



La gestion des toxicités des thérapies ciblées en oncologie gynécologique

Elodie Coquan,
Centre François Baclesse
Caen

5èmes journées interrégionales gynéco-sénologie
Saint-Malo, 11/05/2012



QUIZZ

- Votre patiente, Mme O, 70 ans, vient de bénéficier d'une chirurgie de réduction tumorale de son carcinome ovarien.
- Le chirurgien est plutôt satisfait de son travail... mais la résection est R1.
- Vous souhaitez débiter un traitement associant carboplatine, paclitaxel et bévacizumab.

● Quel délai minimal doit être respecté avant de débiter ce traitement ?



Complications de la chirurgie

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

✓ **Bevacizumab**

- 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.

Délai entre l'arrêt d'un traitement antiangiogénique et la chirurgie (tient compte de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination du produit)

✓ **Avec le bevacizumab** (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.

QUIZZ

- ➔ Dans les suites de sa 2ème cure, votre patiente se plaint de l'apparition d'une douleur abdominale brutale.
- ➔ Vous redoutez une perforation intestinale.
- Quelle est la fréquence de cette complication dans les cancers de l'ovaire traités par bévacizumab ?
 - < 1%
 - Entre 1 et 3 %
 - Entre 3 et 10 %

Perforations gastro-intestinales

Médicaments concernés : les Anti VEGF

- Phases II : jusqu'à 11% (Cannistra ASCO 2006)
- Incidence phases III : GOG-0218 (< 3% des patients) et ICON7 (1% des patients soit 10 / 745) // 2,4% pr le CCR.
- Perforation habituellement précoce (< 3 mois de ttt)
- 3 hypothèses physiopathologiques : nécrose tumorale, cause ischémique, troubles de cicatrisation.
- F de risque : ATCD chirurgie de l'intestin, iléus ou occlusion intestinale, muqueuse inflammatoire (diverticulite, carcinose péritonéale), infiltration tumorale (nodules recto-vaginaux)



Han ES. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer ? Gynecol oncol, 2007

Richardson DL. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? Gynecol oncol 2010

QUIZZ

- Au C3 J1, votre patiente présente une TA à 155/85, pouls à 88 bpm.
 - Elle n'a pas d'ATCD cardiaque, hormis un tabagisme actif.
 - Clairance de la créatinine à 70 mL/min, ionogramme sanguin normal
 - Que proposez-vous ?
 - 1) Pas de prescription de bevacizumab ce jour et RDV chez le cardiologue
 - 2) Diminution de la posologie du bevacizumab et contrôle de l'HTA chez le médecin traitant
 - 3) Prescription du bevacizumab à posologie normale et introduction d'un traitement anti-hypertenseur par IEC
- Vérification de la protéinurie



HTA

Selon les recommandations de la société française de néphrologie (2008)

Médicaments concernés : les anti-VEGF

Description

HTA de novo ou aggravation d'une HTA préexistante

PAS \geq 140 mmHg et/ou une **PAD \geq 90 mmHg** (\geq 130/80 si diabète).

Physiopathologie : \searrow de NO, dysfonction endothéliale (// pré-éclampsie), la perturbation du système rénine-angiotensine ou du peptide natriurétique ou raréfaction des capillaires dans le tissu normal \Rightarrow \nearrow des résistances périphériques

Bilan préthérapeutique

- ATCD 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
- Bilan biologique : hémogramme, ionogramme sanguin, créatinine, bandelette urinaire, LDH

HTA

« Si les chiffres de PA sont élevés, un traitement antihypertenseur doit être prescrit (...), de préférence avant le démarrage du traitement anti-angiogénique (sans pour autant le retarder). »

Avant le traitement

- ✓ PA normale ou patient hypertendu équilibré
→ Le traitement antiangiogénique est débuté
- ✓ PA > 140/90 ou 135/85 en auto-mesure :
→ Prescription d'un traitement antihypertenseur
- IEC, AA2 ou IC en première intention
- Renforcement thérapeutique si patient déjà traité
→ Si équilibre après contrôle : début du traitement

HTA

Pendant le traitement

- ✓ HTA de novo
En première intention, débiter par :
- ➔ Soit un IEC ou AA2 surtout si protéinurie > 1 g/24 h
- Soit un inhibiteur calcique

Précautions d'emploi

- Diurétiques et insuffisance rénale (association avec chimiothérapie néphrotoxique)

Avis spécialisé si :

- Ttt antihypertenseur difficile à équilibrer
- Patients à risque (cardiopathie préexistante, insuffisance rénale, rein unique).

Bilan de protéinurie

✓ 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

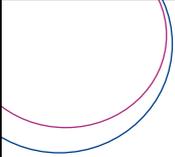
En cas de protéinurie, le bilan sera complété par : NFS plaquettes,
ionogramme sanguin, créatinine avec clairance (Cockcroft ou MDRD),
albuminémie.

Quizz

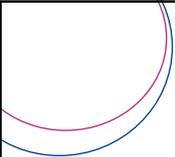
- Le dosage de protéinurie est dosée à 3g/24h.
 - Quelle est votre conduite à tenir ?
- Vous introduisez par IEC à visée antihypertensive et antiprotéinurique.
 - Vous demandez un avis néphrologique et suspendez le traitement.
 - Vous poursuivez le traitement tant qu'il n'y a pas d'insuffisance rénale

Protéinurie

Protéinurie	Conduite à tenir
Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	<ul style="list-style-type: none">• Poursuite du traitement antiangiogénique.• Surveillance avant chaque cure par BU.• Si traitement anti HTA il doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste de l'angiotensine 2 (AA2).• Pas d'avis néphrologique systématique.
Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	<ul style="list-style-type: none">• Maintien du traitement et avis néphrologique rapide.• Surveillance quantitative avant chaque cure 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)	<ul style="list-style-type: none">• Traitement à visée anti-protéinurique (IEC ou AA2 en première intention) et avis néphrologique• La surveillance de la protéinurie quantitative est mensuelle.• Le traitement antiangiogénique peut être continué en l'absence d'HTA et d'insuffisance rénale, si protéinurie stable, à discuter avec le néphrologue.

- 
- Le traitement est finalement poursuivi.
 - Au C8 de bevacizumab, la patiente présente une aggravation de sa fonction rénale avec une clairance à 45ml/min et l'apparition d'une thrombopénie.

 - Quelle complication redoutez-vous ?

- 
- Une microangiopathie thrombotique associant :
 - HTA déséquilibrée
 - Aggravation insuffisance rénale
 - Anémie hémolytique et/ou thrombopénie et/ou schizocytes
 - Diminution haptoglobine
 - Augmentation LDH

Indication d'arrêt du ttt et avis spécialisé en urgence si :

- Suspicion de MAT
- HTA maligne
- Insuffisance cardiaque
- Infarctus du myocarde
- Accident vasculaire cérébral
- Leuco-encéphalopathie postérieure (signes neurologiques)

QUIZZ

- ➔ Vous souhaitez débiter un traitement associant lapatinib et capécitabine chez votre patiente, Mme S, 58 ans qui présente un carcinome mammaire d'emblée métastatique au niveau pulmonaire.

- ➔ Quels types de toxicités cutanées peut-on retrouver avec cette association ?
 - Folliculite ?
 - Urticaire ?
 - Purpura ?
 - Syndrome main-pied ?
 - Psoriasis ?

Toxicités cutanées : folliculite

Médicaments concernés : les Anti EGFR et le lapatinib

Description

- Éruption papulo-pustuleuse monomorphe, prurit, inconfort cutané.
- Touche les zones séborrhéiques mais + fréquemment le tronc pour le lapatinib.
- Incidence : 50% des patients (> 80% pour l'erlotinib).
- Maximum entre 1 et 4 semaines.
- Dose dépendante.
- Évolution globalement favorable malgré la poursuite du traitement



Traitement

Dans tous les cas

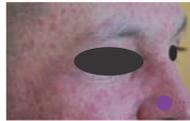
- ☉ Toilette à l'eau claire ou avec pain surgras dermatologique sans savon (ex : Atoderm®, Lipikar®...)
- ☉ Photoprotection
- ☉ Proposer un traitement préventif par doxycycline 100 mg par jour



Folliculite intensité faible



Folliculite intensité sévère



Folliculite intensité moyenne



Folliculite du dos intensité moyenne

Éruption de faible intensité (grade 2 NCI)

- ☉ Visage : prescrire 2 fois par jour, en indiquant la mention : « *Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable* »

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

- ☉ Atteinte du dos : idem ou érythromycine lotion (ex : Eryfluid®)

Éruption d'intensité modérée (grade 3 NCI)

- ☉ Même traitement local et une cycline orale ou du Rubozinc®

Éruption d'intensité sévère (grade 4 NCI)

- Report ou arrêt du traitement puis modification de la posologie. Consultation dermatologique.

Syndrome main-pied

Médicaments concernés

TKI Anti VEGF et capécitabine

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.

Lacouture ME. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. Breast Cancer Res Treat 2009



Syndrome main-pied

Prévention

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

Traitement

✓ Formes hyperkératosiques

- Modérées : émollients quotidiens kératolytiques à l'urée - ex : Xerial® 30 ou 50, Akérat S®
- Sévères : Acide salicylique 30 g
Vaseline officinale 100 g

Éventuellement sous pansement occlusif la nuit.

✓ **Formes inflammatoires** : Dermocorticoïdes classe I : exemple : bétaméthasone (ex : 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.

Adaptation posologique du traitement en fonction de la sévérité



Thécitox : groupe de travail multidisciplinaire bas-normand

Dr Karine Bouhier-Leporrier : Gastro-entérologue - *CHU, Caen*

Dr Elodie Coquan : Oncologue médicale - *CFB, Caen*

Dr Corinne Delcambre : Oncologue médicale - *CFB, Caen*

Dr Radj Gervais : Pneumologue - *CFB, Caen*

Dr Patrick Henri : Néphrologue - *CHU, Caen*

Dr Eric Lamy : Cardiologue - *Clinique St Martin, Caen*

Dr Barbara Lireux : Endocrinologue - *CFB, Caen*

Dr Sixtine de Raucourt : Dermatologue - *CFB, Caen*

Dr Emmanuel Sevin : Oncologue médical - *CFB, Caen*

Sous la coordination du **Pr Florence Joly** : Oncologue médicale – *CFB et CHU, Caen*



Thécitox



Sommaire

-  Fatigue
-  HTA
-  Protéinurie
-  Insuffisance cardiaque
-  Risque thrombo-embolique
-  Toxicité hématologique
-  Toxicités dermatologiques
-  Dysthyroïdies
-  Dyslipidémies
-  Hyperglycémie
-  Effets secondaires digestifs
-  Effets secondaires pulmonaires
-  Complications de la chirurgie
-  Interactions médicamenteuses
-  Liste des thérapies ciblées concernées

