

## Effets secondaires des therapies ciblées

## Cas clinique n°1

- Mr D christian, 50 ans se presente aux urgences pour un syndrome occlusif franc évoluant depuis 48 h
- Le TDM :
  - occlusion sur une volumineuse tumeur sigmoïdienne
  - foie multimétastatique
- Chirurgie en urgence : resection de la charniere RS et un Pac est mis en place
- Compte tenu de son jeune age , un ttt par FOLFIRI avastin est programmé.



- Quand faut il débiter la chimiothérapie ?

- Le traitement par folfiri avastin est débuté 4 à 6 semaines après l' intervention après s'être assuré de la bonne cicatrisation pariétale

- La première cure se passe bien
- Que faut il surveiller avant chaque nouvelle cure d' avastin?

- La BU : 2+ de protéines
- Quelle est la CAT?

- La protéinurie des 24 h est négative , on poursuit donc le même schéma thérapeutique.
- Mr D présente une TAS>140mmHg :CAT?

- Poursuite de la perfusion après mise en place d' un ttt antihypertenseur
- Cs néphrologue dans les meilleurs délais
- Après équilibration anti HTA et après avis du néphro poss de poursuivre le ttt

Grades HTA (NCI-CTCAE V3)	1 Asymptomatique - transitoire	2 Asymptomatique PAD < 110 mmHg	Grade 3 OU de Grade 2 symptomatique/persistant OU PAD ≤ 110 mmHg	4 Avec risque vital
Prise en charge	Pas de traitement antihypertenseur et poursuite de Sorafénib.	Traitement antihypertenseur en monothérapie et poursuite de Sorafénib. Monitoring PA plus fréquent.	Arrêt temporaire de Sorafénib jusqu'à PA équilibrée (jusqu'à résolution des symptômes et PAS/PAD < 150/100 mmHg). Débuter un traitement antihypertenseur et reprendre Sorafénib à demi-dose (400 mg x 1/j).	Arrêt définitif de sorafénib et avis spécialisé.

## Angiogenèse tumorale

### Phase Dormante

- Tumeur de petite taille (diamètre : ≤ 1-2 mm)

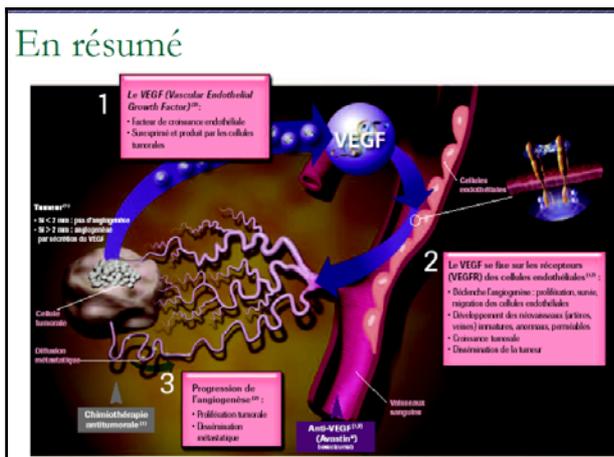
### Phase Vasculaire

- Développement de nouveaux vaisseaux
- Croissance tumorale locale
- Potentiel métastatique



Bergers G et al. Nat Rev Cancer 2003, 3, 401-10

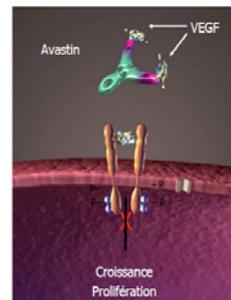
## En résumé



## Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab)

### ■ Anti-corps monoclonal recombinant humanisé anti-VEGF

- 93 % humain, 7 % murin
- demi-vie terminale : environ 20 jours
- se lie à tous les isoformes de VEGF



## Action d'Avastin® sur la vascularisation tumorale



- Réduction de la taille tumorale
- Amélioration de la délivrance de la chimiothérapie
- Prévention de l'apparition des métastases

## Effets secondaires des antiangiogéniques

- Attendre la cicatrisation définitive avant mise en route ttt antiangiogénique
- Arrêt des antiangiogéniques 4 à 6 semaines avant tout geste invasif
- Information des patients sur le risque hémorragique
- Prévention des épistaxis, gingivorragies et stomatite

- BU avant chaque administration d'Avastin
  - 0-1+ : pas de modification du ttt
  - 2+ ou 3+ : faire protéinurie des 24h
    - <1g/24h : poursuite du ttt
    - 1 à 3 g/24h : avis néphro ms poursuite ttt
    - 3/24h : avis néphro, et arrêt définitif du ttt

- Malheureusement Mr C progresse après 2 lignes d'Avastin (Foliri puis Folfox)
- il est donc décidé de proposer une 3<sup>ème</sup> ligne de ttt par cetuximab après s'être assuré du statut K-ras sauvage

- Qu'expliquez-vous au patient concernant les effets secondaires de ce ttt?

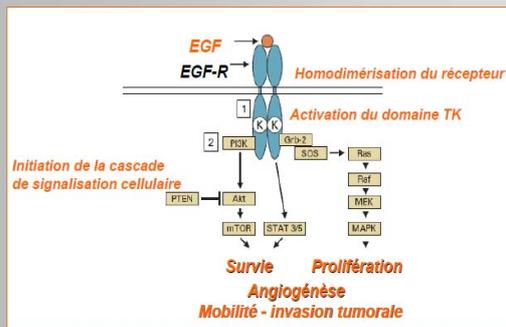
Lors de la 2<sup>ème</sup> cure d'Erbitux, le patient présente des bouffées de chaleur et se « sent partir »

Que faites-vous?

- Arrêt de l'Erbitux
- Prise des paramètres hémodynamiques
- Appel médecin rapidement
- Injection d'un antihistaminique+++
- Injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone
- Si l'état du patient le permet, réintroduction de l'Erbitux plus lentement et prémédication systématique

- ERBITUX™ (Cetuximab) est un anticorps monoclonal chimérique homme-souris
- Se lie spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR).

### Conséquences cellulaires de l'activation de l'EGFR



- La reprise de l'érbitux s'est déroulée sans problème mais Mr D se plaint d'une éruption de boutons
- De quoi s'agit-il à votre avis et que lui proposer?

- Tox cutanée



### Eruption acnéiforme





## Fissures des doigts



## Paronychies



Cliché O. Chosidow Hôpital Tenon

Cliché C. Robert IGB

## Anomalies pilaires



## Anomalies pilaires



Robert C. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies Lancet Oncol. 2005;6(7):491-500.

## Prévention

1. Expliquer +++
2. Hydrater et graisser la peau
  - Dexeryl 2 fois par jour sur tout le corps
  - Ne pas utiliser de savon
3. Photoprotection
4. Examen des pieds et si besoin pédicure
5. Réévaluer et adapter le traitement

## Éruption acnéiformes mineures Grade 1

1. Mesures de prévention
2. Traitement local



**Cutacnyl 10** 1 x jour

Si non supporté: **Rosex émulsion** 1xjr

## Eruption acnéiformes intermédiaires : Grade 2

1. Mesures de prévention
2. Traitement per os
  - **Mynocine 100mg/jr jusqu'à guérison**  
Ou Granudoxy 100mg/jr pendant un repas
3. Traitement local
  - **Betneval crème 1x jr** le soir jusqu'à disparition des symptômes fonctionnels



## Eruption acnéiformes sévères :Grade 3-4

- Mynocine 200 mg/jr
- Betneval crème
- Discuter l'interruption du traitement
- Intérêt du Roaccutane ?
  - À Discuter avec le dermatologue



## Sécheresse cutanée sévères

### 1. Émollients

- XERIAL 10 2 à 3 fois par jour (non remboursé)

OU

Cérat de Galien 200 gr 2 à 3 fois par jour

### 2. Betneval pommade sur les zones rouges

## Fissures

### Traitement local

- Diprolène pommade le soir,
- Ou Bariederm onguent (non remboursé)
  - recouvrir d'un pansement occlusif type comfeel transparent ou algoplaque la nuit
  - Ou recouvrir d'un gant en vinyle la nuit

## Paronychies

- Antiseptie le matin (Biseptine spray)
- Dermoval crème sous occlusif la nuit
- Avis dermatologique
- Pédicure



## Trichomégalie

- Couper les cils ...



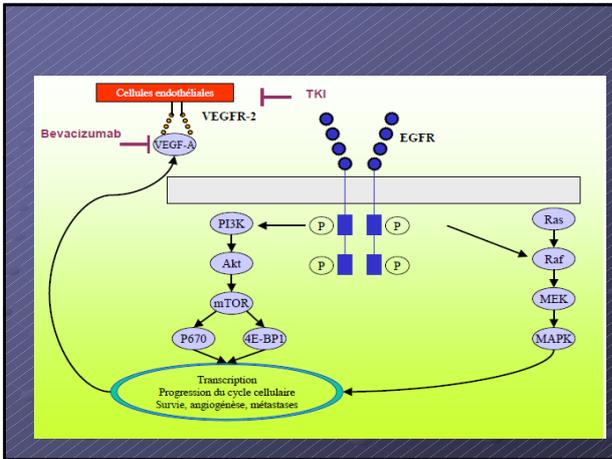
- Devant une irremediable progression de sa maladie après des mois de ttt, il est décidé de poursuivre un ttt par panitinumab ( vectibix)
- Connaissez vous les effets secondaires de ce ttt?

- Anticorps monoclonal anti EGFR  
100%humain
- Peu de reaction immuno allergique
- Toxicité cutanée similaire au cetuximab.

## Cas clinique n°2

- Mr O marcel 60 ans est un charmant patient qui a bien « profité » de la vie, se présente à votre cs parce que le médecin lui a dit qu' il avait une boule dans le foie et que son foie était par ailleurs fatigué de ses abus d'alcool!

- Vous avez bien compris que Mr O avait un CHC sur foie de cirrhose et que le medecin lui avait prescrit du sorafenib
- Connaissez vous ce medicament?



- Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé
- Posologie: 2x400 mg/jour per os en dehors des repas
- Inhibiteur des tyrosine-kinase

- Mr O marcel vous explique que le ttt a commencé et qu' il se plaint d'aller beaucoup à la selle
- Quel est la CAT?

Grades NCI – CTCAE V3				
Toxicité	1	2	3	4
Diarrhée	Nombre de selles < 4/j	Nombre de selles entre 4-6/j	Nombre de selles ≥ 7/j avec déshydratation, insuffisance rénale fonctionnelle	Risque vital (Collapsus, hémodynamique)

### Recommandations pour le médecin et l'infirmier(ère)

- Accompagner la prescription d'anti-diarrhéiques, de conseils sur les modalités de prise de ces médicaments
- Si nécessaire, proposer un régime alimentaire adapté selon le profil du patient en évitant d'être trop restrictif
- En cas de diarrhée :
  - Surveillance quotidienne du poids
  - Noter le nombre de selles par jour
- Recourir éventuellement à un avis spécialisé (diététicien)

- Après avoir réglé le problème de la diarrhée, Mr O vous dit que ces pieds lui brûlent ...
- De quoi s'agit-il et que faire?

Grade/description	
1 Modifications cutanées minimales ou dermatites <b>sans douleur</b>	
2 Modifications cutanées (ampoules, cloques, desquamation, saignement, œdème) ou dermatites <b>avec douleur, sans gêne fonctionnelle</b>	
3 Modifications cutanées ou dermatites ulcératives <b>avec douleur entraînant une gêne fonctionnelle</b>	

Photos : C. Robert, Dermatologie IGR Villejuif, L. Morlier Dermatologie CHU Lille

Cette classification NCI est globalement utilisée mais n'est pas spécifique au SMP des anti-angiogéniques

Sources : Lacouture ME. Oncologist 2008. NCI-CTCAE V3





▸ **Avant la mise en route du Sorafénib**

- **Recommandations pour le médecin et l'infirmier(ère)**
  - En cas d'hyperkératose préexistante :
    - Prescription des traitements kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique
    - Conseiller une pédicurie **douce** par un pédicure-podologue puis application de crème hydratante au décours
    - Intérêt d'une prise en charge par un podologue en cas d'anomalie préexistante de la statique plantaire

Sources : Autier J. Arch Dermatol 2008 ; Autier J. Ann Dermatol. Venerol. 2008 ; Robert C. Bull Cancer 2007 ; Lacouture ME. Oncologist 2008 ; Mateus C. Refl. Med. Oncol. 2008. Robert C. et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2009.

**Dès la mise en route du Sorafénib**

- **Recommandations pour le médecin et l'infirmier(ère)**

**L'éducation/prévention est essentielle et doit être précoce**

**Éduquer le patient et l'entourage :**

- Sur les premiers signes du SMP (cf. partie définition/grades SMP)
- Surveillance car syndrome d'apparition précoce dans les 6-8 premières semaines, souvent vers la 2<sup>e</sup> semaine
- Application de crème hydratante biquotidienne sur les mains et les pieds de préférence juste après la toilette
- Consigner les numéros utiles dans le carnet de suivi



### • Dès la mise en route du Sorafénib

#### Conseils au patient :

- ▷ Chaussettes en coton
- ▷ Semelles absorbant les chocs (à base de gel ou de mousse)
- ▷ Chaussures adaptées (souples, pour éviter les traumatismes et les frottements)
- ▷ Vêtements confortables
- ▷ Savons doux, non irritants
- ▷ Températures tempérées pour le bain et la douche
- ▷ Marche peu prolongée, activités manuelles faciles, exercice physique modéré et adapté (micro-traumatismes).  
Posture debout à limiter



## Imatinib(glivec)

- Développée comme un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du PDGF-R
- activité inhibitrice sur c-abl et c-kit
- Administration orale
- Indication :
  - Tumeur stromale gastrointestinale

#### ● Effets secondaires:

- Retention hydrosodée
- Neutropénie/thrombopénie/anémie
- Nausée
- Diarrhée
- Myalgie...