- Maquillage : produit non comédogène en parapharmacie. Une consultation spécialisée de maquillage médical peut être proposée.
- Proposer un traitement préventif par doxycycline 100 mg par jour, à débiter en même temps que la thérapie ciblée, pendant 2 mois, puis à réévaluer en fonction de la toxicité cutanée. Attention au risque de photosensibilisation.

Éruption de faible intensité (grade 1 NCI) - Cf. tableau NCI-CTCAE

- Visage : prescrire la préparation suivante 2 fois par jour, en indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % : « *Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente remboursable.* »

L'info n'est plus valable si médicament dans la préparation : pas de remboursement.

Érythromycine base	2 g
Glycérine	5 g
Excipient Hydrocrème	qsp 50 g

- Atteinte du dos : idem ou érythromycine lotion (Eryfluid® ou Stimycine®...) ou dermocorticoïde classe III (Locapred®).

Thécitox

Folliculite (3)



Éruption d'intensité modérée (grade 2 NCI) - Cf. tableau NCI-CTCAE

- Même traitement local.
- Ou dermocorticoïde classe III (Locapred®) ou classe II (Betneval®, Diprosone®).

et

- Une cycline orale de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération : lymécycline (Tétralysal®...) : 300 mg par jour en dehors des repas pendant 3 mois ou doxycycline (Doxy®, Vibramycine®, Spanor®...) : 100 mg par jour au milieu d'un repas et au moins 1 h avant le coucher durant 3 mois.
- Ou à la place Rubozinc® 15 mg : 2 gélules par jour en 1 seule prise à jeun ou à distance des repas (sinon risque de chélation) pendant 3 mois puis ensuite 1 gélule par jour.

Et en cas de prurit

- Antihistaminique de 2^{ème} génération : desloratadine (Aerius®...) 5 mg (1 comprimé par jour), ou levocétirizine (Xyzall®) 5 mg (1 comprimé par jour).

Éruption d'intensité sévère (grade 3 NCI) - Cf. tableau NCI-CTCAE

- Report ou arrêt du traitement par inhibiteur de l'EGFR puis modification de la posologie. Consultation dermatologique.
- Dermocorticoïdes de classe II (Betneval®, Diprosone®).
- Augmenter la dose de cycline orale : 200 mg/jour (2 comprimés de 100 mg) de doxycycline ou 600 mg (4 gélules de 150 mg) de lymécycline.

Thécitox

Folliculite (4)



Éruption d'intensité modérée (grade 2 NCI)



Éruption d'intensité sévère (grade 3 NCI)

Thécitox

Syndrome main-pied (1)



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR de type inhibiteur de tyrosine kinase (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Anti EGFR (**erlotinib, gefitinib, afatinib**)

Anti BRAF (**dabrafenib, vemurafenib**)

Autres : cobimetinib

Description

- Présentations variées : inflammatoires (érythème, œdème), décollement (bulle), desquamation, hyperkératose très fréquente.
- Prédominance aux points d'appui.
- Apparition précoce dans les 2 à 3 premières semaines.
- Évolution souvent favorable, surtout sous sorafenib.

Prévention

- Recherche d'une hyperkératose plantaire préexistante. Si nécessaire, pédicure.
- Conseils de chaussage : large, confortable.

Thécitox

Syndrome main-pied (2)



Traitement

✓ Formes hyperkératosiques

- Modérées : émollients quotidiens kératolytiques à l'urée - Xerial® 30 ou 50 (labo SVR), Akérat S® (Avène).
- Sévères :

Acide salicylique	30 gr
Vaseline officinale	100 gr

En indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % :

« Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable. »

Éventuellement sous pansement occlusif la nuit.

✓ Formes inflammatoires

- Dermocorticoïdes classe I : bétaméthasone (Diprolène®...) (éventuellement sous pansement occlusif) une fois par jour, en pommade si sec, en crème si humide.

✓ Formes associées (hyperkératosique et inflammatoire) → Alternier les traitements 1J/2.

✓ Formes bulleuses → Perçage aseptique si douleur. Respect du toit de la bulle.

Thécitox

Syndrome main-pied (3)



Adaptation posologique en fonction de la sévérité

(classification NCI, cf. tableau 1 – Diapositives 71 et 72)

- ✓ **Grade I** : pas de symptôme fonctionnel, pas de gêne.
 - Pas de modification posologique.
- ✓ **Grade II** : modifications cutanées ou douleurs, pas de gêne fonctionnelle.
 - Diminution de la posologie à ½ dose pendant 15 jours.
 - Puis reprise à pleine dose si possible.
- ✓ **Grade III** : lésions ulcérées ou modifications cutanées associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle.
 - Arrêt pendant 7 jours.
 - Puis reprise à ½ dose pendant 15 jours.
 - Puis pleine dose si possible.

Thécitox

Syndrome main-pied (4)



Thécitox

Xérose / Eczéma sec (1)



Médicaments concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

Anti VEGF (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus)

Autre : • lapatinib (Tyverb®)

Description

- De la simple peau sèche au placard d'eczéma.
- Prurit quasi constant.
- Évolue tout au long du traitement.
- Terrain : personnes âgées, personnes atopiques, personnes avec xérose préexistante ou personnes antérieurement traitées par chimiothérapies.

Thécitox

Xérose / Eczéma sec (2)



Prévention

- Pain ou gel douche surgras sans savon (ex : Dove®, Atoderm®, Lipikar®...)
- Si facteurs de risque : émollient (Atoderm®, Lipikar® baume, Dexeryl®, Exomega® baume non remboursés...).

Traitement

- Émollient : idem, ou

Glycérolé d'amidon Codexial	35 gr
Codexial cold cream fluide	300 ml

En indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % :
« *Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable.* »

- Si eczéma, bétaméthasone (Diprosone® crème...) par exemple, uniquement sur les plaques, une fois par jour jusqu'à guérison.

Thécitox

Xérose / Eczéma sec (3)



Thécitox

Fissures (1)



Médicaments concernés

Anti EGFR Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

Anti BRAF (dabrafenib, vemurafenib, regorafenib)

Autre : • lapatinib (Tyverb®)

Description

- Situées surtout au niveau des doigts.
- Douleur non proportionnelle à la taille.

Prévention

- Pain ou gel douche sans savon, surgras (Dove®, Atoderm®, Lipikar®...)
- Si facteurs de risque : crème hydratante, (Cold cream mains Avène® pluriquotidien, Duoskin® confort mains...)

Traitement

- Ex : Cold cream mains Avène® pluriquotidien, Cicaplast mains...
Ou Glycérolé d'amidon Codexial 5 gr
Ou Codexial onguent non gras qsp 50 gr
- Dans la fissure, vaseline officinale, le soir sous pansement ou crème cicatrisante (Cicaplast®, Cicalfate®...). Pansement occlusif (hydrocolloïde) – pansement liquide protecteur filmogène (Urgo repair).

Thécitox

Fissures (2)



Thécitox

Inflammations péri unguéales (1)



Médicaments concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

Autre : • lapatinib (Tyverb®)

Description

- Apparition tardive, moins fréquente.
- Aspect : de la simple rougeur à l'ongle incarné.
- Surinfection : émission de pus péri unguéal

Prévention

- Couper les ongles au carré et pas trop court.

Thécitox

Inflammations péri unguéales (2)



Traitement

- Bains de pied ou doigt avec Bétadine® moussante. Appliquer Bétadine® solution avec une compresse et non un coton.
- Corticoïde de classe I : clobétasol (Dermoval®...), une seule fois par jour jusqu'à guérison. Dans les formes symptomatiques, modérées ou sévères, sous pansement occlusif en l'absence de surinfection.
- Chaussures larges, éviction des traumatismes.
- ✓ **Si suspicion de surinfection**
 - Prélèvement bactériologique.
- ✓ **Si surinfection bactérienne confirmée**
 - Antibiothérapie systémique : pénicilline M, synergistine (pristinamycine), macrolides.

Thécitox

Inflammations péri unguéales (3)



Thécitox

Mucites buccales



Médicaments concernés

Anti EGFR (**erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab**)

Inhibiteurs de mTOR (**everolimus, temsirolimus**)

Anti VEGF (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib, aflibercept**)

Traitement

✓ 1^{ère} intention

- Sucralfate en bain de bouche (un sachet dans un verre d' eau).
- Préparation : sérum bicarbonaté 14 % en bain de bouche.

✓ 2^{ème} intention

- Préparation + 20 ml de chlorhydrate de morphine.

- ✓ Avant les repas : xylocaïne visqueuse gel oral à 2 % sur l'ulcération (pas au fond de la gorge)
ET / OU Corticoïdes : propionate de clobétasol en gel ou bain de bouche avec 40 mg de prednisolone dans un ½ verre d'eau.

- ✓ Penser à une éventuelle infection fongique associée.

Thécitox

Alopécie / Modifications de la pilosité / Hypertrichose (1)



Description

- Réversibles, rarement totales. Impact faible sur la qualité de vie.

Alopécie

Médicaments concernés

Anti BRAF (**vemurafenib, dabrafenib**)

- sorafenib (Nexavar®) • vismodegib (Erivedge®)
- Réversible, rarement totale, transitoire

Modification de la couleur des cheveux

Médicaments concernés

- sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

Thécitox

Alopécie / Modifications de la pilosité / Hypertrichose (2)



Hypertrichose

Médicaments concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

- Modérée, mais peut impacter la qualité de vie.

Traitement

- Pas de traitement préventif - Si demande : consultation dermatologique.

Thécitox

Alopécie / Modifications de la pilosité / Hypertrichose (3)



*Exemple de modification
de la couleur des cheveux*



Exemple d'alopecie

Thécitox

Éruption maculo-papuleuse (1)



Médicaments concernés

Anti BRAF (**vemurafenib, dabrafenib**)

Description

- Rash morbilliforme
- Signes de gravité :
 - Surface atteinte étendue > 60 %
 - Oedème du visage
 - Fièvre, adénopathies
 - Érosions muqueuses associées
 - Vésicules et bulles

Traitement

- Demander un avis dermatologique en urgence.

Thécitox

Éruption maculo-papuleuse (2)



Thécitox

Kératose pilaire (1)



Médicaments concernés

Anti BRAF (**vemurafenib, dabrafenib**)

Description

- Éruption diffuse hyperkératosique, centrée sur les follicules pileux. Aspect rugueux
- Émollients quotidiens kératolytiques à l'urée - Xerial® 10 (labo SVR), Iso-Uréa® (Roche-Posay)
- Ou bien
 - Urée 20 gr
 - Eau purifiée 20 gr
 - Codexial cold cream fluide 300 ml

En indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % :
« Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable. »

Thécitox

Kératose pilaire (2)



Thécitox

Proliférations épithéliales (1)



Médicaments concernés

Anti BRAF (**vemurafenib, dabrafenib**)

Anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Anti MEK (**cobimetinib**)

✓ Kératoses séborrhéiques

- Souvent pigmentées, bien limitées, comme posées sur la peau.
- Sous forme de macule, papule ou plaque, de surface verruqueuse avec un enduit squamo-kératosique gras.

✓ Kératose actinique

- Petite zone rouge et squameuse, indurée, rugueuse au toucher et située principalement dans une zone exposée au soleil.

✓ Kérato-acanthome

- De développement brutal, en quelques jours, tumeur nodulaire violacée symétrique, bien limitée, comme posée sur la peau. Avec un bourrelet périphérique revêtu d'un épithélium lisse et télangiectasique qui circonscrit un cratère central rempli de matériel corné.

✓ Carcinome spino-cellulaire

- Lésion croûteuse, jaunâtre, indurée ou ulcérée.

Thécitox

Proliférations épithéliales (2)



*Kératoses
séborrhéiques*

Thécitox

Proliférations épithéliales (3)



Kérato-acanthome

Radiodermite et folliculite

Radiothérapie et anti EGFR : la radiothérapie aggrave la folliculite



	Folliculite de grade 1	Folliculite de grade 2	Folliculite de grade 3
Radiodermite de grade 1 <i>Faible érythème ou desquamation sèche</i>	Idem folliculite grade 1 (Cf. diapositive 44)	Idem folliculite grade 2 (Cf. diapositive 45)	Idem folliculite grade 3 (Cf. diapositive 45)
Radiodermite de grade 2 <i>Érythème modéré à vif, desquamation humide surtout dans les plis, œdème</i>	Solution asséchante non alcoolique (Cicalfate lotion)	Solution asséchante Arrêt transitoire de l'anti EGFR	Solution asséchante Arrêt transitoire de la radiothérapie de l'anti EGFR
Radiodermite de grade 3 <i>Desquamation humide hors plis, saignement pour traumatismes minimes</i>	Arrêt transitoire de la radiothérapie	Arrêt transitoire de la radiothérapie et de l'anti EGFR	Arrêt transitoire de la radiothérapie et de l'anti EGFR

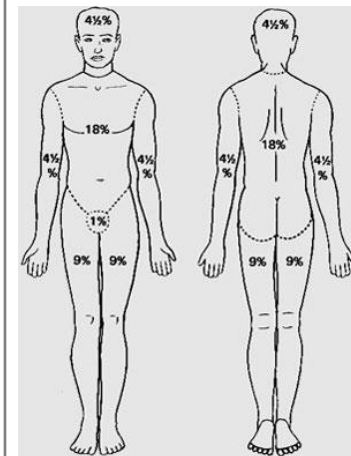
Thécitox

Toxicités dermatologiques - NCI-CTCAE (1)



Tableau 1 : Grades des toxicités dermatologiques selon la version 4 NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4. ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Grade					
Effet indésirable	1	2	3	4	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 psychosocial ; interférant 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 ; interférant 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 associées à une surinfection importante nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital.	Décès



* Définition : Troubles caractérisés par une éruption de papules et pustules, apparaissant classiquement sur la surface, le cuir chevelu, le haut du tronc et le dos.

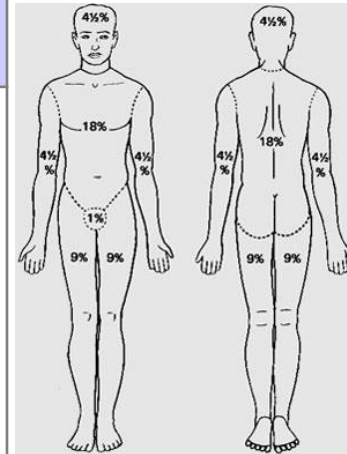
Thécitox

Toxicités dermatologiques - NCI-CTCAE (2)



Tableau 1 (suite) : Grades des toxicités dermatologiques selon la version 4 NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4. ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Grade					
Effet indésirable	1	2	3	4	5
Éruption maculo-papuleuse	Macules / papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur).	Macules / papules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Macules / papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	/	/



* Définition : Trouble caractérisé par la présence de macules (plates) et papules (surélevées). Également connu sous le nom de rash morbilliforme. C'est l'un des effets indésirables cutanés les plus fréquents, touchant fréquemment le haut du tronc, s'étendant de manière centripète et associé à un prurit.



Références bibliographiques

- Autier J, *et al.* Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:148-53.
- Guillot B, *et al.* Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés du récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:1017-20.
- Lacouture ME, *et al.* Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:485-93.
- Mitchell EP, *et al.* Final STEPP results of prophylactic versus reactive skin toxicity (ST) treatment (tx) for panitumumab (pmab)-related ST in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2009 ASCO annual meeting CRA 4027.
- Robert C, *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
- Bachmeyer C, *et al.* Cutaneous adverse reactions of EGFR (epidermal growth factor receptor)-inhibitors: therapeutic algorithm of the French PROCUR group. *Bull Cancer* 2013;100(5):417-26.
- Sinha R, *et al.* Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol* 2012;167(5):987-94.



Thécitox

Troubles métaboliques

-  Dysthyroïdies
-  Hypercholestérolémie
-  Hypertriglycéridémie
-  Hyperglycémie

Thécitox

Dysthyroïdies



Hypothyroïdie

- Incidence élevée augmentant avec la durée du traitement. Réversible à l'arrêt du traitement.

Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR de type inhibiteur de tyrosine kinase (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Immunothérapie : **pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab**

- imatinib (Glivec®) chez les sujets thyroïdectomisés (augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes).

Hyperthyroïdie

Dysthyroïdie	Symptomatologie	Surveillance	Traitement
TSH entre 5-10 mUI/MI	• Souvent asymptomatique • Asthénie peu spécifique	• TSH initiale et à chaque début de cycle	• Non obligatoire
TSH > 10 mUI/l	• Asthénie / frilosité / constipation • Troubles de l'humeur et de l'idéation ralentissement psychomoteur	• TSH à chaque cycle	• Lévothyroxine : Levothyrox® débuté à 50 µg/j ajusté aux surveillances biologiques
TSH < 0,01	• Souvent asymptomatique et résolutive spontanément	• Compléter par T3 et T4 et AC anti TPO et anti récepteurs de la TSH • Recontrôler bilan avant chaque cycle	• Si élévation T3 et T4 et présence d'AC : avis spécialisé • Si T4 et T3 N simple surveillance

Thécitox

Hypercholestérolémie



Médicaments concernés

Inhibiteurs de mTOR (**everolimus, temsirolimus**)

Dépistage

- Bilan lipidique CT / HDL / LDL / TG initial puis à chaque cycle.
- Une surveillance trimestrielle ensuite si bilan stable.

Grade	Traitement Objectifs : si FDR CV : LDL < 1 g/l pas de FDR CV : LDL < 1,9 g/L	Surveillance
GRADE 1 CT < 3 g/l ou 7,75 mmol/l	• Éducation diététique • Pas d'intervention thérapeutique sauf si FDR CV	• Bilan lipidique à chaque cycle
GRADE 2 CT entre 3-4 g/L ou 7,75-10,34 mmol/l	• Éducation diététique • Première intention : statines Simvastatine (Zocor® 20-40 mg) Pravastatine (Elisor® 10-40 mg) • Seconde intention : bithérapie : statines et ézétimibe (Ezetrol® 1/J)	• Bilan lipidique à chaque cycle • Bilan hépatique • CPK en cas de symptomatologie musculaire
GRADE 3 CT entre 4-5 g/l ou 10,34-12,92 mmol/l		
GRADE 4 > 5 g/L ou 12,92 mmol/l		



Si malgré l'optimisation des traitements, il y a persistance d'une hypercholestérolémie grade 3-4, l'adaptation de posologie du traitement est alors discutée.

Thécitox

Hypertriglycémie



Médicaments concernés

Inhibiteurs de mTOR (**everolimus**, **temsirolimus**)

Dépistage

- Bilan lipidique CT / HDL / LDL / TG initial puis à chaque cycle.
- Une surveillance trimestrielle ensuite si bilan stable.

Grade	Traitement	Surveillance
GRADE 1 : TG > 2,5 x N	• Éducation diététique • Traitement d'une hyperglycémie associée • Fibrates : Lipanthyl® 160 mg/j • Acides gras omega 3 : Omacor® : 2/j	• Bilan lipidique à chaque cycle • Bilan hépatique • CPK en cas de symptomatologie musculaire : risque de potentialisation de la toxicité musculaire avec évérolimus
GRADE 2 : TG 2,5-5 x N		
GRADE 3 : TG : 5-10 x N		
GRADE 4 : TG > 10 x N		

Thécitox

Hyperglycémie (1)



Médicaments concernés

Inhibiteurs de mTOR (**everolimus, temsirolimus**)

Autre : • ceritinib (Zykadia®)

Dépistage

- Glycémie (à jeun si possible) avant le début du traitement et avant chaque cycle.

Thécitox

Hyperglycémie (2)



Grade	Surveillance	Traitement
GRADE 1 G : 1,25 g/l - 1,6 g/l	Autosurveillance glycémique 1/jour	Pas de traitement - Si la situation le permet : éducation nutritionnelle +/- activité physique
GRADE 2 G : 1,6 g/l - 2,5 g/l	Autosurveillance glycémique 2/jour	- Éducation nutritionnelle - Première étape : biguanides - Seconde étape : bithérapie par sulfamides - Troisième étape : insulinothérapie complémentaire
GRADE 3 G : 2,5 g/l - 5 g/l Asymptomatique Symptomatique : syndrome polyuro-polydipsique, perte de poids	- Autosurveillance glycémique : 2-3/jour - BU : recherche acétonurie - Surveillance tensionnelle, poids et signe de déshydratation	Insulinothérapie basale +/- biguanides +/- sulfamides Hospitalisation avec avis spécialisé pour mise en place d'une insulinothérapie adaptée. Discuter modération voire arrêt de la thérapie ciblée
GRADE 4 G > 5 g/l	- Autosurveillance glycémique : 2-3/jour - BU : recherche acétonurie - Surveillance tensionnelle, poids et signe de déshydratation	Hospitalisation avec avis spécialisé pour mise en place d'une insulinothérapie adaptée. Discuter modération voire arrêt de la thérapie ciblée

Thécitox

Hyperglycémie : les anti diabétiques oraux



Première intention : biguanides	Seconde intention : insulinosécréteurs
• Metformine : GLUCOPHAGE 500 – 850 – 1 000 mg ou STAGID 700 mg - Si CL créat sup à 60 ml/min : dose max possible - Si CL créat entre 30-60 ml/min : max 1 500 mg/j - Si Cl créat < 30 ml : contre indiqué : privilégier insulinothérapie et / ou répaglinides (<i>cf. insulinosécréteurs</i>) • Effets secondaires : principalement digestifs avec douleurs abdominales / diarrhées. Débuter à faibles doses.	• SULFAMIDES : si CL créat > 40 ml /min - Glicazide : Diamicron® LM 30 ou LM 60 : dose max 120 mg/j - Glibenclamide : Hemidaonil® (2,5 mg 3/j) Daonil® (5 mg 3/j) - Glimépiride : Amarel® de 1 mg à 6 mg/j • GLINIDES : possible en cas d'insuffisance rénale - Répaglinide : Novonorm® 0,5 mg à 4 mg à chaque repas • Effets secondaires : principalement risque hypoglycémiant : débuter faible dose avec titration rapide si besoin. Éduquer entourage et patient aux symptômes de l'hypoglycémie et au resucrage.

✓ INSULINOTHÉRAPIE SIMPLIFIÉE

- Faire appel à des insulines basales utilisées soit en adjonction aux antidiabétiques oraux soit associées à une insuline rapide après avis spécialisé. Débutée à la dose de 0,3-0,4 U/kg et titrée de 2 UI en 2 UI pour un objectif de glycémie à jeun < 2 g.
- Glargine : Lantus® : une injection par jour.
- Détémir : Levemir® : une à deux injections par jour.
- Umuline NPH / Insulatard : une à deux injections par jour.



Références bibliographiques

- Peterson E, *et al.* Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observation from a phase III trial. *Support Care Cancer* 2013;21:2341-9.
- Busaidy N, *et al.* Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR patchway. *J Clin Oncol* 2012;30(23).
 - Aapro M, *et al.* Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2014;4:763-73.
- Alasker A, *et al.* A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2013;39(4):388-401.
- Funakoshi T, *et al.* Risk of hypothyroidism in patients with cancer treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2013;52(4):691-702.
- Clemons J, *et al.* Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10(4):225-31.



Thécitox

Effets secondaires digestifs

- | | |
|--|--|
| ● Nausées / Vomissements | ● Hémorragie digestive |
| ● Diarrhées | ● Pancréatite |
| ● Diarrhées / Colites sévères | ● Hépatotoxicité |
| ● Douleurs abdominales | ● Reflux gastro-œsophagien / Brûlures gastriques |
| ● Perforation gastro-intestinale / Fistule digestive | |

Thécitox

Nausées / Vomissements



- Tous les traitements peuvent en occasionner.

Médicaments les plus concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

Anti HER2 : lapatinib (Tyverb®)

Anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus) / Inhibiteur d'ALK (crizotinib, ceritinib) / inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib)

Autres : • imatinib (Glivec®) • vismodegib (Erivedge®)

- Imputabilité parfois difficile à affirmer. Concernant l'imatinib, ces effets sont souvent transitoires en début de traitement.

Traitement symptomatique conseillé

- Par conseils diététiques : fragmenter les repas, privilégier les liquides froids.
- Antiémétiques, par exemple : metoclopramide (Primperan®), metopimazine (Vogalène®) voire réhydratation dans les formes sévères.
- **Adaptation pour l'imatinib** : il faut conseiller la prise de l'imatinib au milieu du repas le plus important de la journée ; la dose quotidienne peut aussi être divisée par 2 et prise lors de 2 repas différents.

Thécitox

Diarrhées



- Tous les traitements peuvent en occasionner.

Médicaments les plus concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

Anti VEGF : • regorafenib (Stivarga®)

Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb®) • pertuzumab (Perjeta®)

Inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus) / Inhibiteur d'ALK (crizotinib, ceritinib)

Autres : • vismodegib (Erivedge®) • imatinib (Glivec®)

Immunothérapie : • ipilimumab (Yervoy®) : 20 à 30 % de diarrhée. Voir paragraphe colite grave.

- nivolumab (Opdivo®) et • pembrolizumab (Keytruda®)

Traitement

- Rarement sévères, les diarrhées peuvent être traitées par des mesures diététiques :
 - Éviter épices, caféine, jus de fruits, laitages.
 - Conseiller bananes, compote, riz.
- Pas de traitement médicamenteux préventif mais débuter tôt les antidiarrhéiques : lopéramide 2 gélules après la 1^{ère} selle diarrhéique, puis 1 gélule après chaque diarrhée. Avis médical si > 6 gélules par jour.
- Se méfier d'une infection associée.

Thécitox

Diarrhées / Colites sévères



Cas particulier des immunothérapies : • ipilimumab (Yervoy®) • nivolumab (Opdivo®)
• pembrolizumab (Keytruda®)

- Effets secondaires gastro-intestinaux graves d'origine immunologique (diarrhée et colite sévères dans 5 % des cas) pouvant menacer le pronostic vital, survenant surtout pendant la période d'induction (5 à 8 semaines).
- La diarrhée, les rectorragies doivent être considérées comme une complication immunologique du traitement sauf si une autre étiologie a été identifiée (en particulier infectieuse).

Traitement

- Pour les diarrhées légères à modérées (grade 1 ou 2, jusqu'à 6 selles/j) ou une colite légère à modérée, possibilité de poursuivre le traitement par immunothérapie avec un traitement symptomatique et une surveillance étroite.
- En cas de persistance des symptômes ou de récurrence, le traitement doit être suspendu et une corticothérapie *per os* initiée. En cas de résolution vers un grade 0 ou 1, le traitement par immunothérapie peut être repris.
- Pour les diarrhées ou colites sévères de grade ≥ 3 , arrêt définitif du traitement par immunothérapie et un traitement par corticothérapie IV +/- un traitement immunosuppresseur (infliximab - Remicade®) doit être instauré.

Thécitox

Douleurs abdominales



- Tous les traitements peuvent en occasionner.

Médicaments les plus concernés

Anti VEGF (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Inhibiteur de mTOR : • temsirolimus (Torisel®)

Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb®) • pertuzumab (Perjeta®)

Autre : • vismodegib (Erivedge®)

- Fréquente > à 10 %, surtout en début de traitement.
- Examen clinique attentif à la recherche de signes de gravité : colite grave, perforation, pancréatite.

Thécitox

Perforation gastro-intestinale / Fistule digestive



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Inhibiteur de Hedgehog : • vismodegib (Erivedge®)

Immunothérapie : • ipilimumab (Yervoy®) ⇒ perforation dans 0,5 % des cas (voir paragraphe colite grave).

- Perforation habituellement précoce, au cours des 3 premiers mois de traitement.
- Survient le plus souvent sur une muqueuse inflammatoire : diverticulite, colite, ulcère gastroduodéal, tumeur en place, carcinose péritonéale.
- Prise en charge si possible conservatrice avec aspiration digestive sans chirurgie.
- Risque de perforation plus élevé chez les patients avec tumeur abdominale pelvienne en place ou présence d'un stent colique (inférieur à 5 % si cancer colique).

Thécitox

Hémorragie digestive



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

- Rare, inférieur à 1 %.
- Alerter le spécialiste si rectorragie ou méléna. Exploration digestive. Arrêt du traitement.

Attention : Les rectorragies peuvent être aussi un symptôme lié à une colite grave : y penser si patient traité par immunothérapie.

Thécitox

Pancréatite



Médicaments concernés

Anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase (**sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Anti EGFR (**erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab**)

Inhibiteur d'ALK (**crizotinib, ceritinib**)

Inhibiteur de BRAF : • dabrafenib (Tafinlar®)

- Risque de pancréatite dans 1 % des cas. Survient dans les premiers jours de traitement.
- Penser à doser la lipase chez un patient présentant des douleurs abdominales.

Thécitox

Hépatotoxicité (1)



Hépatotoxicité

Anti HER2 : • T-DM1 / trastuzumab emtansine (Kadcyla®) • lapatinib (Tyverb®)

Anti VEGF : • pazopanib (Votrient®) • imatinib (Glivec®)

Inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib)

Inhibiteur de Hedgehog (vismodegib)

Inhibiteur d'ALK (crizotinib, ceritinib)

Immunothérapie : • ipilimumab • nivolumab • pembrolizumab

- Évaluer la fonction hépatique avant le traitement et au moins une fois par mois en cours de traitement (pour ajustement précis, *cf. RCP*).
- Quelques rares cas d'hépatites sévères.
- Adapter le traitement en fonction de la perturbation du bilan.

Thécitox

Hépatotoxicité (2)



Attention particulière avec l'immunothérapie :

- Rares cas d'hépatotoxicité d'origine immunologique incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale.
- Délai d'apparition : entre 3 à 9 semaines après le début du traitement.
- Évaluer les taux de transaminases et de bilirubine avant chaque administration.
- Suspension du traitement quand : élévation des ASAT ou des ALAT entre 5 et 8 x LSN ou de la bilirubine totale entre 3 et 5 x LSN. Après amélioration des tests hépatiques, le traitement par immunothérapie peut être repris.
- Arrêt définitif du traitement quand : élévation des transaminases > 8 x LSN ou taux de bilirubine > 5 x LSN ; un traitement par corticothérapie IV doit être institué.

Plus rarement : Ictère, cholangite, cholécystite

- sorafenib (Nexavar®) • lapatinib (Tyverb®) • regorafenib (Stivarga®) • vismodegib (Erivedge®)

Thécitox

Reflux gastro-œsophagien / Brûlures gastriques



Traitements concernés : les traitements oraux

- Fréquent avec le • sorafenib (Nexavar®) et le • sunitinib (Sutent®).
- Proposer un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (tous les IPP ne sont pas recommandés) ou par antagoniste des récepteurs H2 (anti H2).
- La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4.
- Attention aux interactions médicamenteuses avec l'erlotinib, le gefitinib ou le lapatinib dont l'absorption est diminuée si le pH gastrique augmente. Si nécessaire, prendre la thérapie ciblée 2 heures avant ou 10 heures après l'IPP ou l'anti H2.



Références bibliographiques

- Badgwell BD, *et al.* Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008;19:577-82.
 - Deininger MW, *et al.* Practical management of patients with chronic myeloid leukaemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-47.
 - Eskens FA, *et al.* The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur J Cancer* 2006;42:3127-39.
 - Giantonio BJ. Gastrointestinal perforation and cancer therapy: managing risk to achieve benefit. *Onkologie* 2005;28:177-8.
 - Sandler AB. Nondermatologic adverse events associated with anti-EGFR therapy. *Oncology* 2006;20(Suppl 2):35-40.
- Van Cutsem E, *et al.* Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-7.
 - Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *AM Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;35:76-83.
- Uslu U, *et al.* Autoimmune colitis and subsequent CMV-induced hepatitis after treatment with ipilimumab. *J Immunother* 2015;38(5):212-5.
 - Hinds AM. Ipilimumab-induced colitis: a rare but serious side effect. *Endoscopy* 2014;46(Suppl 1):E308-9.
 - Hapani S, *et al.* Risk of gastrointestinal perforation in patients with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(6):559-68.
 - Porta C, *et al.* Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(9):1287-98.
- Chaubet Houdu M, *et al.* Toxicité digestive des thérapeutiques ciblées. *La Lettre du cancérologue* n°3-Mars 2013.
- Weber J, *et al.* Toxicities of immunotherapies for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2092-9.



Thécitox

Effets secondaires pulmonaires

- Pneumopathies interstitielles
- Pleurésie
- Pneumothorax
- Bronchospasme +/- hypersensibilité
- Hémoptysies



Thécitox

Effets secondaires pulmonaires



Medicaments concernés (noter 11 sur la liste des thérapies ciblées)

Surveillance thérapeutique

- Rechercher des signes fonctionnels respiratoires à l'interrogatoire et à l'examen clinique.
- En fonction d'éléments cliniques (dyspnée / hémoptysie / toux) et radiologiques simples (infiltration parenchymateuse pulmonaire / pleurésie / embolie pulmonaire), se poser la question de la responsabilité du médicament (diagnostic différentiel).

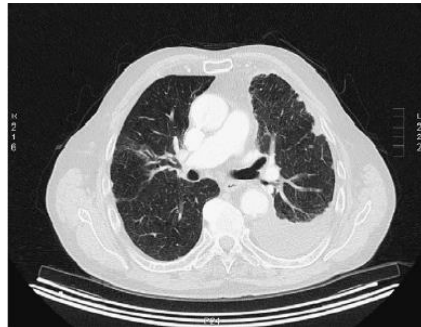
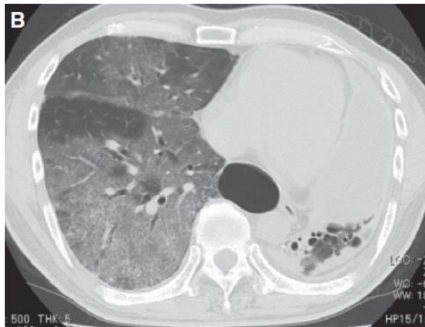
Molécules	Parenchyme pulmonaire	Plèvre		Bronches		Ganglions médiastinaux
		Pleurésie	Pneumothorax	Hémoptysie	Bronchospasme	
TKI EGFR	+++		+			
Anticorps anti EGFR	+				+++	
TKI VEGFR	+		+	+		
Anticorps anti VEGF			+	++		
TKI C kit		++				
TKI et anticorps anti HER2	++					
Anticorps anti HER2	+				+	
TKI mTOR	+++	+		++		
TKI ALK	+++					
Anti PD1	+			+		

Thécitox

Pneumopathies interstitielles



- Le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse est un diagnostic d'élimination.
- Exclure :
 - Une progression thoracique de la maladie sous-jacente
 - Une infection favorisée par l'immuno-suppression
- Des prélèvements en milieu spécialisé (lavage broncho-alvéolaire +/- biopsies pulmonaires trans-bronchiques) seront souvent nécessaires avant de retenir le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse.
- Dès le diagnostic retenu, un arrêt définitif du traitement est généralement nécessaire, parfois associé à une corticothérapie en fonction de la gravité (systématique avec les anti PD1).

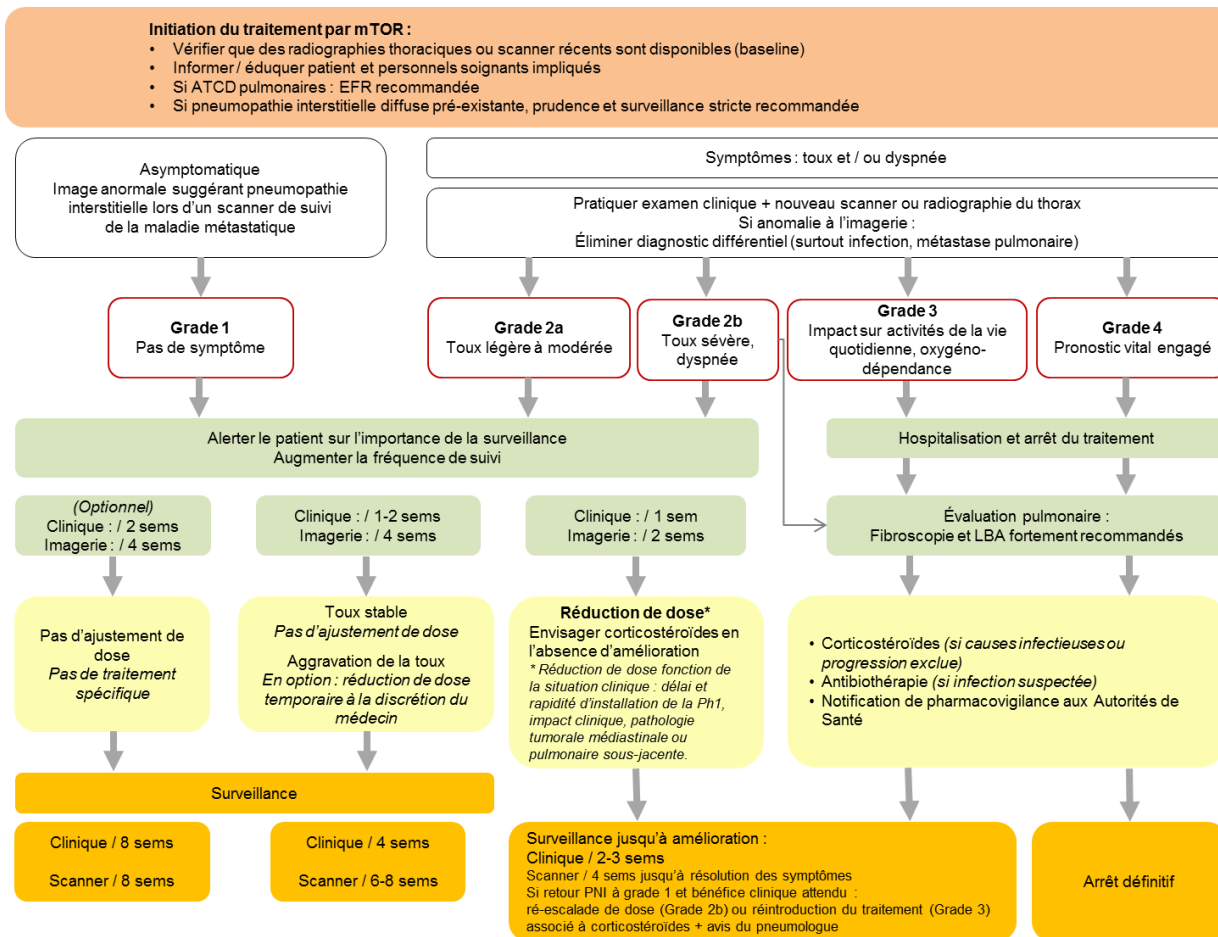


Thécitox

Pneumopathies interstitielles



- Les dérivés de mTor constituent une exception : la poursuite du traitement est possible en cas d'atteinte pulmonaire non symptomatique. Un algorithme spécifique aux dérivés de mTor est proposé.
- En cas de fièvre, de neutropénie, de lymphopénie ou de corticothérapie, le LBA est systématique.



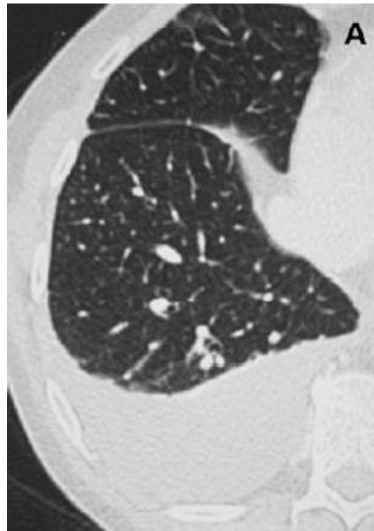
D'après Albiges et al.
Ann Oncol 2012;1-11

Thécitox

Pleurésie



- Diagnostic différentiel (pleurésie secondaire à une embolie pulmonaire, à un envahissement tumoral, à une infection, à une insuffisance ventriculaire gauche...).
- La ponction pleurale permet d'orienter le diagnostic (par l'analyse cytologique, biochimique et microbiologique), et constitue la première étape du traitement symptomatique par l'évacuation partielle de l'épanchement.
- L'arrêt de la thérapie ciblée en cause est généralement nécessaire. Le dasatinib (Sprycel®) constitue une exception : des diminutions de doses sont possibles.

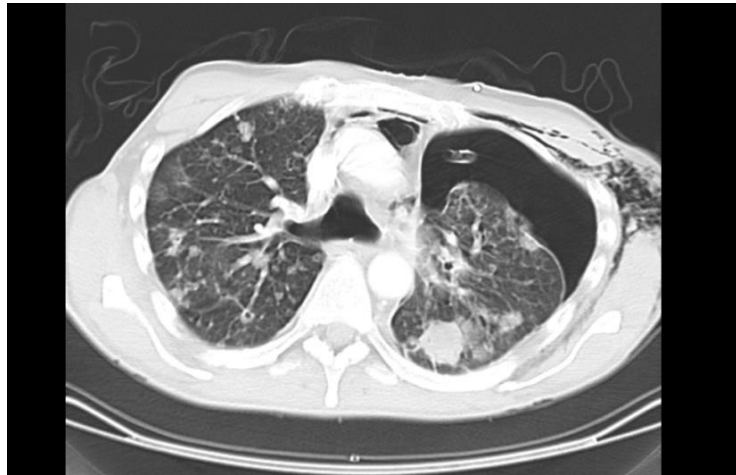


Thécitox

Pneumothorax



- Tous les traitements antitumoraux, y compris les thérapies ciblées (plus fréquent sous antiangiogéniques), peuvent, en cas de nécrose tumorale des lésions sous-pleurales, être à l'origine de pneumothorax.



Thécitox

Bronchospasme +/- hypersensibilité



- Les anticorps monoclonaux sont responsables de manifestations d'hypersensibilité survenant pendant la perfusion ou dans les heures qui suivent.
- Elles sont généralement associées à un cortège de manifestations facilitant le diagnostic de réaction d'hypersensibilité (cutanée, cardiovasculaire), mais peuvent survenir sous la forme d'un bronchospasme isolé.
- Diagnostic différentiel : embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche.
- Prise en charge : un arrêt immédiat du traitement et un traitement symptomatique (bronchodilatateurs, oxygène...) sont nécessaires.



Thécitox

Hémoptysies



Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR (**bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib**)

Étiologie

- Atteinte des artères bronchiques, embolie pulmonaire au stade d'infarctus pulmonaire, un syndrome hémorragique pulmonaire (atteinte du parenchyme pulmonaire).

Prise en charge

- Arrêt du traitement et prise en charge en milieu spécialisé.
- L'endoscopie bronchique et l'angio-scanner permettent de localiser l'origine du saignement et de mettre en œuvre un traitement adapté (photocoagulation au laser, électrocoagulation, vaso-occlusion).



Références bibliographiques

- Endo M, *et al.* Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group Lung Cancer 2006;52:135-40.
- Hoag JB, *et al.* Association of cetuximab with adverse pulmonary events in cancer patients: a comprehensive review. J Exp Clin Cancer Res 2009;28:113.
- Hotta K, *et al.* Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung. Cancer Study Group Cancer J 2005;11:417-24.
- Nalluri SR, *et al.* Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008;300(19):2277-85.
- Sandler AB, *et al.* Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non small-cell lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel plus bevacizumab. J Clin Oncol 2009;27:1405-12.
- Tokano T, *et al.* Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. Lung Cancer 2004;45:93-104.
- Weiner SM, *et al.* Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome - a single-centre experience and review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2007;22:3631-7.
- Yang SH, *et al.* Pneumothorax after bevacizumab-containing chemotherapy: a case report. Jpn J Clin Oncol 2011;41(2):269-71.
- Barber NA, *et al.* Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. Target Oncol 2011;6(4):235-43.
- www.pneumotox.com
- Créquit P, *et al.* Crizotinib associated with ground-glass opacity predominant pattern interstitial lung disease: a retrospective observational cohort study with a systematic literature review. J Thorac Oncol 2015;10(8):1148-55.
- Interiano RB, *et al.* Pneumothorax as a complication of combination antiangiogenic therapy in children and young adults with refractory/recurrent solid tumors. J Pediatr Surg 2015.
- Schmitt L, *et al.* Vemurafenib-induced pulmonary injury. Onkologie 2013;36(11):685-6.
- Nishino M, *et al.* Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. N Engl J Med 2015;373(3):288-90.
- Albiges L, *et al.* Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2012;23(8):1943-53.



Thécitox

Effets secondaires neurologiques

- Leucoencéphalopathie / Méningite aseptique
- Neuropathies périphériques



Thécitox

Leucoencéphalopathie / Méningite aseptique



Leucoencéphalopathie postérieure réversible

Anti VEGF et VEGFR (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

- Rare.
- Liée à l'apparition d'un œdème vasogénique de la substance blanche et prédominant au niveau des régions postérieures pariéto-occipitales.
- Se manifeste par un cortège de symptômes (céphalées, troubles de la vue, malaise...). Souvent associée à une HTA (contrôler la TA).
- Généralement réversible à l'arrêt du traitement.
- Pas de données en cas de réintroduction du médicament en cause (réintroduction non conseillée).

Méningite aseptique

Anti EGFR : • cetuximab (Erbitux®)

- Rapportée dans les 24 heures après la dose de charge.
- Réintroduction possible après renforcement de la prémédication par corticoïdes.

Thécitox

Neuropathies périphériques



Anti VEGF et VEGFR (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib)

Anti HER2 : • T-DM1 / trastuzumab-emtansine (Kadcyla®)

- Essentiellement neuropathies sensitives.
- Rarement limitantes, réversibles (si faible intensité).
- Si gênantes, possibilité d'adaptation des doses (interruption transitoire ou diminution en fonction de l'intensité des symptômes). Arrêt définitif si neuropathie motrice > grade 2.

Références bibliographiques

- Emani MK, *et al.* Aseptic meningitis: a rare side effect of cetuximab therapy. J Oncol Pharm Pract 2013;19(2):178-80.
 - Nagovskiy N, *et al.* Cetuximab-induced aseptic meningitis. J Thorac Oncol 2010;5(5):751.
 - Feinstein TM, *et al.* Cetuximab-induced aseptic meningitis. Ann Oncol 2009;20(9):1609-10.
- Marinella MA, *et al.* Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome associated with anticancer drugs. Intern Med J 2009;39(12):826-34.
 - Padhy BM, *et al.* Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in an elderly male on sunitinib therapy. Br J Clin Pharmacol 2011;71(5):777-9.
 - Levy A, *et al.* Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome induced by axitinib. Clin Genitourin Cancer 2014;12(1):e33-4.



Thécitox

Troubles musculo-squelettiques



Thécitox

Troubles musculo-squelettiques



Atteintes dysimmunitaires

Médicaments concernés

Immunothérapie (**ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab**)

- Très rare.
- Sous forme d'un syndrome de Guillain Barré ou myasthénie.
- Peut survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
- Arrêt du traitement et traitement adapté (Corticothérapie forte dose +/- immunosuppresseurs).

Douleurs musculaires-squelettiques (myalgies, crampes, arthralgies)

Médicaments concernés

Inhibiteurs de c-kit (**imatinib**)

Inhibiteurs de mTOR (**everolimus, temsirolimus**)

Inhibiteurs de BRAF (**vemurafenib, dabrafenib**)

Inhibiteurs de la voie de signalisation hedgehog (**vismodegib**)

Autre : • afatinib (Giotrif®)

- Assez fréquent.
- Ne nécessite pas de réduction de posologie, à traiter par les antalgiques classiques.



Thécitox

Effets secondaires ophtalmologiques

- Conjonctivite
- Kératite
- Hyposécrétion lacrymale / Blépharite
- Baisse d'acuité visuelle
- Uvéite



Thécitox

Œil et thérapies ciblées : les signes fonctionnels



Vision brouillée

- Atteinte cornéenne (*kératite*)
- Hyper sécrétion lacrymale
- Uvéite
- Atteinte maculaire
- Atteinte du nerf optique

Larmoiement

- Atteinte cornéenne (*kératite*)
- Atteinte palpébrale (*blépharite, malposition*)
- Atteinte des voies lacrymales (*sténose*)
- Hyper sécrétion lacrymale



Thécitox

Conjonctivite



Médicaments concernés

Anti EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab)

Autres : • imatinib (Glivec®) • cobimetinib (Cotellic®) • ipilimumab (Yervoy®)

Définition

- Œil rouge avec sensation de sable, parfois des sécrétions et pas de baisse d'acuité visuelle

Traitement

- Collyre AINS (Indocollyre® x 3 à 4/j - Yellox® 1 goutte x 2/j).
- Ou collyre corticoïde 1 goutte x 3/j (Dexafree® - Maxidrol®).
- Si pas d'amélioration, demander l'avis d'un ophtalmologiste.

Thécitox

Kératite



Médicaments concernés

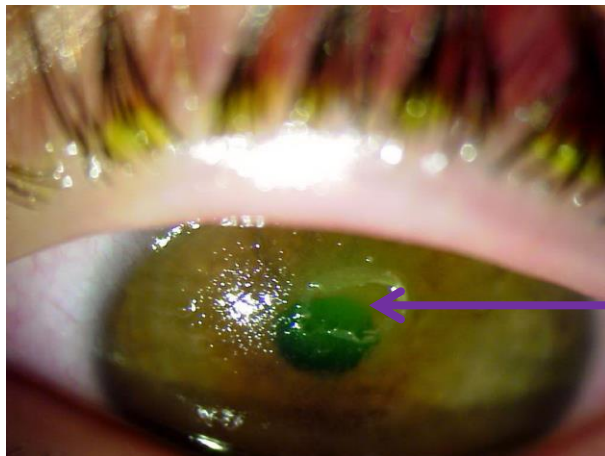
Anti EGFR (**erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab**)

Définition

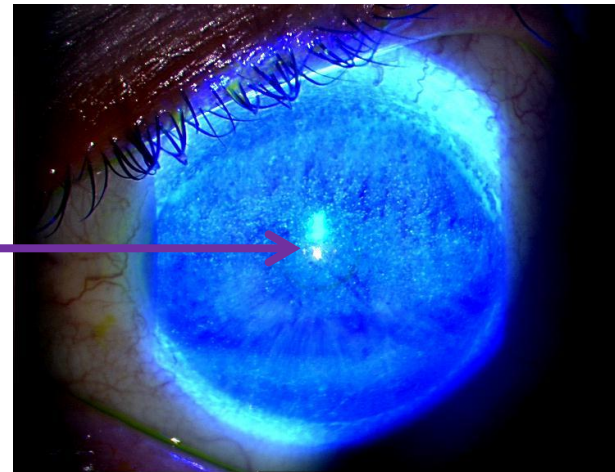
- Œil rouge avec douleur, photophobie et baisse d'acuité visuelle.
- Le test à la fluorescéine montre une ulcération superficielle de la cornée.

Traitement

- Avis d'un ophtalmologiste en urgence pour envisager interruption de la thérapie ciblée si risque de perforation.



Ulcération



Thécitox

Hyposécrétion lacrymale / Blépharite (1)



Hyposécrétion lacrymale

Médicaments concernés

Anti EGFR (**erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab**)

Définition

- Sensation de grain de sable sans œil rouge.
- Le test à la fluorescéine montre un piqueté sur la cornée.

Traitement

- Substitutifs lacrymaux (lacrifluid, celluvisc, vismed...).

Blépharite

Médicaments concernés

Anti EGFR (**erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab**)

Autres : • imatinib (Glivec®) • ipilimumab (Yervoy®)

Définition

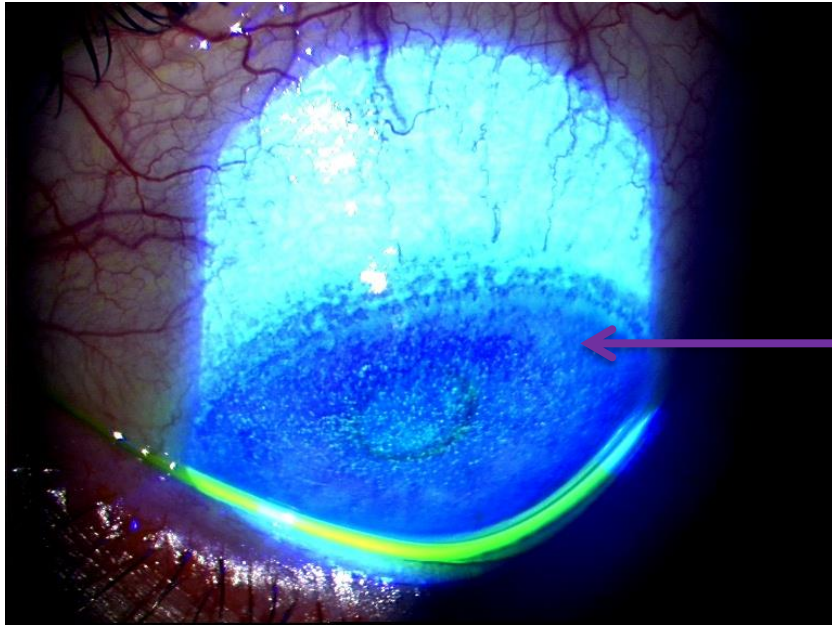
- Paupière rouge avec sensation de brûlures.

Traitement

- Compresses chaudes, substitutifs lacrymaux (lacrifluid, celluvisc, vismed...).

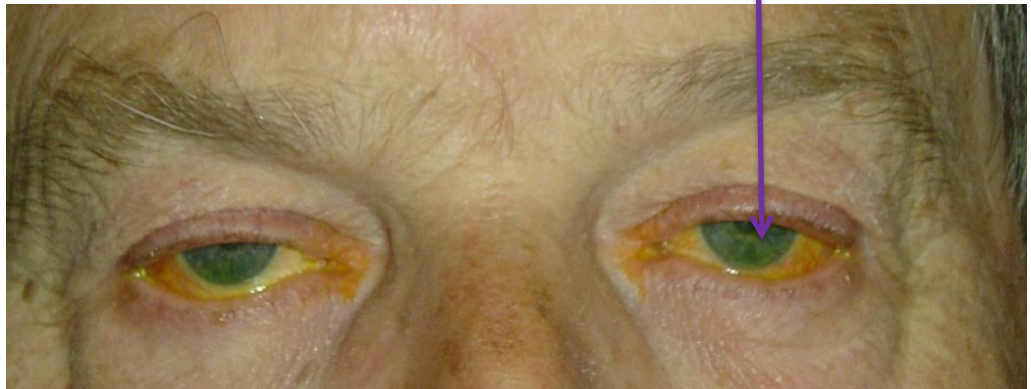
Thécitox

Hyposécrétion lacrymale / Blépharite (2)



Piqueté sur la cornée

Blépharite :
paupière rouge



Thécitox

Baisse d'acuité visuelle avec œil blanc non douloureux



Médicaments concernés

- crizotinib (Xalkori®) • imatinib (Glivec®) • vemurafenib (Zelboraf®) • cobimetinib (Cotellic®)

Étiologies

- Oedème maculaire
- Atteinte du nerf optique
- Occlusion veineuse

Un examen ophtalmologique est recommandé avant de débiter le traitement par cobimetinib (Cotellic®) (acuité visuelle, fond de l'œil).

Traitement

- Avis d'un ophtalmologiste pour diagnostic rapidement et envisager interruption de la thérapie ciblée en attendant.

Thécitox

Uvéite



Médicaments concernés

Immunothérapie : • nivolumab (Opdivo®) • pembrolizumab (Keytruda®) • ipilimumab (Yervoy®)

Anti MEK (cobimetinib)

Autre : • dabrafenib (Tafinlar®)

- Signes fonctionnels : le diagnostic est difficile car les signes peuvent être d'intensité variable. Les deux signes les plus évocateurs sont la baisse de vision (qui peut n'être que modérée) et l'œil rouge, là aussi parfois discret. La douleur et la photophobie sont inconstantes.

Traitement

- Avis d'un ophtalmologiste rapidement si diagnostic d'uvéite évoqué



Références bibliographiques

- Van der Noll R, *et al.* Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6):664-72.
- Ho WL, *et al.* The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? *Acta Ophthalmol* 2012.
- Renouf DJ, *et al.* Ocular toxicity of targeted therapies. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3277-86.
- Saint-Jean A, *et al.* Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. *Ophthalmology* 2012;119(9):1798-802.
- Borkar DS, *et al.* Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer* 2013;21(4):1167-74.
- Huillard O, *et al.* Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014;50(3):638-48.
- Agustoni F, *et al.* Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: ocular disorders. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):197-203.



Thécitox

Complications de la chirurgie

- Perforations intestinales / Troubles de la cicatrisation
- Ostéonécrose de la mâchoire



Thécitox

Perforations intestinales / Troubles de la cicatrisation



Perforations intestinales (cf. effets secondaires digestifs – Diapositive 87)

Troubles de la cicatrisation

Description

- Regroupent les retards de cicatrisation, les collections et abcès, les lâchages de sutures ou éventrations.

Médicaments concernés

Anti VEGF et VEGFR (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

✓ Délai entre une chirurgie et l'initiation d'un traitement par antiangiogénique

- **Bevacizumab** (Avastin®)

- Chirurgie lourde : 4 semaines ; 6 semaines si patient porteur de comorbidités (diabète, obésité, artérite...)
- Petite chirurgie (ex : extraction dentaire) : attendre la cicatrisation de la plaie
- Attendre si possible 10 à 14 jours après la mise en place d'une chambre implantable.

- **Anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase**

- Attendre la cicatrisation en cas de chirurgie majeure.

Thécitox

Troubles de la cicatrisation



- ✓ Délai entre l'arrêt d'un traitement antiangiogénique et la chirurgie (tient compte de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination du produit)
 - **Bevacizumab** (Avastin® - $\frac{1}{2}$ vie environ 22 jours)
 - 6 à 8 semaines pour une chirurgie programmée.
 - En cas de nécessité d'une chirurgie urgente, surveillance accrue des complications post-opératoires.
 - **Avec les anti VEGF de type inhibiteur de tyrosine kinase** : attendre si possible 2 fois la $\frac{1}{2}$ vie du traitement, par exemple 4 jours avec le sunitinib et 2 jours avec le sorafenib.

Thécitox

Ostéonécrose de la mâchoire



- Quelques cas décrits avec bevacizumab et sunitinib, chez des patients ayant précédemment reçu ou en cours de traitement par biphosphonates.

Conduite à tenir

- Éviter les soins dentaires invasifs.
- Un examen dentaire et des soins appropriés sont à réaliser avant mise en route du traitement par bisphosphonates.

Références bibliographiques

- Erinjeri JP, *et al.* Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. *Cancer* 2011;117(6):1296-1301.
- Margulis V, *et al.* Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(1):94-8.



Thécitox

Interactions médicamenteuses

Thécitox

Liste des interactions médicamenteuses (1)



	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, vemurafenib, axitinib, cobimetinib	Gefitinib, erlotinib, dabrafenib, regorafenib	Lapatinib	Temsirolimus, évérolimus	Crizotinib, ceritinib
Inhibiteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée				
Inducteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée				
Médicaments substrat de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-	Modification (augmentation ou diminution) de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P			
Médicaments induisant des torsades de pointes (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, antifongiques azolés)	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	Augmentation du risque de torsade de pointe
Traitements anti-vitamine K	Surveillance fréquente de l'INR			-	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2 (anti H2)	-	Diminution de l'absorption de la thérapie ciblée. Si nécessaire, prendre la thérapie ciblée 2 h avant ou 10 h après l'IPP ou l'anti H2. La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4.			-
Associations particulières		Risque de diminution de l'efficacité en cas de tabagisme (erlotinib)	-	-	-

Thécitox

Liste des interactions médicamenteuses (2)



	Vandetanib	Vismodegib	T-DM1	Imatinib
Inhibiteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			Augmentation concentration avec inhibiteur CYP 3A4
Inducteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée		-	Diminution avec inhibiteur CYP 3A4
Médicaments substrat de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-	-	-	-
Médicaments induisant des torsades de pointes (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, antifongiques azolés)	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	-	-
Traitements anti-vitamine K	Surveillance fréquente de l'INR			Surveillance INR
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2 (anti H2)	Diminution de l'absorption de la thérapie ciblée. Si nécessaire, prendre la thérapie ciblée 2 h avant ou 10 h après l'IPP ou l'anti H2. La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4		-	-
Associations particulières	Risque d'augmentation des concentrations en Metformine	Possible diminution de l'efficacité des stéroïdes contraceptifs	-	Attention avec les substrats du CYP 3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (statine, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, inhibiteur calcique de type dihydropyrimidique) et paracétamol

Thécitox

Liste des interactions médicamenteuses (3)



	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Inhibiteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)	-
Inducteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis)	-
Médicaments substrat de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-
Médicaments induisant des torsades de pointes (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, antifongiques azolés)	-
Traitements anti-vitamine K	-
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2 (anti H2)	-
Associations particulières	Interférence pharmacodynamique avec les corticoïdes



Thécitox

Liste des thérapies ciblées concernées

Thécitox

Liste des thérapies ciblées concernées (1)



DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués	N° des chapitres concernés
Traitements antiangiogéniques / VEGF et VEGFR					
Bevacizumab	Avastin®	Anticorps anti VEGF	IV	Rein, sein, côlon et rectum, poumon, col de l'utérus, ovaire	2, 3, 6, 10, 11, 12, 15.
Sunitinib	Sutent®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur au VEGF	PO, pendant ou en dehors des repas	Rein, tumeurs stromales gastro-intestinales, tumeur neuroendocrine du pancréas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16.
Sorafenib	Nexavar®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur au VEGF	PO, en dehors des repas	Rein, foie	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16.
Pazopanib	Votrient®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur au VEGF	PO, en dehors des repas	Rein, sarcome	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16.
Axitinib	Inlyta®	Inhibiteur de tyrosine kinase sélectif des récepteurs VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3	PO, pendant ou en dehors des repas	Rein	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16.
Aflibercept	Zaltrap®	Anticorps anti VEGF	IV	Colorectal	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15.
Regorafenib	Stivarga®	Inhibiteur de tyrosine kinase de VEGF, KIT, RET, RAF, BRAF, PDGFR, FGFR	PO, après un repas léger	Colorectal	1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16.
Vandetanib	Caprelsa®	Inhibiteur de tyrosine kinase de VEGFR2, EGFR et RET	PO, pendant ou en dehors des repas	Cancer médullaire de la thyroïde	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16.

Thécitox

Liste des thérapies ciblées concernées (2)



DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués	Chapitres concernés
Traitements anti HER1 / EGFR					
Erlotinib	Tarceva®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur à l'EGF	PO, en dehors des repas	Poumon, pancréas	8, 10, 11, 14, 16.
Gefitinib	Iressa®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur à l'EGF	PO, pendant ou en dehors des repas	Poumon	8, 10, 11, 14, 16.
Afatinib	Giotrif®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur à l'EGF	PO, en dehors des repas	Poumon	8, 10, 11, 13, 14, 16.
Lapatinib	Tyverb®	Inhibiteur de tyrosine kinase des récepteurs HER2 et à l'EGF	PO, en dehors des repas	Sein	4, 5, 8, 10, 11, 14, 16.
Panitumumab	Vectibix®	Anticorps anti EGFR	IV	Côlon et rectum	8, 10, 11, 14.
Cetuximab	Erbitux®	Anticorps anti EGFR	IV	Côlon et rectum, voies aéro-digestives	8, 10, 11, 12, 14.
Traitement anti ALK					
Crizotinib	Xalkori®	Molécule inhibitrice de l'ALK	PO, pendant ou en dehors des repas	Poumon	1, 5, 7, 10, 11, 14, 16.
Ceritinib	Zykadia®	Molécule inhibitrice de l'ALK	PO, en dehors des repas	Poumon	5, 8, 9, 10, 11, 16.

Thécitox

Liste des thérapies ciblées concernées (3)



DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués	Chapitres concernés
Traitements anti HER2					
Trastuzumab	Herceptin®	Anticorps anti récepteur HER2	IV - SC	Sein, estomac	4.
Pertuzumab	Perjeta®	Anticorps anti HER2	IV	Sein	4, 10.
T-DM1 / Trastuzumab Emtansine	Kadcyla®	Anticorps anti HER2 couplé à l'emtansine	IV	Sein	4, 7, 10, 11, 12, 16.
Lapatinib	Tyverb®	Inhibiteur de tyrosine kinase des récepteurs HER2 et à l'EGF	PO, en dehors des repas	Sein	4, 8, 10, 16.
Traitements anti BRAF					
Dabrafenib	Tafinlar®	Molécule inhibitrice de <i>BRAF</i>	PO, en dehors des repas	Mélanome	5, 8, 10, 12, 13, 14, 16.
Vemurafenib	Zelboraf®	Molécule inhibitrice de <i>BRAF</i>	PO, en dehors des repas	Mélanome	1, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16.
Regorafenib	Stivarga®	Inhibiteur de tyrosine kinase de VEFR, KIT, REF, RAF, BRAF, PDGFR, FGFR	PO, après un repas léger	Colorectal	1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16.

Thécitox

Liste des thérapies ciblées concernées (4)



DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués	Chapitres concernés
Traitement anti MEK					
Cobimetinib	Cotellic®	Molécule inhibitrice sélective de MEK 1/2	PO, pendant ou en dehors des repas	Mélanome (en association au Zelboraf®)	2, 4, 8, 10, 14, 16.
Inhibiteurs de mTOR					
Temsirolimus	Torisel®	Molécule inhibitrice sélective de la protéine mTOR	IV	Rein, lymphome du manteau	1, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 16.
Évérolimus	Afinitor®	Molécule inhibitrice sélective de la protéine mTOR	PO, en dehors des repas	Rein, tumeurs neuroendocrines	1, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 16.
Inhibiteur de la voie Hedgehog					
Vismodegib	Erivedge®	Molécule inhibitrice de la voie hedgehog	PO, pendant ou en dehors des repas	Carcinome basocellulaire	1, 8, 10, 13, 16.

Thécitox

Liste des thérapies ciblées concernées (5)



DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués	Chapitres concernés
Immunothérapie					
Pembrolizumab	Keytruda®	Anticorps anti PD1	IV	Mélanome	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15.
Nivolumab	Opdivo®	Anticorps anti PD1	IV	Mélanome, poumon	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15.
Ipilimumab	Yervoy®	Anticorps anti CTLA 4	IV	Mélanome	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15.
Autres					
Imatinib	Glivec®	Inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur c-Kit	PO, pendant le repas	Tumeurs stromales gastro-intestinales, leucémie myéloïde chronique	4, 9, 10, 11, 13, 14, 16.
Vandetanib	Caprelsa®	Inhibiteur de tyrosine kinase de VEGFR2, EGFR et RET	PO, pendant ou en dehors des repas	Cancer médullaire de la thyroïde	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16.