

# Traitements anti-cancéreux

## Toxicités « usuelles »

# TRAITEMENTS

Chimiothérapie  
« traditionnelle »

PO/IV

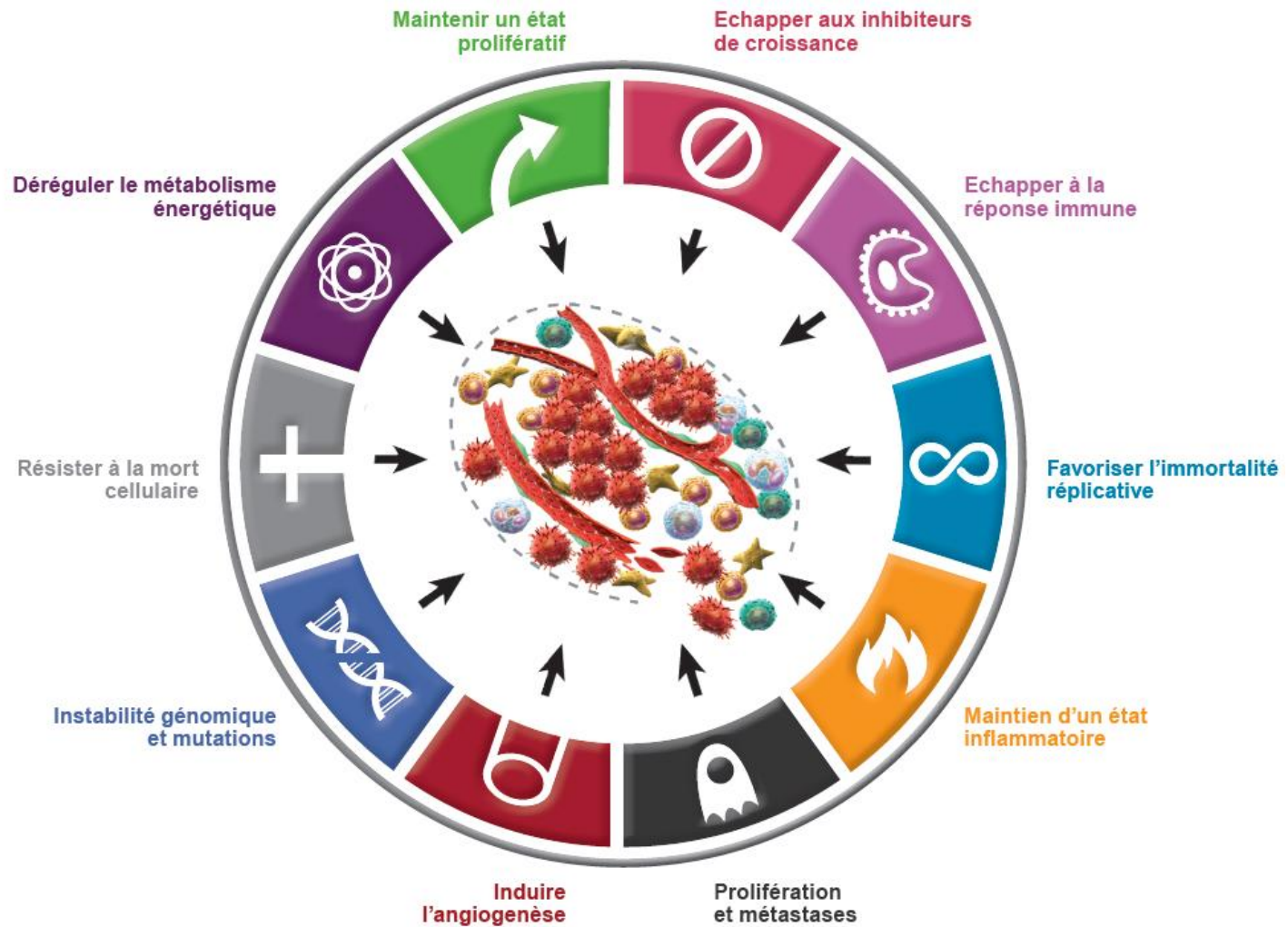
Thérapies ciblées

PO/IV

Hormonothérapie

Immunothérapie

# Les propriétés tumorales

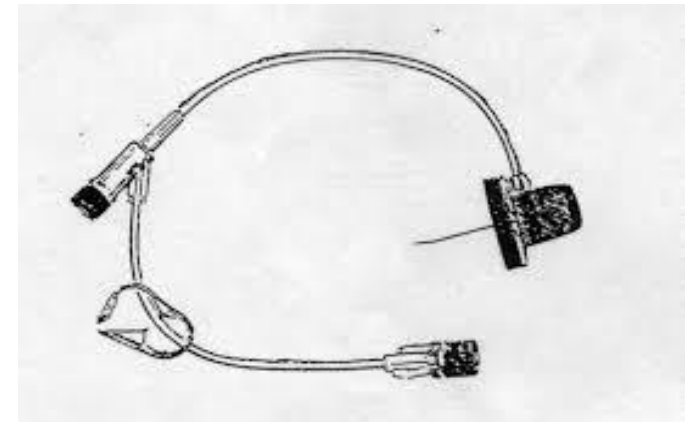
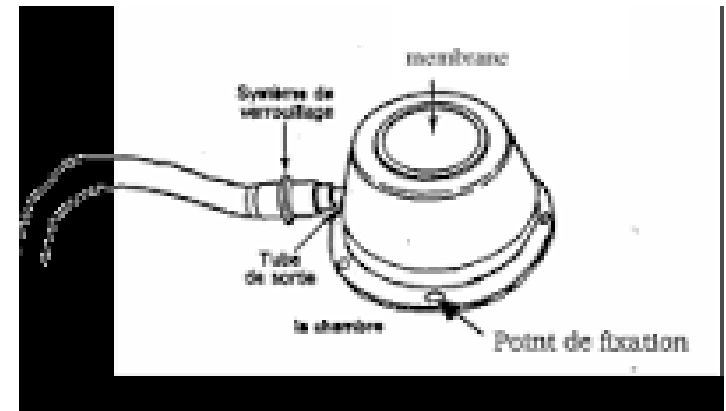
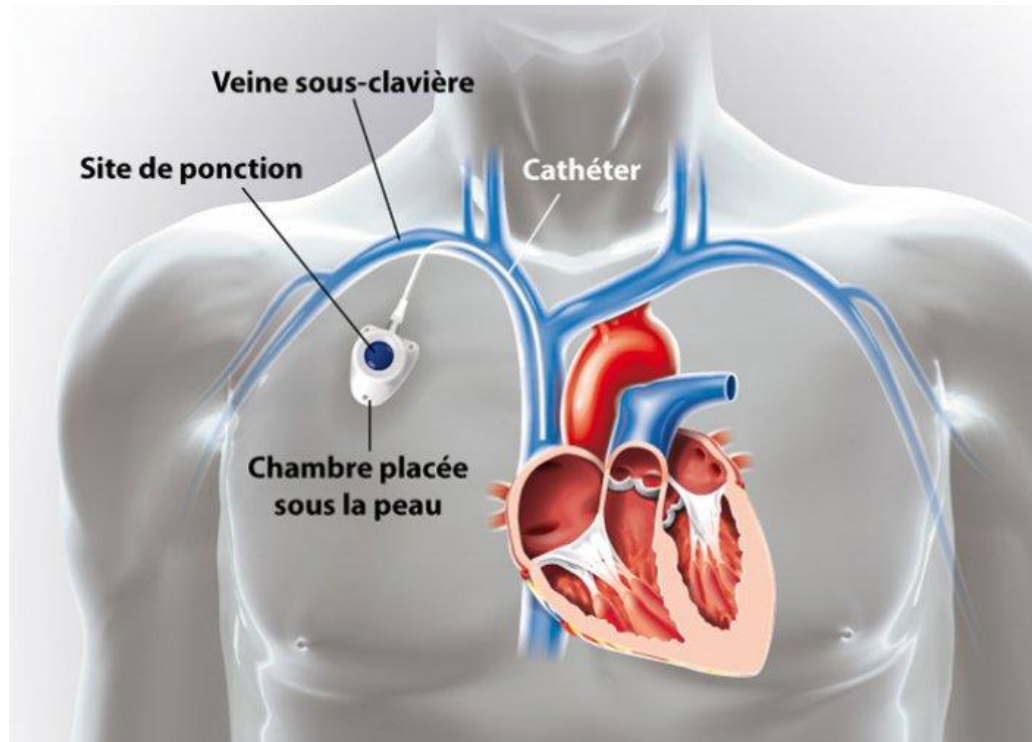


# Consultation « d'annonce » en oncologie médicale

- Patient déjà informé du diagnostic
- Nouvelles explications données sur la maladie, et explications sur le traitement proposé: son déroulement , ses objectifs **et EI**, programmation d'examens complémentaires éventuels- vaccinations-
- Dépistage gériatrique : « ONCODAGE »+/- EGS
- Remise d'un plan personnalisé de soins
- Programmation RCP+ consultation paramédicale de reformulation auprès d'une IDE du dispositif d'annonce ( => accès aux soins de support)

# Déroulement d'une chimiothérapie

- Sur une chambre implantable iv ou Po





# Extravasations



- Effet vésicant: ulcération de la peau, qui à défaut de traitement peut provoquer une destruction tissulaire et une nécrose. La réaction nécrotique survient dès la 1<sup>ière</sup> semaine et peut évoluer sur 3 à 6
- Effet irritant: réactions inflammatoires locales sans évolution nécrotique.
- Effet non irritant: anticancéreux n'entraînant aucune réaction sévère.

# Causes d'extravasation

- Cathéter désolidarisé de la Chambre à Cathéter Implantable (CCI), ou fissuré
- Boitier de la CCI fissuré
- Aiguille de Huber piquée hors du boitier de la CCI
- Mobilisation secondaire de l'aiguille de Huber initialement bien placée dans le septum

# Extravasations: signes cliniques

- Brûlures, picotements, douleur ou autres symptômes au point d'injection
- Induration ou œdème au point d'injection
- Rougeur
- Absence de reflux sanguin après aspiration avec une seringue: attention, il n'existe pas toujours en fonction du type de CIP.



- Toxicité établie (niveau 1 grade A)
  - Vésicants: doxorubicine, épirubicine, vinorelbine, trabectidine, dactinomycine, mitomycine C, Vinca-alcaloïde
  - Non vésicants: cyclophosphamide, doxorubicine liposomale, gemcitabine, méthotrexate
  - Cisplatine: peut être vésicant dans certains cas.
- - Avis divergent sur la toxicité: Carboplatine, docétaxel, paclitaxel (niveau 2 grade B)
- Bevacizumab- trastuzumab: peu de données mais à priori pas de réactions sévères

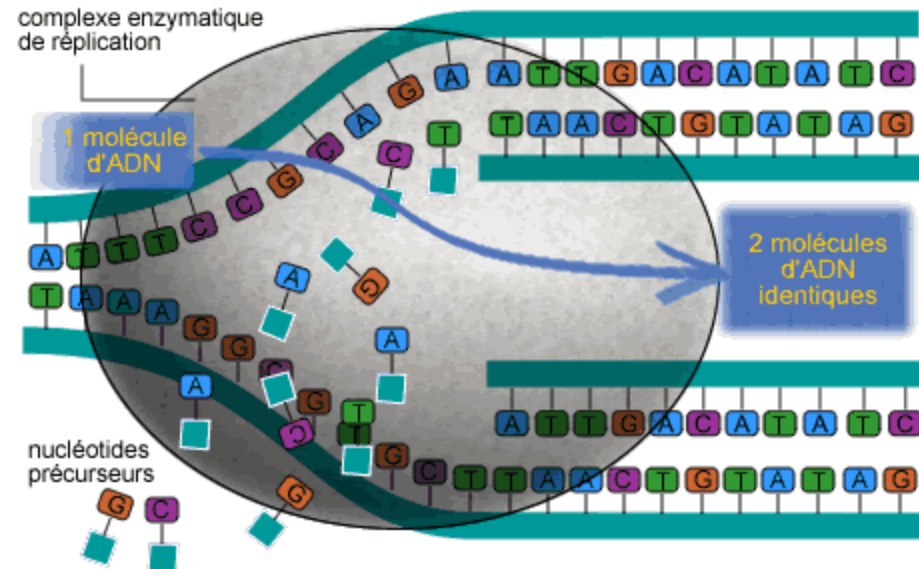
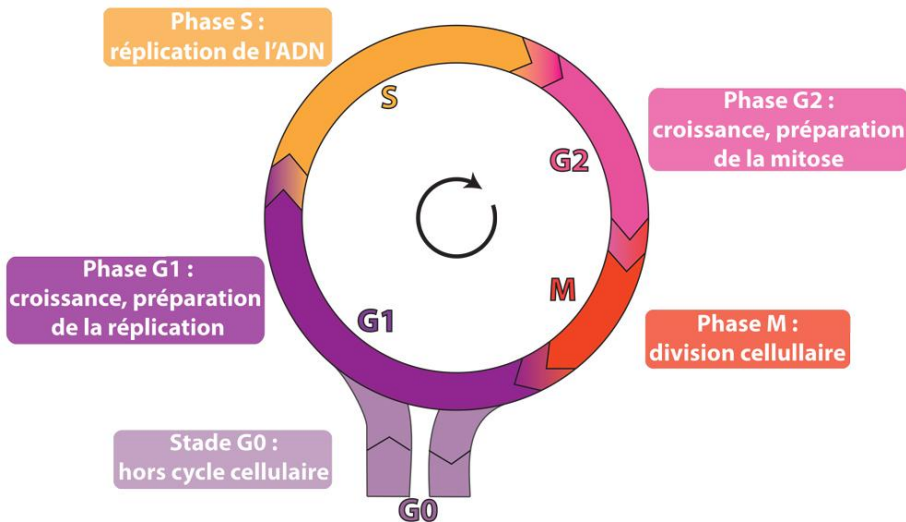
# Patients âgés et traitements anticancéreux : prudence

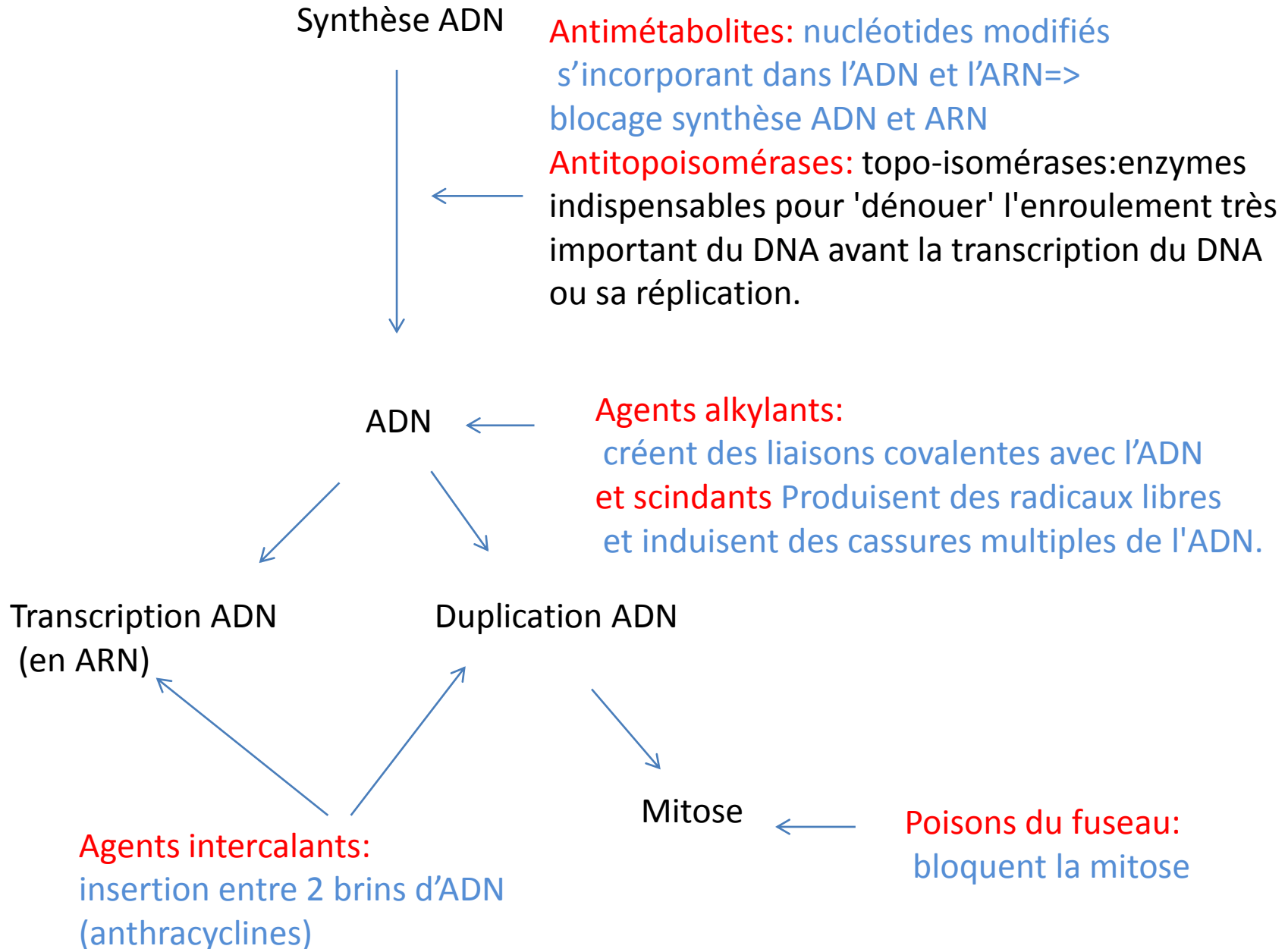
- Plus grande sensibilité à certaines toxicités: hématologique, muqueuse
- + de retentissement au quotidien de certaines toxicités (autonomie, état nutritionnel...)
- Déficit d'essai clinique « onco-gériatrie »
- Patients inclus < 65 ans... ou critères trop stricts

# Principe de la chimiothérapie

- La majorité de ces médicaments agissent sur l'ADN des cellules pour bloquer leur multiplication. On parle d'effet cyto-toxique.

=> Action sur cellules en division cellulaire: dans le cycle

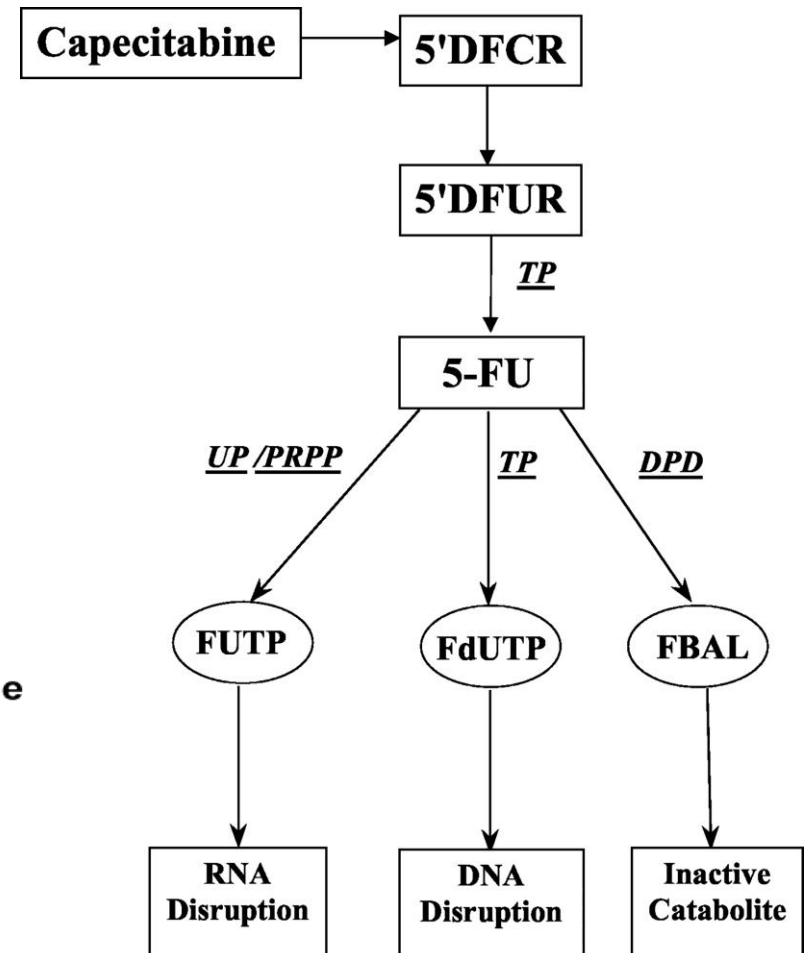
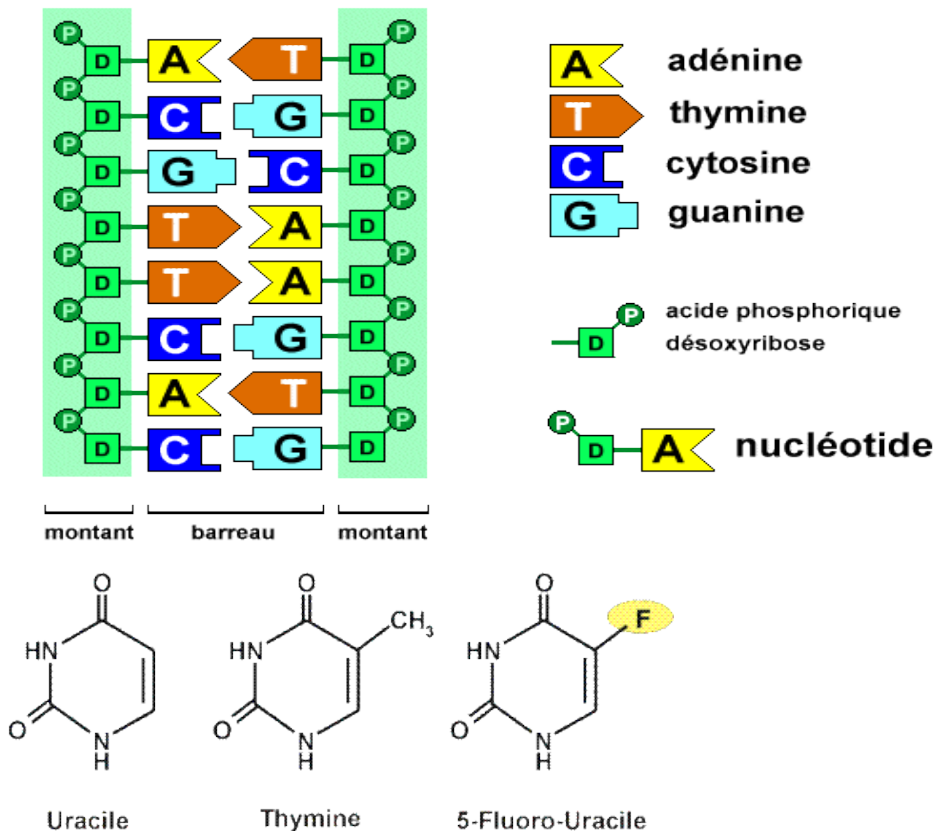




# EXEMPLE D'ANTIMETABOLITE: le 5FU

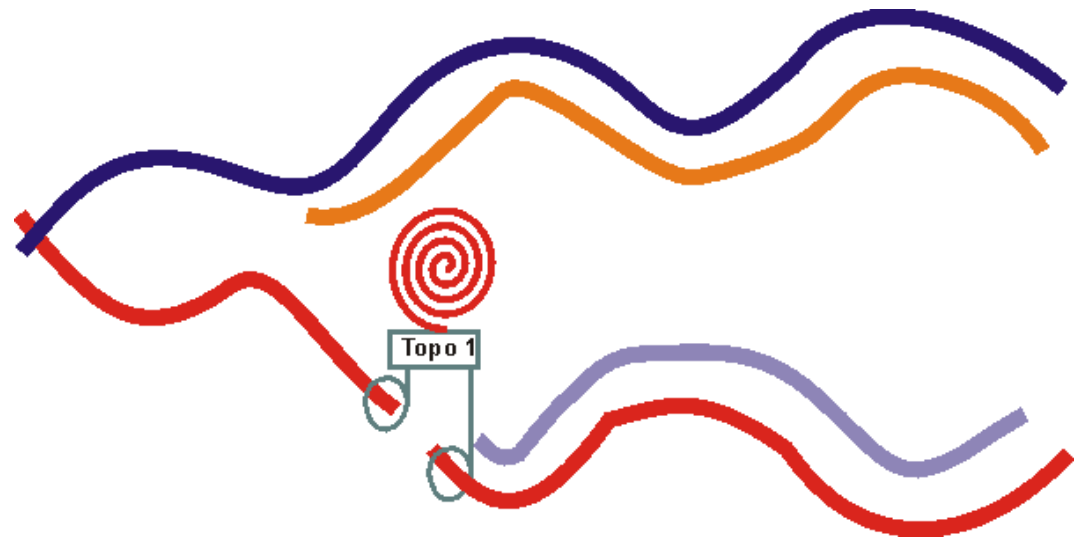
- Il agit principalement en phase S du cycle cellulaire.

Le 5-fluorouracile se substitue à l'uracile (précurseur de thymine), constituant essentiel des acides nucléiques ADN et ARN



# Exemple d'antitopoisomérase: IRINOTECAN

Les topoisomérases sont des enzymes assurant la spiralisation/ déspiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un ou des 2 brins puis leur ligation permettant une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication .

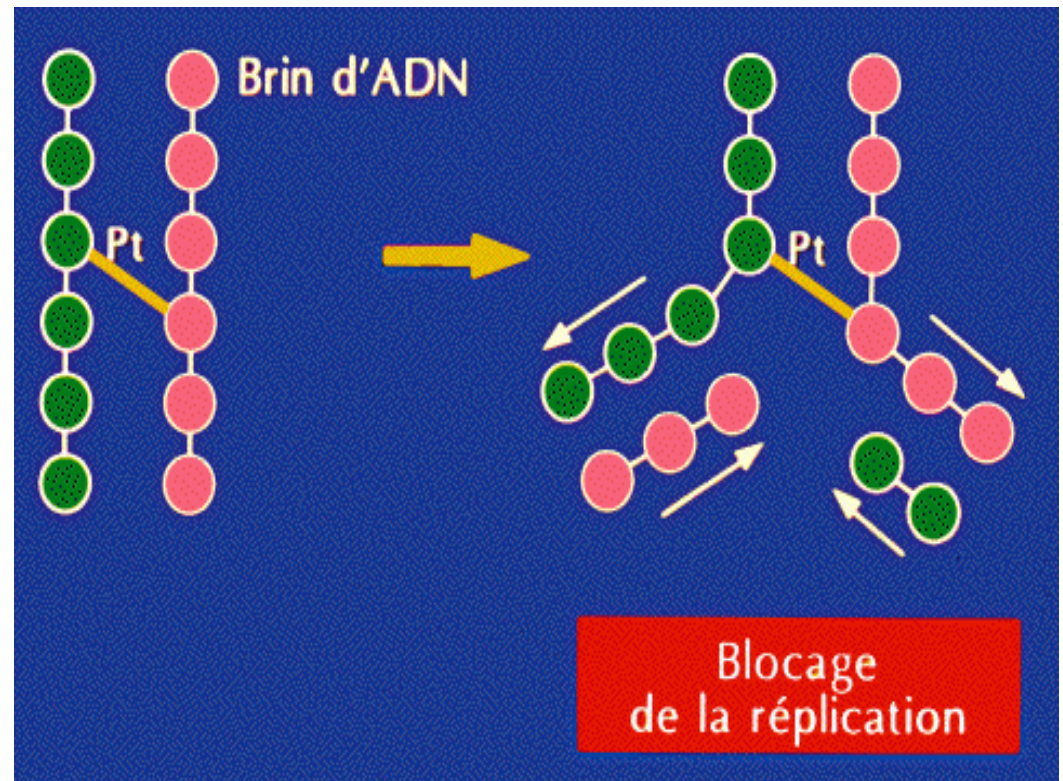


Les antitopoisomérases stabilisent le complexe de clivage empêchant l'étape de religation => coupure définitive de l'ADN=> apoptose

# Exemple d'Alkylant: CYCLOPHOSPHAMIDE

Création de liaisons covalentes avec l'ADN intrabrin ou interbrins par le biais de réactions chimiques=> blocage de la réplication

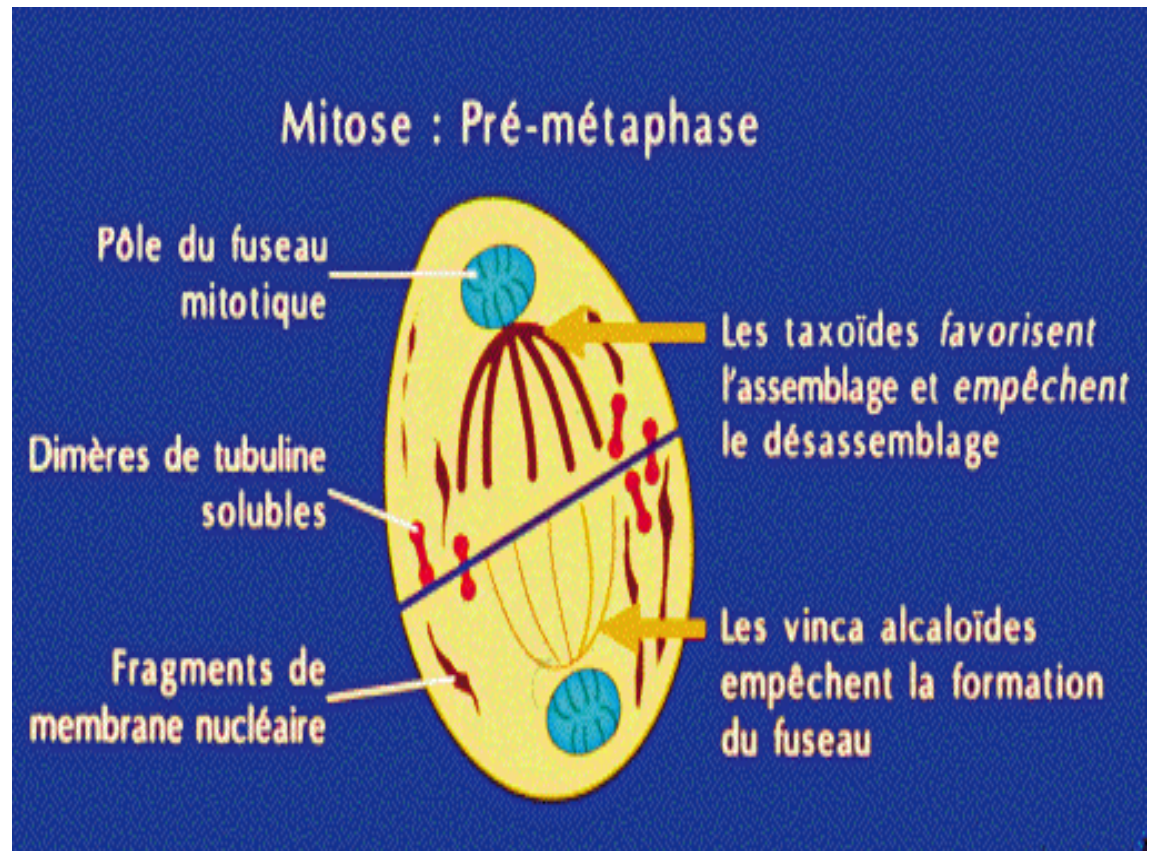
Action cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.





# Exemple de poison du fuseau: les taxanes

Les taxanes bloquent la division cellulaire en désorganisant le fuseau par un impact sur les microtubules.





## ACTIONS DE LA CHIMIOOTHERAPIE:

- Curative: testicule: BEP
- Adjuvante: sein- colorectal- poumon
  - pour diminuer les risques que le cancer ne revienne localement ou à distance, éliminer micrométastases
- Néo-adjuvante: rectum- sein-vessie
  - avant une chirurgie ,afin de diminuer la taille de la tumeur et faciliter l'opération+ éliminer micrométastases
- Palliative: cancers métastatiques sauf testicule
  - Améliorer qdv et ↑ survie
- Associée ou non à d'autres thérapeutiques ( tts ciblés, radiothérapie, chirurgie)

# EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOOTHERAPIE

- Liés aux effets toxiques de la chimiothérapie sur les cellules normales présentant un taux de prolifération important
- +++: moelle osseuse, épithés digestifs, Fol. Pileux, ovaire, testicule
- Cat: Conseils + médicaments préventifs et/ ou symptomatiques

# Conséquences des effets secondaires des traitements

Diminution de la qualité de vie des patients

Diminution de l'adhérence au traitement

Coûts accrus

Adaptations de doses

Interruption ou arrêt définitif des traitements

Diminution de l'efficacité du traitement

*Reconnaître et gérer efficacement les effets secondaires est indispensable pour atteindre un bénéfice thérapeutique maximal tout en maintenant la qualité de vie des patients*

1. Hudes GR et al. J Natl Compr Cancer Netw . 2011;9:S1-29.

2. Mickisch G et al. Br J Cancer.2010;102:80-86

# GRADES DE TOXICITE CHIMIOOTHERAPIE

- font référence à la sévérité de l'EI. 5 grades:
- Grade 1: Léger ; asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2: Modéré; nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif ; interférant avec les IADL
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation; invalidant ; interférant avec les ADL
- Grade 4: Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5: Décès lié à l'EI
  - COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS V3.0 ( CTcAE)



# ***Fatigue***

Meilleur traitement: « bouger »...

Activités plaisir à privilégier

APA: ↓ fatigue, stress, anxiété,  
douleurs, EI du traitement

↑ sommeil, confiance en soi,  
lien social, image de soi, capacités  
fonctionnelles ( articulations, muscle ,  
cardiovasculaire)



## ***Nausées, vomissements***

Traitement antiémétique adapté au potentiel émétisant de la chimiothérapie

Suivi du poids

Règles hygiéno diététiques

FDR: type de chimio, femme, jeune, atcd mal de transport, de nausées gravidiques , sujet anxieux et ATCD nausées lors chimio précédente ( bzd)

# Conseils aux patients: Règles Hygiéno-diététiques

- Favoriser l'hydratation: prévention de l'insuffisance rénale
- Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas et/ou collations par jour
- Proposer des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs
- Eviter aliments trop gras, frits et trop épicés
- Privilégier aliments faciles à digérer
- Proposer de manger lentement
- Proposer des boissons au goût des patients entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola® (dégazé ou pas) ...
- Utiliser si besoin, une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs
- Maintenir une position assise pendant 30 min après le repas ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique

| risque          | molécules                                                                                                                       | antiémétiques                                                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Élevé >90%      | <b>cisplatine,<br/>streptozotocine,<br/>dacarbazine,<br/>cyclophosphamide &gt; 1500mg/m</b>                                     | <b>Aprépitant (emend) J1, J2, J3 ou<br/>rolapitant j1 + setron J1 +<br/>corticoïdes J1 à j4 ou<br/>netupitant/palonosetron+<br/>corticoïdes</b> |
| Modéré : 30-90% | <b>Carboplatine, oxaliplatine,<br/>cyclophosphamide, ifosfamide,<br/>anthracyclines,<br/>irinotecan</b>                         | <b>aprépitant J1, J2, J3 ou<br/>rolapitantj1+ setron et<br/>corticoïdes J1</b>                                                                  |
| Faible: 10-30%  | <b>taxanes, topotecan, étoposide,<br/>methotrexate, pemetrexed,<br/>mitomycine, gemcitabine, FU,<br/>cetuximab, trastuzumab</b> | <b>corticoïdes à J1 ou setrons ou<br/>antiD2</b>                                                                                                |
| Très faible<10% | <b>Bevacizumab, bleomycine,<br/>busulfan, fludarabine,<br/>rituximab, vinblastine,<br/>vincrisine, vinorelbine</b>              | Selon symptomatologie                                                                                                                           |



*irinotecan, 5FU, permetrexed*

Pb si stomie en particulier  
iléostomie

RHD ( hydratation ++)

Antidiarrhéiques: loperamide ou  
équivalent : 2 gélules après la  
première selle diarrhéique puis 1  
après chaque selle diarrhéique 6-  
8/ jour : si persiste plus de 48  
heures : avis médical



***Diarrhées***

## Grades

| 1                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                                                                   | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4                                                                                     | 5            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>Par rapport à l'habitude:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de &lt; 4 selles/jour</li> <li>• Augmentation de la production au niveau de la stomie: légère</li> </ul> | <p>Par rapport à l'habitude:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de 4-6 selles/jour</li> <li>• Augmentation <b>modérée</b> de la production au niveau de la stomie</li> </ul> | <p>Par rapport à l'habitude:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de <math>\geq 7</math> selles/jour</li> <li>• Incontinence</li> <li>• Hospitalisation indiquée</li> <li>• Augmentation <b>sévère</b> de la production au niveau de la stomie</li> <li>• Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</li> </ul> | <p>Mise en jeu du pronostic vital</p> <p>Nécessite une prise en charge en urgence</p> | <p>Décès</p> |

Les diarrhées de grades 3-4 ou de grades 1-2 **avec signes de gravité (douleurs abdominales, état fébrile, nausées, vomissements, saignements, baisse de l'état général, neutropénie)** nécessitent une prise en charge plus agressive souvent hospitalière,

| Agents     | Indications                                               | Modes d'action                                                                                                                        | Dosages                                                                                   | Administration        | Remarques                                                            |
|------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Lopéramide | Première ligne                                            | Agoniste des récepteurs aux opiacés $\mu_2$<br>Diminue la motilité et augmente le tonus sphinctérien                                  | Dose initiale de 4 mg puis 2mg toutes les 2-4 h ou après chaque selle molle (max 20 mg/j) | PO, absorption minime | Risque d'iléus paralytique; peut être neutralisé par la naloxone PO  |
| Octréotide | Grades 1-2 avec persistance des diarrhées sous lopéramide | Analogue de la somatostatine<br>Diminue l'excrétion endocrine et exocrine, réduit la motilité intestinale et le flux sanguin digestif | 50-100 $\mu\text{g}$ 2-3x/j (max 500 $\mu\text{g}$ 3x/j)                                  | SC                    | Augmentation progressive de la dose jusqu'à résolution des symptômes |

# ***Constipation***



- Rarement due à la chimiothérapie
  - *vinorelbine, vincristine, vindesine*
- Surtout liée aux médicaments antiémétiques ou antalgiques et à la diminution de l'activité physique

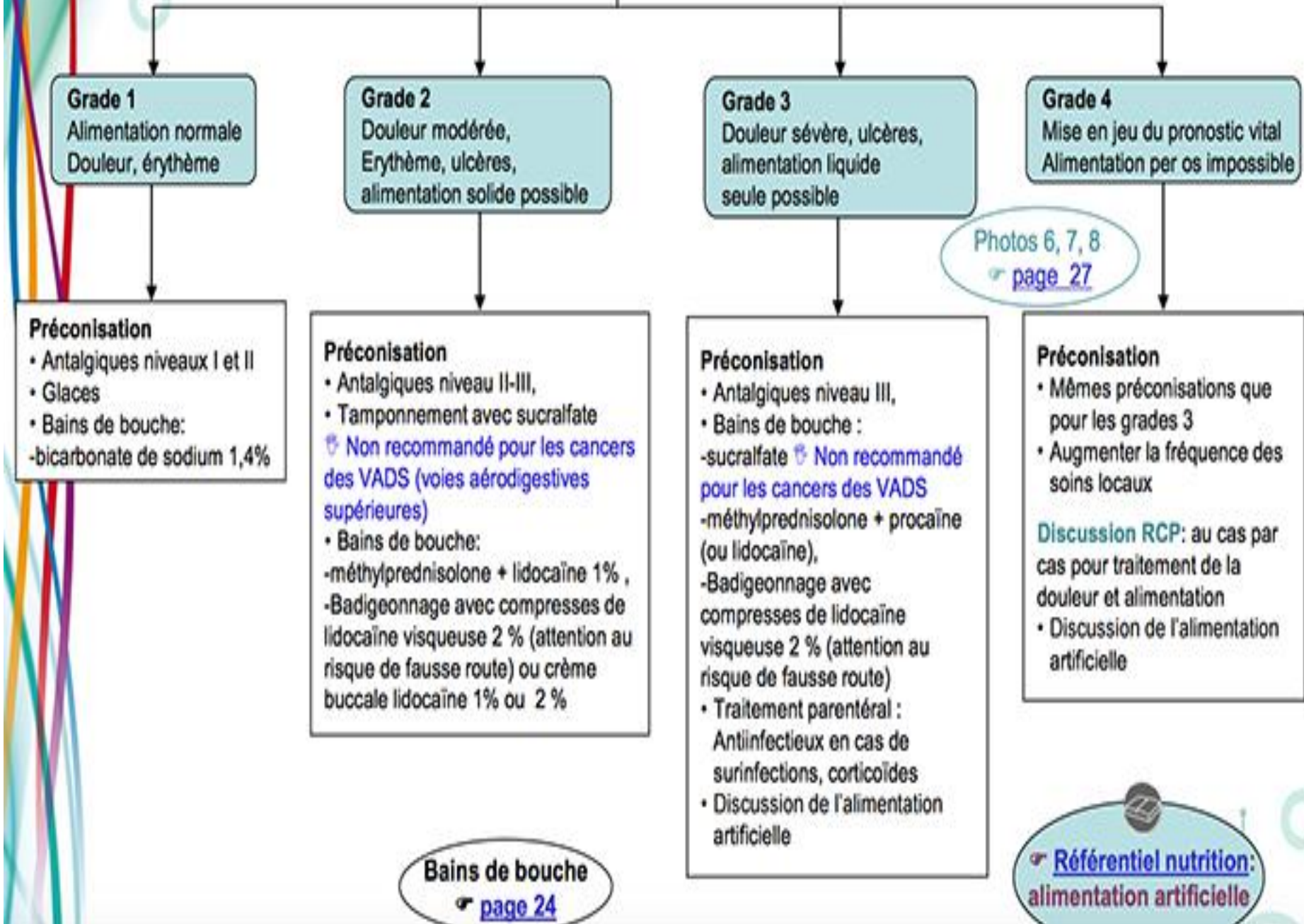
# ***Mucite***



- Toxicité buccale de la chimiothérapie : aphtes, gingivite, glossite, atteinte des joues.
- Bléomycine, busulfan, cyclophosphamide, cytarabine, docetaxel, doxorubicine, épirubicine, FU continu, hydroxyurée, méthotrexate, melphalan, paclitaxel

- Traitement préventif : bains de bouche bicarbonatés
- éliminer candidose ou herpès associé.
- La chute des globules blancs favorise les infections bucco-dentaires
- Faire des soins dentaires plutôt avant le traitement car le risque infectieux est majoré en cours de chimiothérapie
- L'ensemble des muqueuses peut être touché (tube digestif, conjonctivite, etc)









# ***Toxicité cutanée***

- Syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire :
  - capécitabine, FU, UFT, taxoter, doxo liposomale taxol, cisplatine : compresses froides, crèmes émollientes, dermocorticoïde
  - Érythème douloureux souvent précédé de paresthésies plante des pieds et paume des mains , sensations de brûlures
  - Éviter bains et douches très chauds, soleil, vêtements, gants, chaussures serrés, frottements vigoureux, traumatismes mains et pieds
  - Cryothérapie, crèmes émollientes



# ***Toxicité cutanée***

- Hyperpigmentation : FU, taxoter. dermocorticoides
- Onycholyse et Suppurations sous-unguéales :  
taxanes, anthracyclines
  - Prévention : vernis anti-UV, gants congelés
- Xérose cutanée : crèmes émollientes
- Intertrigos : antifongiques



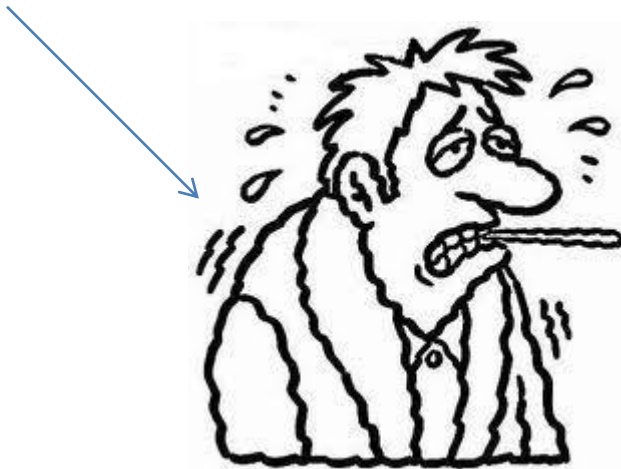
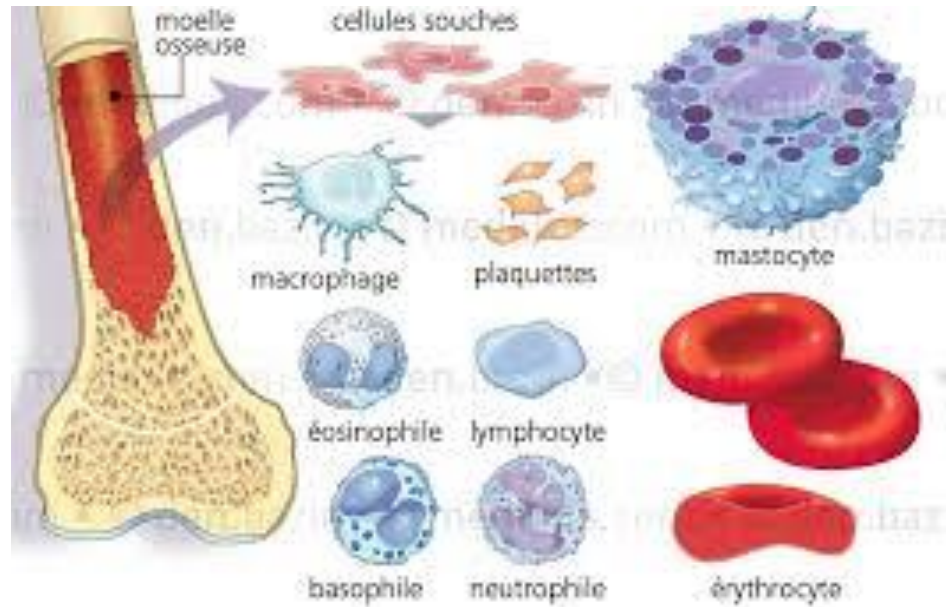
# ***Alopécie***

- Dépendante des produits utilisés, souvent mal vécue
  - Agents très alopeciants : anthracyclines , taxanes
  - Agents alopeciants : ifosfamide, topotecan, vinorelbine, cyclophosphamide
  - Agents moyennement alopeciants : méthotrexate, irinotecan, étoposide, cytarabine, vincristine, vinblastine
- Liée à l'action de la chimiothérapie au niveau des cellules saines à l'origine des poils ou des cheveux
- Perte des poils de tout le corps, des cheveux, des cils (lunettes, collyre)
- En début de traitement : prescrire une prothèse capillaire
- Un Casque réfrigérant peut être utile

# ***Alopécie***

- Parfois, accompagnée de douleurs ou de picotements au niveau du cuir chevelu .
- fréquente, souvent progressive, temporaire.
- commence en général 15 jours à 3 semaines après la première perfusion.
- Les cheveux recommencent à pousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement.

# Toxicité médullaire



NFS pq avant chaque cure

Ne pas négliger une fièvre en Cours de chimiothérapie

Facteurs de croissance de la lignée blanche dans certaines circonstances:

- prévention primaire si risque de NF >20% ou entre 10 et 20%+ facteurs de risque ( âge fdr)
- prévention secondaire si survenue antérieure d'une neutropénie fébrile

Si anémie: bilan étiologique et supplémentation vit B9, B12, fer si nécessaire+/- EPO

Transfusion plaquettaire si <20000

# ***Toxicité neurologique***



- 2<sup>e</sup> cause de toxicité des chimiothérapies
- périphériques (paresthésies, hyperesthésies, perte de sensibilité)
  - Cisplatine, oxaliplatine, taxol, , thalidomide, vincaalcaloïdes (vincristine, vinorelbine)
  - Conséquence: ↓ qdv et limitation des traitements
  - symptômes aggravés par d'autres facteurs tels que l'âge, d'autres comorbidités comme le diabète, la consommation d'alcool, la dose et le nombre de cycles de chimiothérapie.
  - Séquelles 30% cas
  - Questionnaire DN4

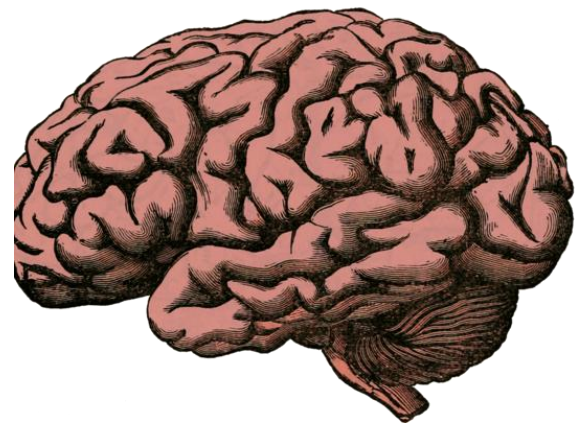




|                                                                                                                                               |                                                                                                   |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Question 1 :</b>                                                                                                                           | <b>La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?</b>                | <b>Pointage 0 ou 1</b> |
|                                                                                                                                               | Brûlure                                                                                           |                        |
|                                                                                                                                               | Sensation de froid douloureux                                                                     |                        |
|                                                                                                                                               | Décharges électriques                                                                             |                        |
| <b>Question 2 :</b>                                                                                                                           | <b>La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?</b> |                        |
|                                                                                                                                               | Fourmillement                                                                                     |                        |
|                                                                                                                                               | Picotement                                                                                        |                        |
|                                                                                                                                               | Engourdissement                                                                                   |                        |
|                                                                                                                                               | Démangeaison                                                                                      |                        |
| <b>Question 3 :</b>                                                                                                                           | <b>La douleur est-elle localisée dans un territoire dans lequel l'examen met en évidence :</b>    | <b>Pointage</b>        |
|                                                                                                                                               | Une hypoesthésie au tact                                                                          |                        |
|                                                                                                                                               | Une hypoesthésie à la piqure                                                                      |                        |
| <b>Question 4 :</b>                                                                                                                           | <b>La douleur est-elle provoquée ou augmentée par le frottement?</b>                              |                        |
| <b>Si le score est plus que 4/10, près de 90 % de chance que ce soit une douleur neuropathique.</b> Bouhassira et al, Pain, 2005,114, pp29-36 |                                                                                                   | <b>Total: /10</b>      |



# ***Toxicité neurologique***

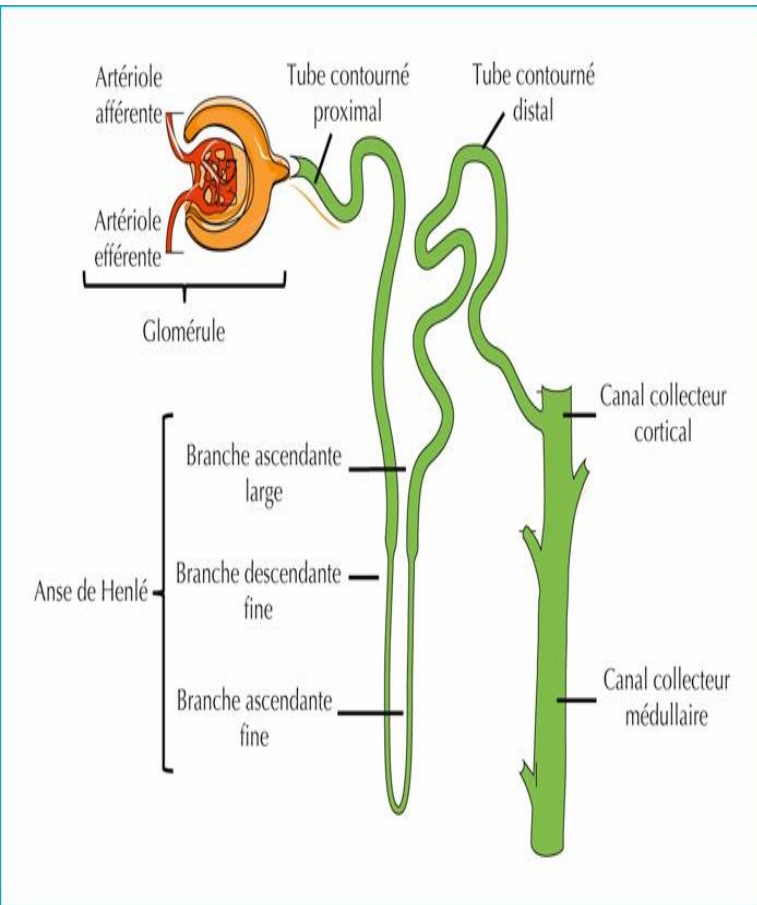


- **Centrales : moins fréquentes**
  - **Encéphalopathies aiguës : syndrome confusionnel, épilepsie: MTX haute dose, ifosfamide, 5FU**
  - **dont syndrome d' encéphalopathie postérieure réversible: entité clinique et radiologique ( Troubles cognitifs; crise d' épilepsie; cécité; céphalées et Œdème vasogénique à l'IRM cérébrale)**
  - **syndrome cérébelleux : complication rare, principalement observée après l'administration du 5-FU et de la cytarabine. Il est réversible dans la majorité des cas. CI réintro chimio**
  - **AVC: des AVC décrits avec le cyclophosphamide intraveineux, le 5-FU en perfusion continue, le CDDP, la gemcitabine**
  - **Encéphalopathies chroniques: souvent combinaison radiothérapie+ chimiothérapie**

# ***Toxicité neurologique***

- Chemobrain:
  - Pas de lésions directement visualisables au niveau du cerveau.
  - troubles de la mémoire à court terme, troubles de la concentration , Difficulté de reprise de certaines activités intellectuelles que les patients étaient capables de faire avant le diagnostic et la chimiothérapie.
  - la plupart du temps, ces symptômes sont limités dans le temps et s'atténuent à la fin du traitement

# Toxicité rénale



- **cisplatine** : nécrose tubulaire, favorisée par la déshydratation (vomissements)
  - nécessité d'hyper-hydratation, clairance créatinine++ => à éviter chez le SA
- **ifosfamide** : risque de tubulopathie, de cystite hémorragique
  - Prévention : association d'Uromitexan qui inactive les composés toxiques de l'ifosfamide
- **cyclophosphamide** : cystite hémorragique.
  - uromitexan
- **méthotrexate** : tubulopathie
- **mitomycine, gemcitabine** : Syndrome hémolytique et urémique

# ***Toxicité cardiaque***

- Insuffisance cardiaque :
  - **Anthracyclines**: dose cumulée, écho coeur régulière (+ strain), suivi troponine, doses max
  - **Herceptine** : écho cœur par 2-3 mois : si FE < 50% ou baisse de 10% : stop herceptine . Contrôle écho à 3 semaines
- Spasme coronaire au 5 FU
  - infusion continue à fortes doses.
  - reste rare (1 à 2%)
  - ne constitue pas une contre- indication formelle en cas d'angor connu pour une prescription à faible dose et à fortiori en bolus.

*Douleur thoracique sous 5FU = arrêt perf+ECG*
- Étoposide : hypotension => ralentir perfusion

# Autres

- Toxicité auditive: cisplatine: *sujet âgé!!!!*
- Toxicité pulmonaire: Bléomycine
- Réactions allergiques: Paclitaxel ,  
oxaliplatine,...( chariot d'urgence et médecin à  
proximité)

# Avant chaque cure

- vérifier la tolérance de la précédente cure . Grader les toxicités.
- Vérifier la prise de prémédication
- Vérifier l'absence de syndrome infectieux
- Vérifier NFS : en particulier
  - PNN > 1500 (1000 pour certaines chimiothérapies)
  - Plaquettes > 100 000 (50000 pour certaines chimiothérapies)
- Vérifier clairance créatinine (sels de platine)
- Vérifier bilan hépatique
- *Variable selon les différents chimiothérapies*

# Pendant la cure

- Penser aux traitements associés :
  - Hydratation
  - Prémédication
  - Casque réfrigérant (alopécie)
  - Antiémétiques ...
- Bon fonctionnement de la CIP (reflux)
- Surveillance perfusion (extravasation)
- Surveillance effets indésirables : ex : réactions allergiques, spasme coronarien au 5FU, malaise vagal avec irinotecan, etc



# A la sortie

- Prévenir le patient des effets secondaires potentiels
- Prescription selon les protocoles d'antiémétiques, bains de bouche, anti-diarrhéiques, facteurs de croissance de la lignée blanche, EPO...
- Ordonnance pour ablation du gripper si sort avec infuseur (5FU)
- Surveillance biologique
- N° de téléphone si problème

# A domicile

- Surveillance clinique, prises médicamenteuses
- Ablation infuseur et gripper
- Injection facteurs de croissance
- Bilans biologiques
- Chimiothérapies orales

# VOIE ORALE

- CHIMIOTHÉRAPIE

- Avantage : préférence des patients
- Risques:
  - Banalisation du traitement de chimiothérapie
  - Défaut d'observance en particulier si support social inadéquat, troubles cognitifs, atcd non compliance
  - Surobservance
- Molécules concernées:
  - Vinorelbine (NAVELBINE)
  - Etoposide (VP16, CELLTOP)
  - Temozolomide (TEMODAL)
  - Capecitabine (XELODA)
  - cyclophosphamide (ENDOXAN)

## **Conseils :**

- **Ne jamais ouvrir les gélules**
- **Ne jamais broyer les comprimés**
- Avaler avec un grand verre d'eau **sans mâcher ni croquer**
- Ramener les unités non utilisées
- circuit des déchets spécifique
- **Attention aux nombreuses interactions++**
- **Carnet de suivi**

***Guide des chimiothérapies par voie orale: OMEDIT Bretagne, Pays de Loire ++  
- guide de bonnes pratiques, fiche patient, fiche médecin***

# INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- **Augmentation de l'activité des CYP**

Elle est le fait de substances Inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP

- Alcool en prise chronique
- Tabac
- Millepertuis
- Certains médicaments : anti-infectieux, antiépileptiques

Les inducteurs, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner une réduction notable d'efficacité

- **Diminution de l'activité des CYP**

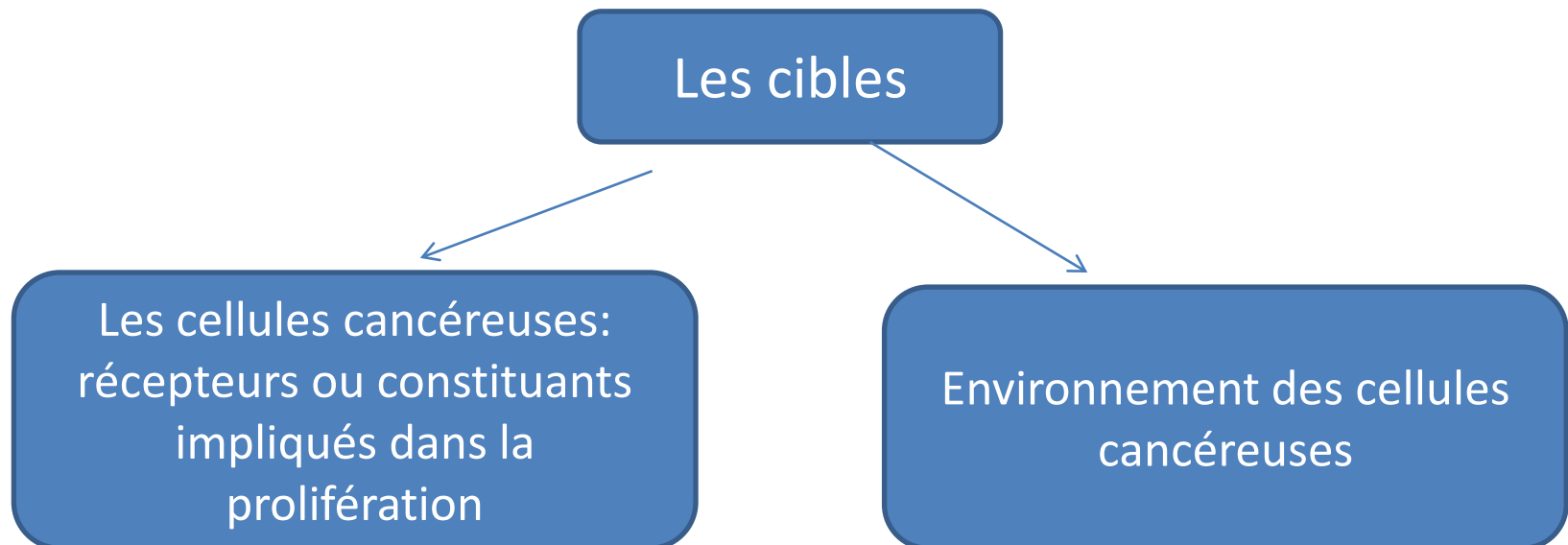
Elle est le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuses :

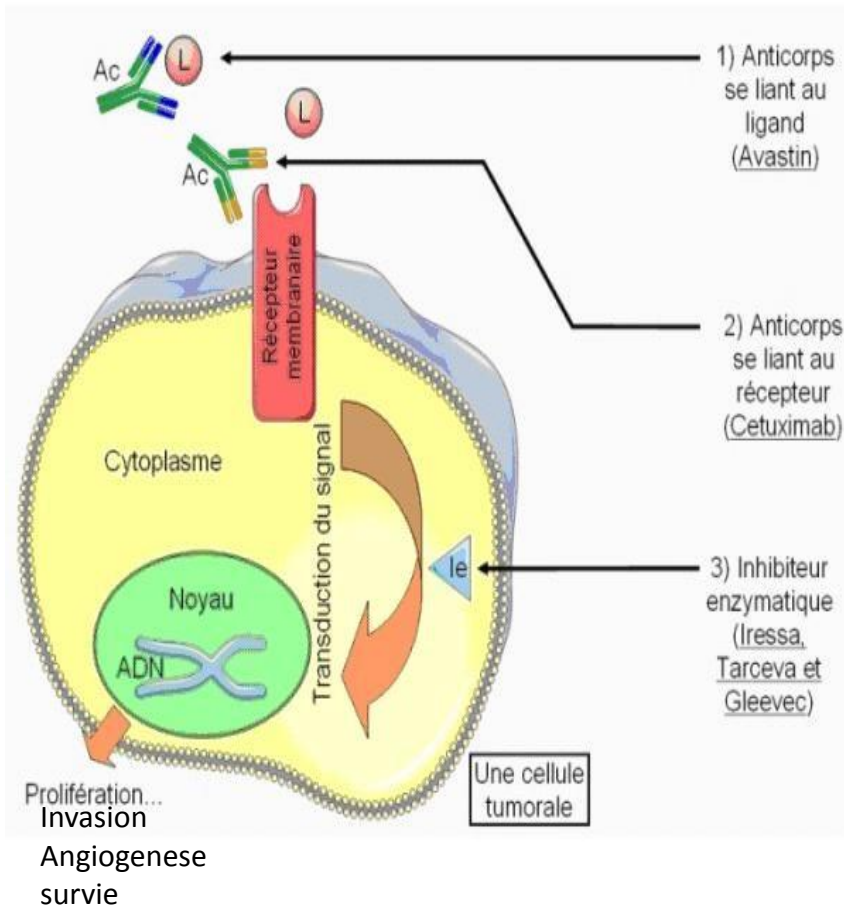
- Antifongiques azolés
- macrolides
- inhibiteurs de protéases
- antagonistes des canaux calciques  
bradycardisants
- Jus de pamplemousse.

L'inhibition, à l'inverse de l'induction est rapide . Les inhibiteurs en ralentissant le métabolisme de certains médicaments, peuvent par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables

# EFFETS SECONDAIRES DES THERAPIES CIBLEES

- Une thérapie ciblée est un médicament "sélectif" qui s'attaque aux cellules cancéreuses en repérant chez elles une cible précise (récepteur, gène ou protéine) et en épargnant au maximum les cellules saines





## 2 grandes familles:

anticorps spécifiques, dits « anticorps monoclonaux », dirigés contre une « cible » qui peut être un récepteur à la surface des cellules. L'anticorps monoclonal va se fixer sur le récepteur et freiner la multiplication des cellules tumorales.

petites molécules « inhibitrices » qui entrent dans la cellule et agissent comme un « grain de sable » empêchant un rouage de tourner. Elles ont des propriétés inhibitrices vis-à-vis des « tyrosines kinases » (enzymes),

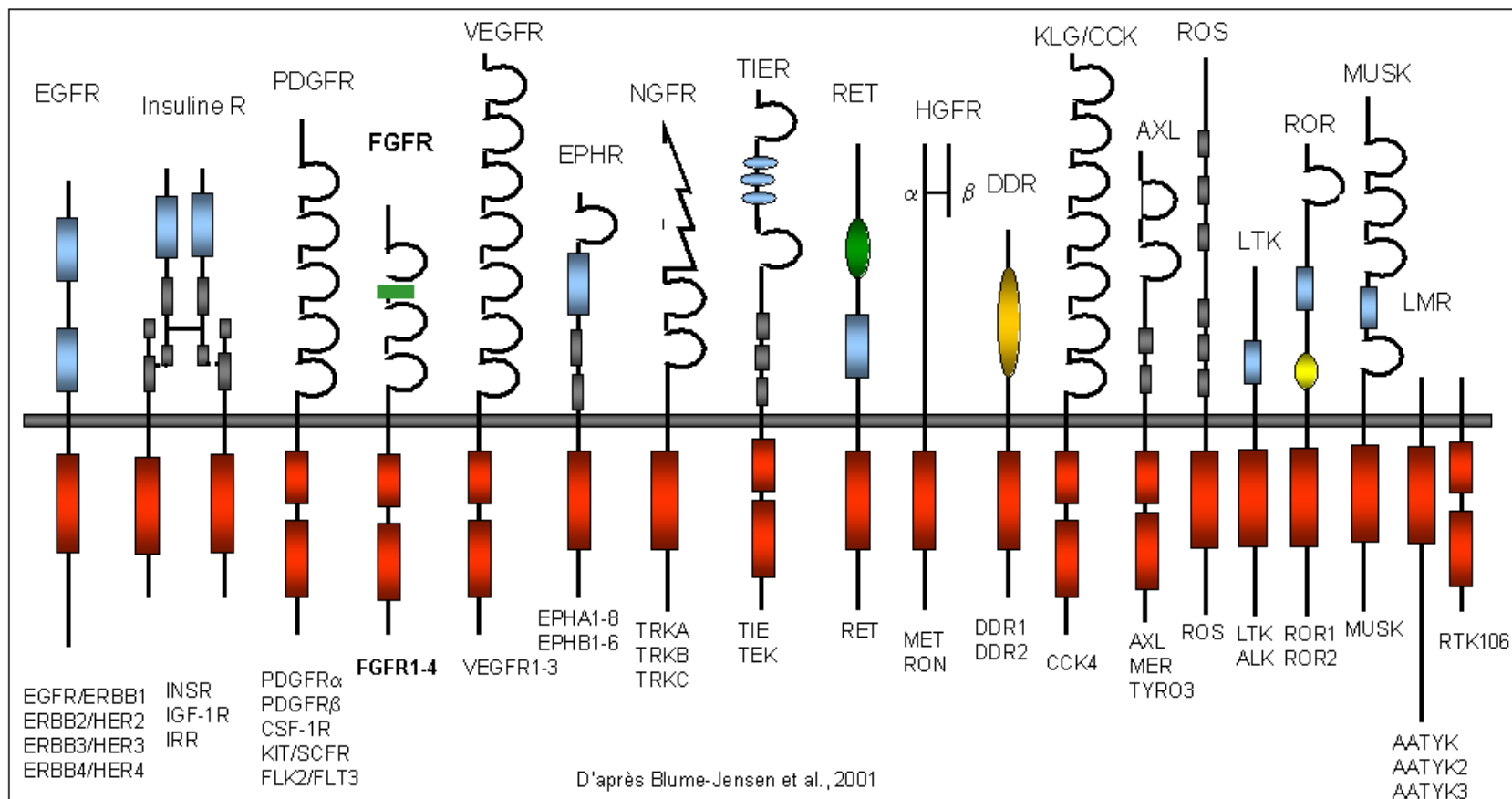


Figure 13: **Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs).** EGFR: epidermal growth factor receptor. INSR: Insulin receptor. PDGFR: platelet-derived growth factor receptor. FGFR: Fibroblast growth factor receptor. VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor. EPHR: Ephrin receptor. NGFR: Nerve growth factor receptor. TIER: Tyrosine kinase receptor in endothelial cells. RET: Rearranged during transfection. HGFR: Hepatocyte growth factor receptor. DDR: Discoidin domain receptor. KLG/CCK: Colon carcinoma kinase. AXL: Tyro3 PTK. ROS: RTK exprimé dans certaines cellules épithéliales. LTK: Leukocyte tyrosine kinase. ROR: receptor orphan. MUSK: Muscle-specific kinase. LMR: Lemur

■ Domaine à activité tyrosine kinase 
 ■ Domaine riche en cystéine 
 ○ Domaine de type immunoglobuline 
 ■ Boîte acide 
 ↗ Domaine riche en leucine 
 ○ Domaine type EGF 
 ○ Domaine de type cadhérine 
 ○ Domaine de type dicoldine 
 ○ Domaine Kringle 
 ■ Domaine de type fibronectine III



- Ils exposent moins au risque de nausée, vomissement, alopécie, mais ne sont pas dénués de toxicité. Si les cibles sont présentes dans la tumeur, elle peuvent également l'être dans des organes sains et ceci explique que les toxicités sont variables d'un médicament à l'autre (éruptions cutanées, diarrhées, effets secondaires cardiaques, neurologiques imposant une surveillance).

Ces effets indésirables peuvent apparaître à différentes fréquences :

- Très fréquent : affecte plus d'1 patient sur 10-
- Fréquent : affecte de 1 à 10 patient sur 100-
- Peu fréquent : affecte de 1 à 10 patient sur 1 000-
- Rare: affecte de 1 à 10 patient sur 10 000
- Très rare: affecte moins de 1 patient sur 10 000
- Fréquence indéterminée: la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

# Ciblage de HER: blocage du signal de prolifération

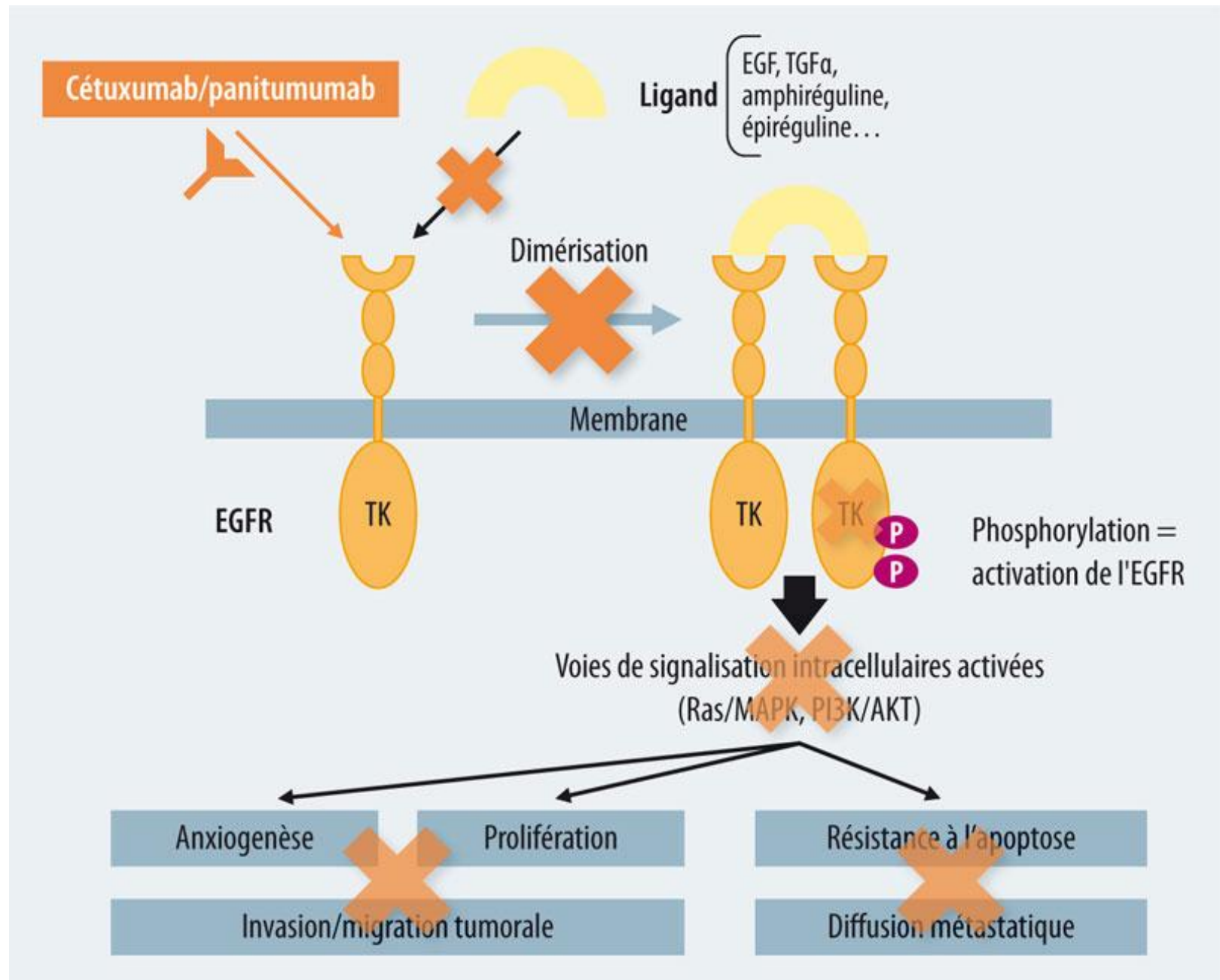
HER 1 (EGFR):

cancer colorectal RAS sauvage, cancer ORL, cancer bronchique EGFR muté

- ***Ac monoclonaux:*** Cetuximab (Erbix) - Panitumumab (Vectibix)
- ***TKI:*** Erlotinib (Tarceva)- Gefitinib (Iressa)- Afatinib (Gilotrif )

HER2: cancer du sein HER2+++, cancer gastrique HER2+++

- ***Ac monoclonaux:*** Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta)
- ***ADC: T-DM1 (Kadcyla)=>*** DM1: agent inhibant la polymérisation des microtubules lié au trastuzumab
- ***TKI: Lapatinib (Tyverb)***



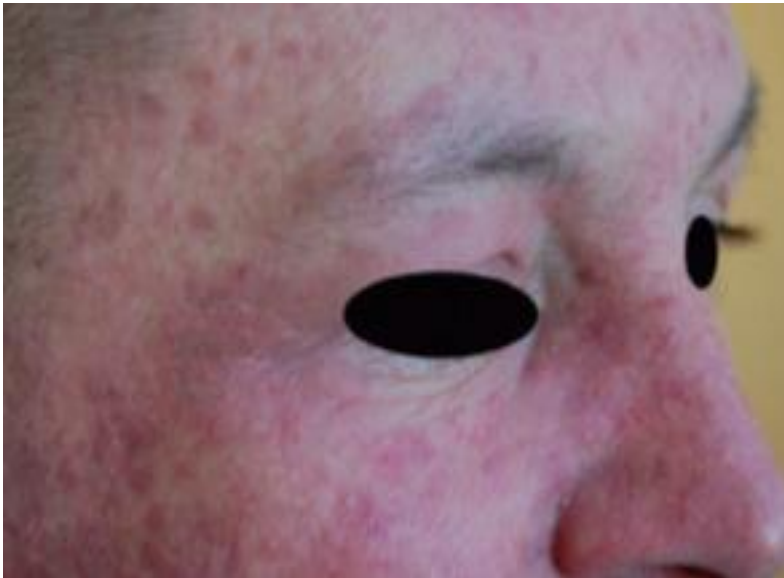
# Traitements ciblés: nouvelles toxicités

- Ex: Toxicité spécifique des anti-HER1:
  - toxicité cutanée +++ (inhibition simultanée de la signalisation physiologique de l'EGFR dans la peau)
  - Diarrhée-rares nausées
  - réactions allergiques avec le cétuximab
  - ↓ magnésium: panitumumab-cetuximab
- Toxicité spécifique des anti-HER2
  - Cardiotoxicité : le plus souvent réversible; suivi FEVG

# Toxicité cutanée des anti-EGFR

Folliculites:

éruptions folliculaires, papulopustuleuses limitées aux zones séborrhéiques, fréquemment localisées sur le visage, le cuir chevelu, le haut du thorax et le dos.



Thecitox

# Toxicité cutanée des anti-EGFR



Folliculite du dos d'intensité moyenne

## **Dans tous les cas :**

- Toilette à l'eau claire ou avec pain surgras dermatologique sans savon
- Photoprotection : évitement ou écran 50+
- Maquillage : produit non comédogène en parapharmacie.

traitement préventif par doxycycline 100 mg par jour, à débiter en même temps que la thérapie ciblée ( à associer à une lotion à base d'érythromycine si éruption et dont la posologie est à augmenter si éruption sévère )

Attention au risque de photosensibilisation.

THECITOX

# Toxicité cutanée des anti-EGFR



Modification des poils:  
Hypertrichose-trichomégalie

La Trichomégalie des cils peut entraîner une irritation de l'oeil, une conjonctivite ou une inflammation de la paupière



# Toxicité cutanée des anti-EGFR



Fissures: surtout les  
doigts, douloureuses

Prévention: Pain ou gel douche sans savon, surgras, Si facteurs de risque : crème hydratante

Traitement:

crème hydratante pour les mains,

Dans la fissure, vaseline officinale, le soir sous pansement ou crème cicatrisante

# Toxicité cutanée des anti-EGFR

- Xérose cutanée: peau sèche, squameuse, purigineuse pouvant évoluer vers un eczéma: émollients (ex: dexeryl+/- dermocorticoïde si eczéma)
- Prurit: prescription d'antihistaminiques de 2<sup>e</sup> génération
- Hyperpigmentation
- Télangiectasies

# Toxicité cutanée des anti-EGFR



La paronychie est une inflammation souvent douloureuse du repli cutané de l'ongle

## **PRÉVENTION**

- Couper les ongles au carré et pas trop court.

## **TRAITEMENT**

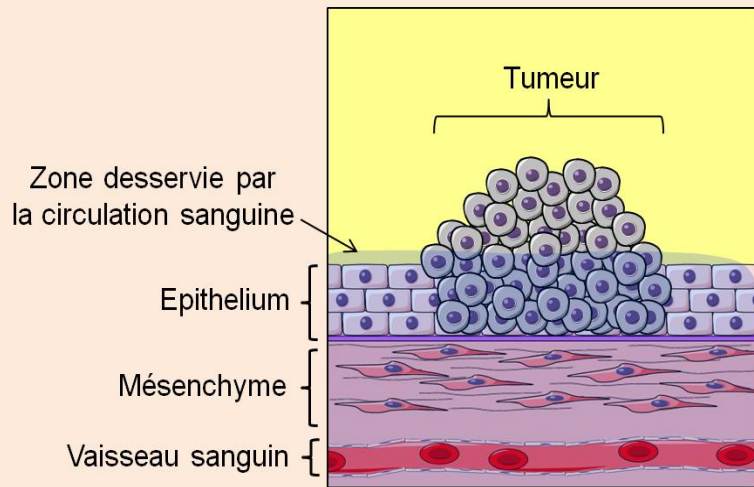
- Bains de pied ou doigt (ex: betadine solution, dakin...).
- Appliquer antiseptique avec une compresse et non un coton.
- Corticoïde de classe I une seule fois par jour jusqu'à guérison.
- Chaussures larges, évitement des traumatismes.

# Toxicité cutanée des anti-EGFR

- Effet de classe lié à l'inhibition de l'EGFR au niveau de la peau
- 50 à 80 % des patients. Maximum entre 1 et 4 semaines. Dose dépendante.
- Évolution globalement favorable malgré la poursuite du traitement

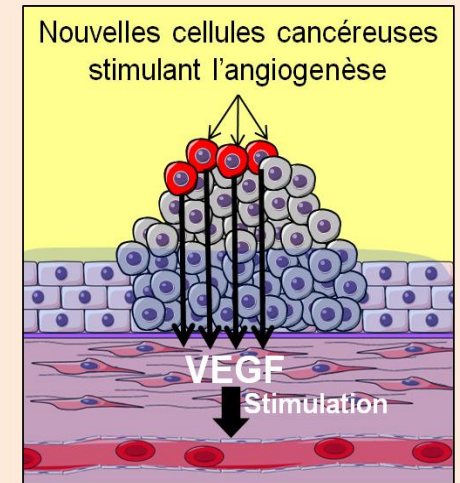
# Autres traitements ciblés: Ciblage de l'angiogénèse

- Angiogenèse: formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants.
- **Fonctionnement de l'angiogenèse**
- pour proliférer, les cellules cancéreuses ont besoin de substances nutritives et d'oxygène. Au-delà d'un mm<sup>3</sup> de volume, une tumeur non vascularisée est menacée d'asphyxie.
- La tumeur va donc déclencher la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins (l'angiogenèse).
- Pour cela, elle émet des facteurs de croissance qui diffusent jusqu'au vaisseau sanguin le plus proche.
- Ces facteurs de croissance se fixent sur les cellules de la paroi vasculaire et les font se multiplier, jusqu'à former de nouveaux vaisseaux pour irriguer la tumeur. Celle-ci peut alors continuer son développement et métastaser.

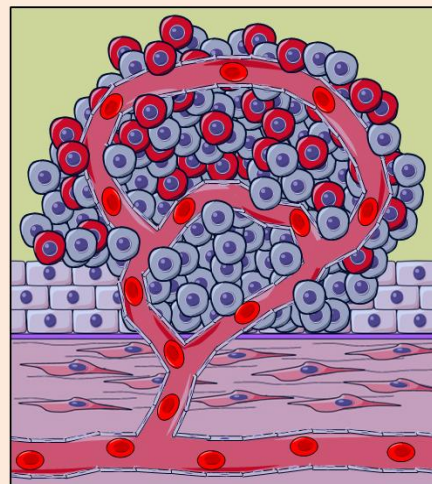


Tumeur en arrêt de croissance

Acquisition de la  
capacité à stimuler  
l'angiogenèse

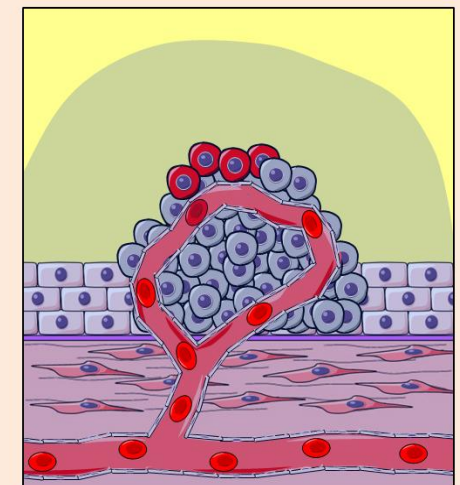


Angiogenèse

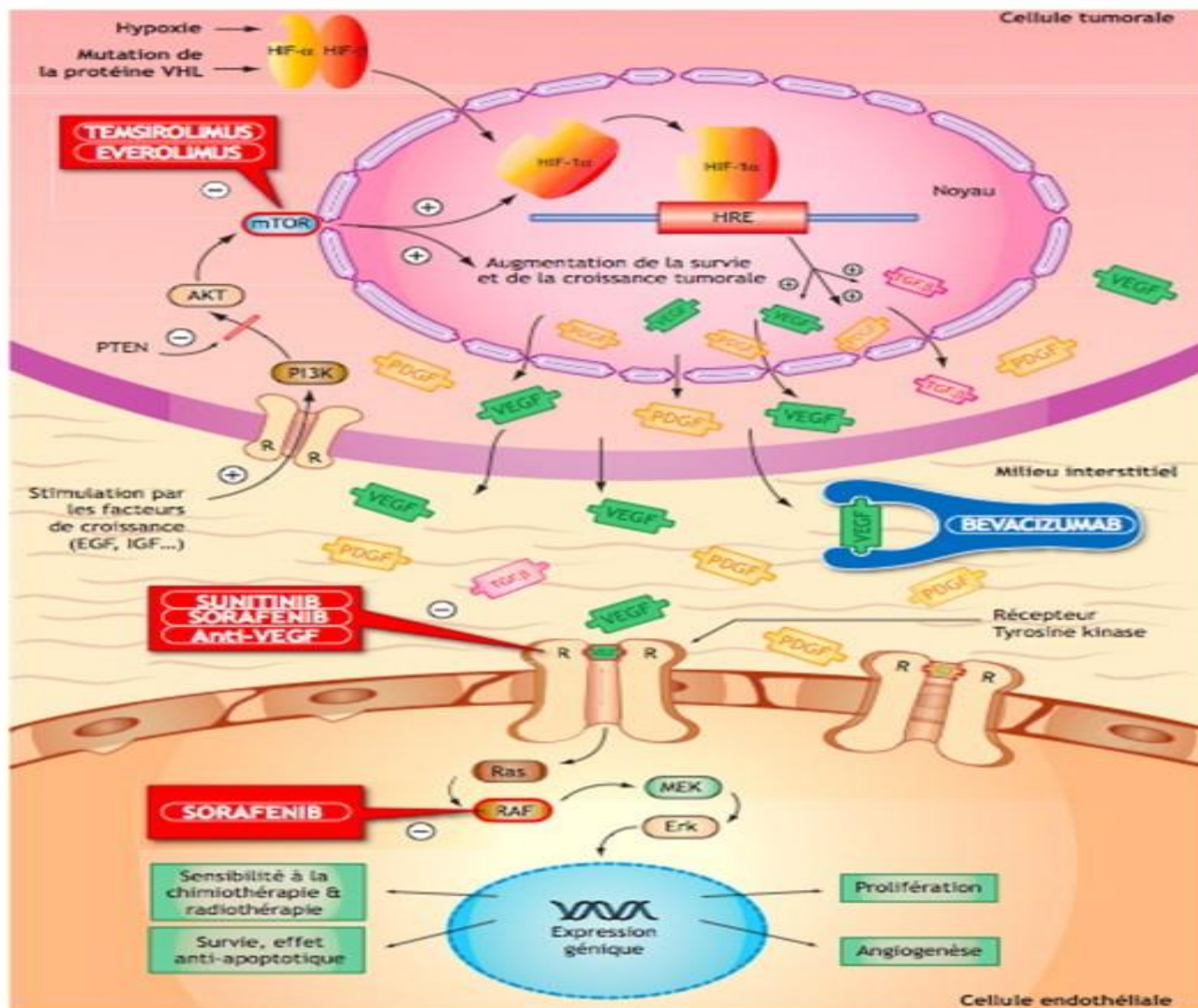


Tumeur en pleine croissance

Pousse tumorale  
couplée à l'angiogenèse



Tumeur vascularisée



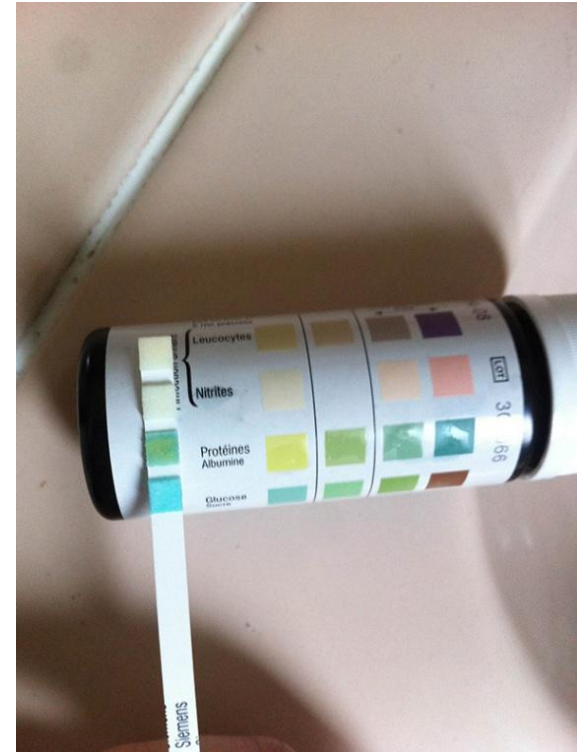
# ANTIANGIOGENIQUES

Indications et formes multiples :

- Ac monoclonal anti-VEGF : colon, ovaire, poumon...
- TKI: multi-cibles VEGFR, PDGFR, FGFR...rein



# Antiangiogéniques



Pb cicatrisation

## **Toxicité cardiovasculaires:**

- risque de décompensation des coronaropathies, maladies vasculaires cérébrales (AVC, AIT, démence vasculaire...)
- HTA**: marqueur d'impregnation, à traiter: IEC en 1ère intention.
- Cicatrisation**: délai chirurgie selon  $\frac{1}{2}$  vie
- **Toxicité rénale**: Bandelette urinaire et recherche de protéinurie
  - Surveillance régulière de la fonction rénale

Recherche de protéinurie à la bandelette avant chaque injection.

Si bandelette  $\geq ++$  : contrôle de la protéinurie des 24h avant le prochain cycle, réalisation du traitement.

- Si la protéinurie est  $< 1\text{g}/24\text{h}$  : Poursuite du traitement antiangiogénique. • Surveillance mensuelle ou avant chaque cure par bandelette urinaire.
- Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 g/24 h :
  - Maintien du traitement et avis néphrologique .
  - 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  $> 3\text{g}/24\text{ h}$  :
  - 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.



## Syndromes mains-pied

- Présentations variées : inflammatoires (érythème, oedème), 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. Crème à l'urée
- Conseils de chaussage

## Traitement:

Formes hyperkératosiques : émollients quotidiens kératolytiques

Formes inflammatoires : Dermocorticoïdes classe I une fois par jour

Formes associées (hyperkératosique et inflammatoire): Alternier les traitements 1 j/2.

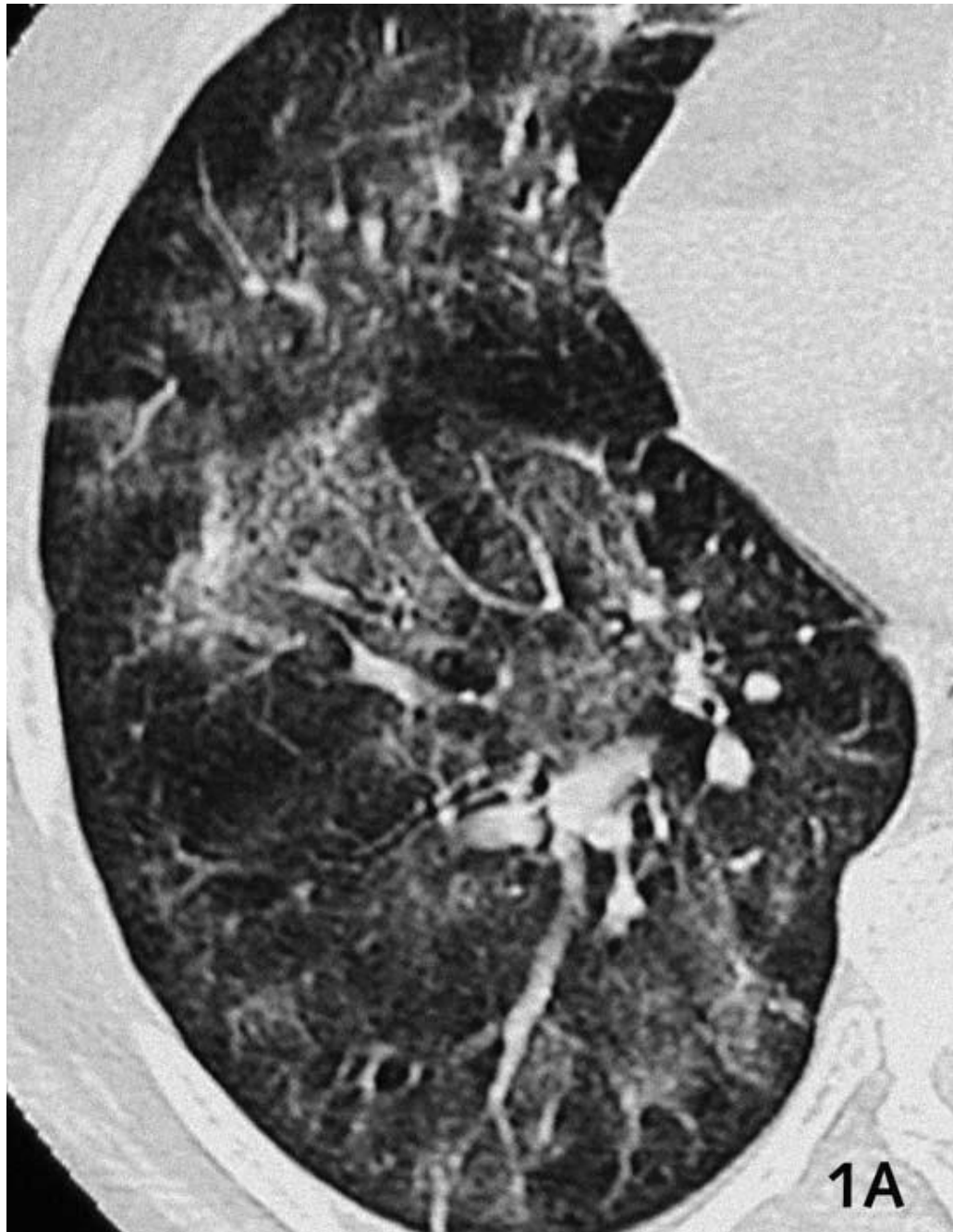
Formes bulleuses: Perçage aseptique si douleur. Respect du toit de la bulle.



Modification couleur  
des cheveux



Coloration jaunâtre de la peau



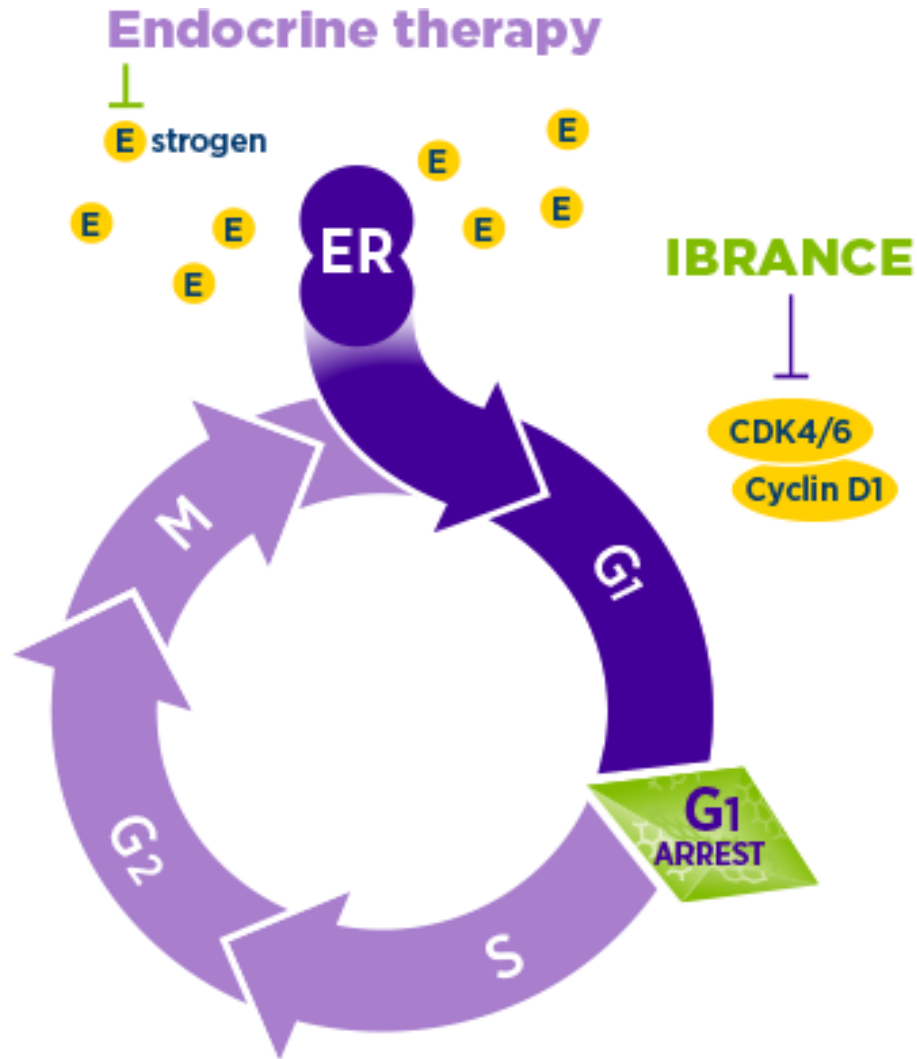
Pneumopathie  
médicamenteuse  
( everolimus)

|                       |              |           |                        |                             |
|-----------------------|--------------|-----------|------------------------|-----------------------------|
| Anticorps monoclonaux | trastuzumab  | HERCEPTIN | HER2                   | Sein, estomac               |
|                       | cetuximab    | ERBITUX   | EGFR                   | Ccr, ORL, poumon            |
|                       | panitumumab  | VECTIBIX  | EGFR                   | CCR                         |
|                       | bevacizumab  | AVASTIN   | VEGF                   | CCR, sein, poumon, rein     |
| TKI mono              | erlotinib    | TARCEVA   | EGFR                   | Poumon                      |
|                       | gefitinib    | IRESSA    | EGFR                   | poumon                      |
|                       | lapatinib    | TYVERB    | HER2+1                 | sein                        |
| TKI multi             | sorafenib    | NEXAVAR   | VEGFR KIT PDGFR<br>RAF | rein, foie                  |
|                       | sunitinib    | SUTENT    | VEGFR KIT PDGFR        | rein, carcinomes endocrines |
|                       | imatinib     | GLIVEC    | Ckit, pdgfr            | GIST                        |
|                       | temsirolimus | TORISEL   | VEGFR, mtor            | rein                        |
|                       | everolimus   | AFINITOR  | VEGFR, mtor            | Rein, sein                  |
|                       | crizotinib   | XALKORI   | Alk/ ros met           | Poumon mts                  |

Non exhaustif



# PALBOCICLIB Ibrance => autre mécanisme d'action

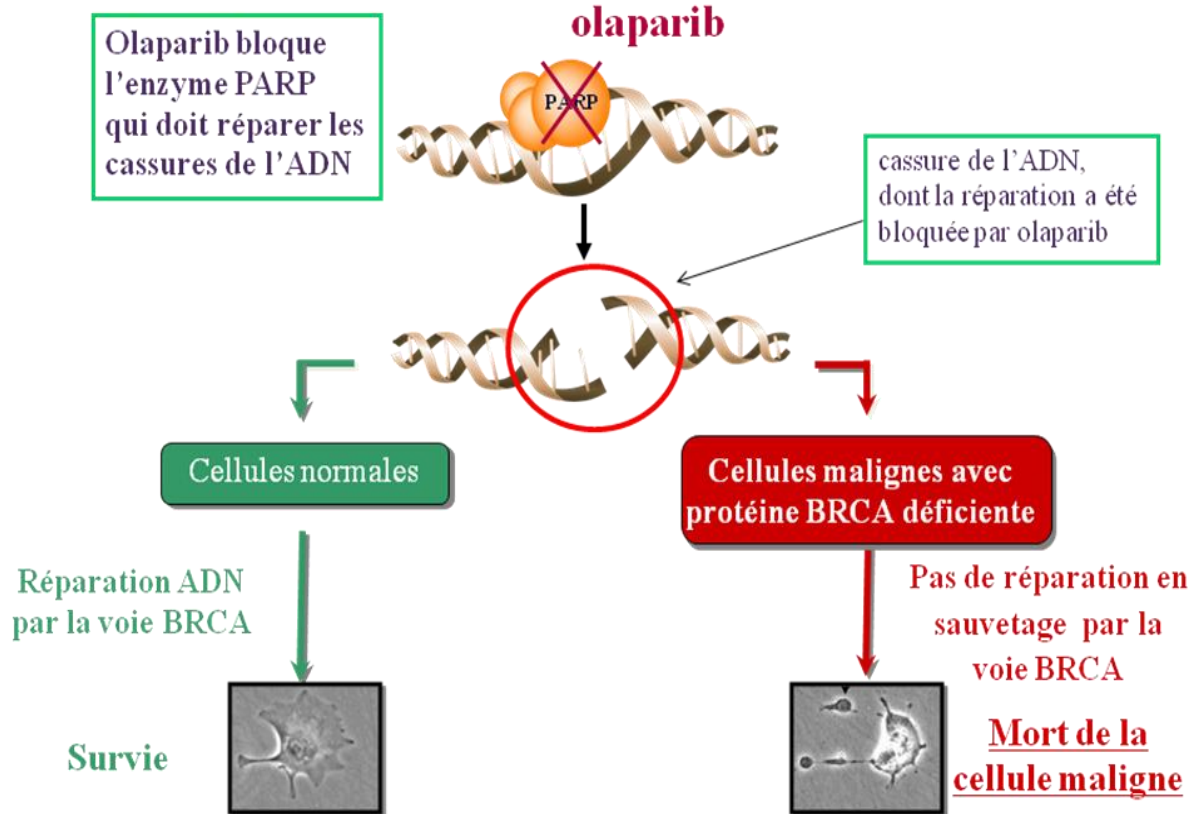


En asso avec  
hormonothérapie (sein  
mts)  
Ei les plus fréquents ( au  
moins 10 % des patients)  
neutropénie, leucopénie,  
infection, fatigue, nausées,  
anémie, stomatite,  
thrombocytopénie,  
diarrhée, alopécie,  
vomissements, diminution  
de l'appétit et éruption  
cutanée.



# OLAPARIB

Action des médicaments anti-PARP  
exemple: l'olaparib



Fatigue, tox  
héмато,  
troubles  
digestifs  
hauts

Ovaire mts

## PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou aux médecins compétents en cancérologie (site ANSM 13 04 2015)



Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les gélules restantes dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et gélules non utilisées lors du renouvellement suivant.

## PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Une présentation est disponible sous la forme d'une boîte de 448 gélules blanches opaques dosées à 50 mg (à 240,64 € HT).



Conservez ce médicament à une température inférieure à 30°C.

Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

## MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de : 400 mg SOIT 8 gélules de 50 mg deux fois par jour.

Matin •  Soir • 

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.

Les gélules de LYNPARZA® sont à avaler avec un verre d'eau en deux prises par jour deux heures avant, ou une heure après un repas. Essayez de les prendre chaque jour à la même heure.



Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées.



Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par LYNPARZA®.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

Par exemple, il faut éviter la prise du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...)



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

| EFFETS INDESIRABLES           | PREVENTION                                                                                                                         | CONDUITE A TENIR                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Modification du bilan sanguin | Un bilan sanguin doit être effectué régulièrement et les résultats communiqués à votre médecin.                                    | En cas de signes infectieux (fièvre, toux) ou de saignements inhabituels, prévenir le médecin. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.                                   |
| Nausées et vomissements       | Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas. | Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour). |

| EFFETS INDESIRABLES                                                                                                                                                                                       | PREVENTION                                                                                                                                                                                                                    | CONDUITE A TENIR                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diarrhée                                                                                                                                                                                                  | Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.                                                                                                         | Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants. |
| Diminution de l'appétit                                                                                                                                                                                   | Prenez plusieurs petites collations par jour (aliments que vous aimez), mangez lentement, buvez beaucoup.                                                                                                                     | Privilégiez les aliments à fort pouvoir calorique : ajouter du beurre, de l'huile, de la crème fraîche, du fromage râpé, du miel... Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids, parlez-en avec votre médecin.                                                  |
| Maux de tête, vertiges                                                                                                                                                                                    | Respectez une bonne hygiène de vie                                                                                                                                                                                            | Antalgiques si nécessaire à base de paracétamol. Si ces symptômes persistent ou sont trop inconfortables, contactez votre médecin traitant. Prudence en cas de conduite de véhicules ou de machines.                                                                                    |
| Fatigue                                                                                                                                                                                                   | Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée. | Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.                                                                                                                                          |
| Inflammation de la bouche                                                                                                                                                                                 | Les aliments acides, épicés et irritants ne sont pas conseillés. Utilisez plutôt une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool.                                               | En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez votre médecin.                                                                                                                                                                                        |
| Une altération du goût, des douleurs abdominales, des ballonnements, peuvent survenir pendant le traitement, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.                                                |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|  Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur, généraliste ou pharmacien. |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

#### QUELQUES CONSEILS



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...)
- essoufflement, fatigue, pâleur, rythme cardiaque rapide
- ecchymoses ou saignements prolongés lors de blessures ou inhabituels



N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si vous avez oublié de prendre vos gélules de LYNPARZA®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, au moment venu. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



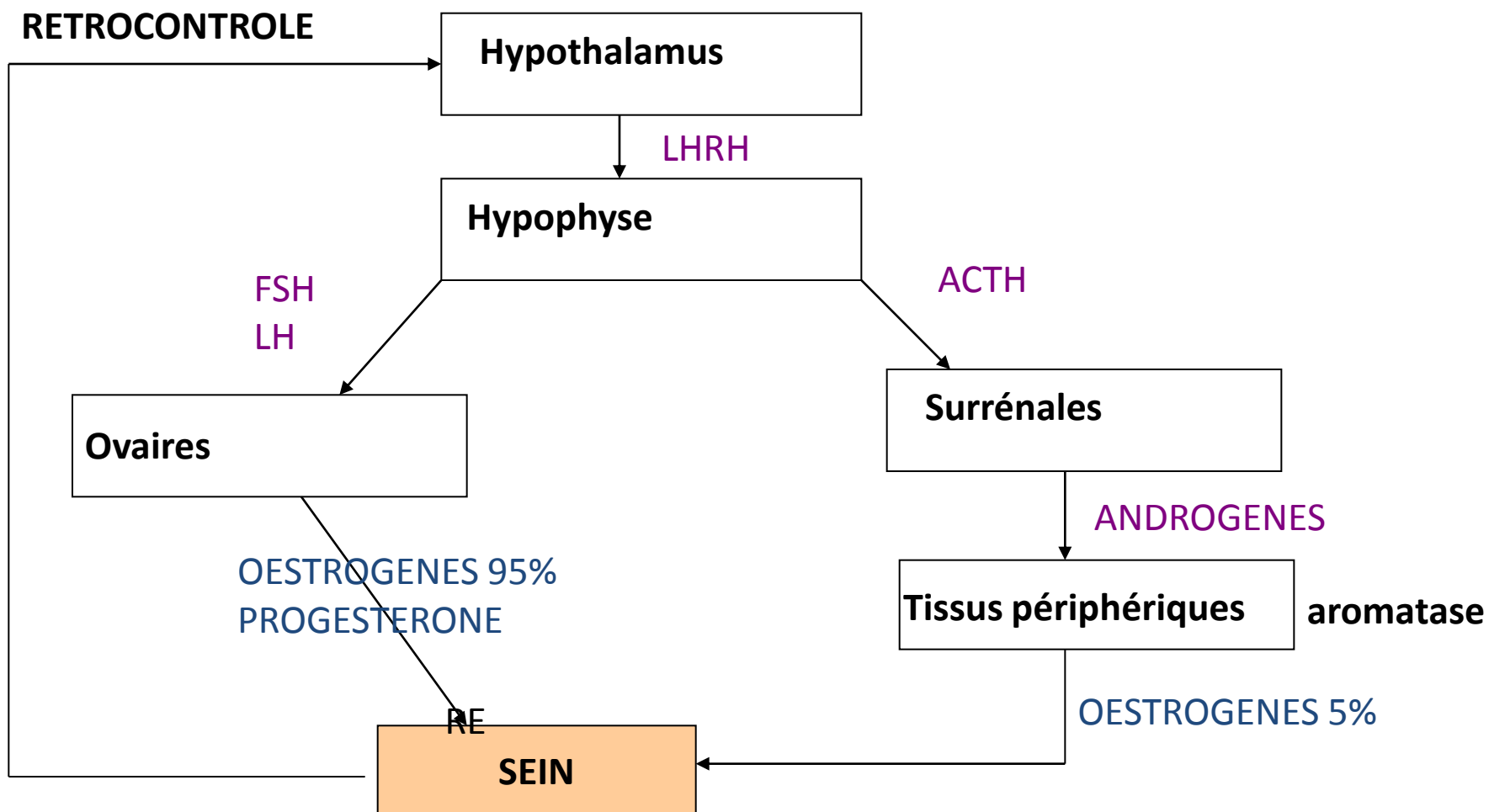
Il est **déconseillé** de prendre LYNPARZA® pendant la grossesse et l'allaitement. Utilisez une méthode contraceptive efficace.

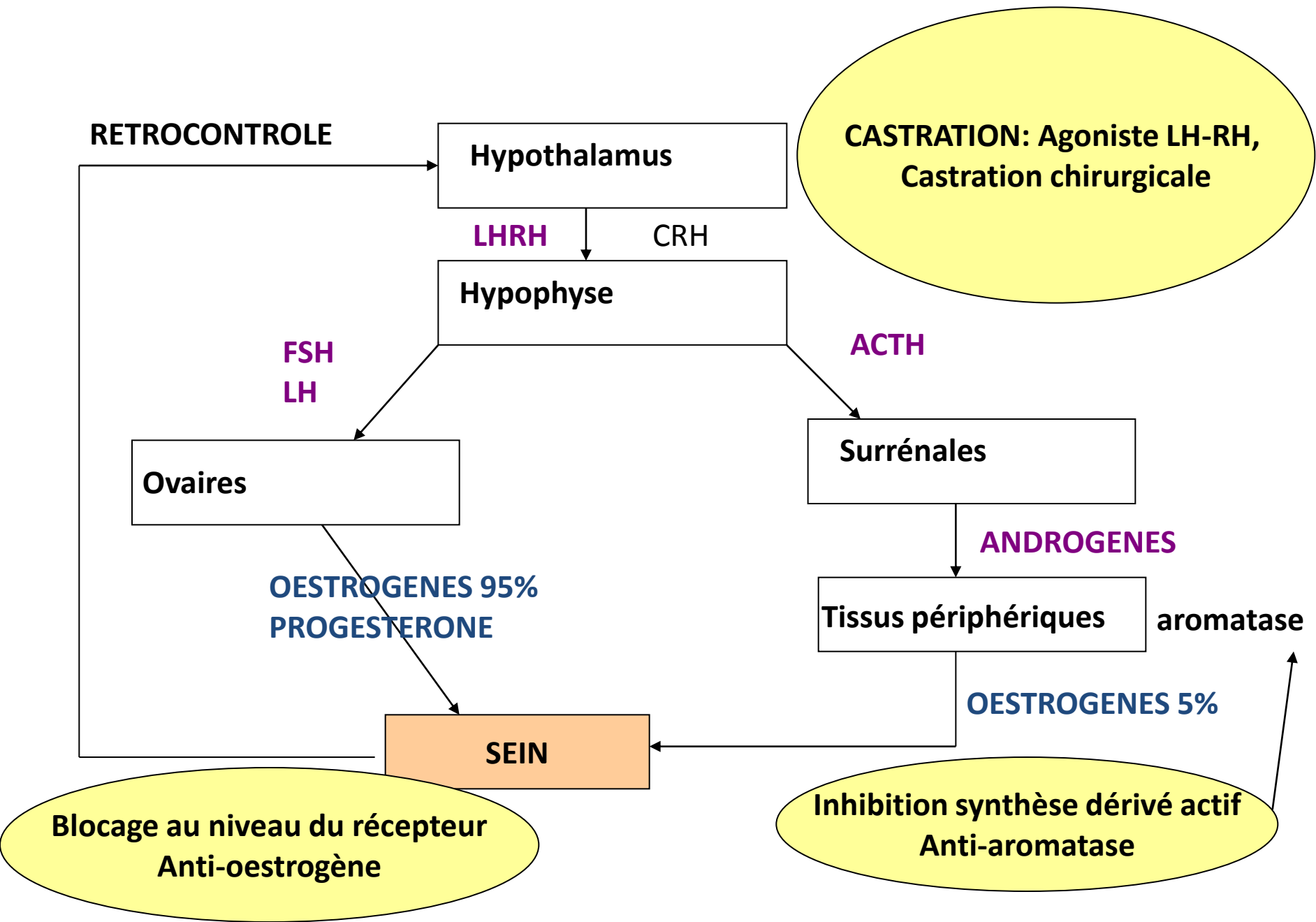
#### REMARQUES :

# HORMONOTHERAPIE

- Récepteurs hormonaux ++
  - Les hormones imprègnent l'ensemble de l'organisme mais ne se fixent et n'agissent que sur certaines catégories de cellules possédant les récepteurs hormonaux correspondants ( organes sexuels, hypophyse, hypothalamus, cerveau, os...)
  - Liaison de l'hormone et son récepteur:
    - => action sur la synthèse protéique par le biais de la transcription du DNA
    - => division de la cellule et croissance du tissu
  - Dans les cancers: hormones = facteurs de croissance

# HORMONOTHERAPIE sein





# Sein: HORMONOTHERAPIE

Sujet âgé:

- \* Blocage au niveau du récepteur: anti-œstrogène (compétition au niveau des récepteurs hormonaux avec les oestrogènes naturels)
  - TAMOXIFENE, NOLVADEX
  
- \* Inhibition conversion androgènes en oestrogènes au niveau des tissus périphériques (tissu adipeux, foie, muscles...)
  - ANTI-AROMATASES

# Effets secondaires

## *TAMOXIFÈNE*

*Nausées, Bouffées de chaleur, Problèmes vaginaux (démangeaisons, de la sécheresse et des pertes vaginales possibles).*

*Cancer de l'endomètre: faible risque de développement d'un cancer de l'endomètre*

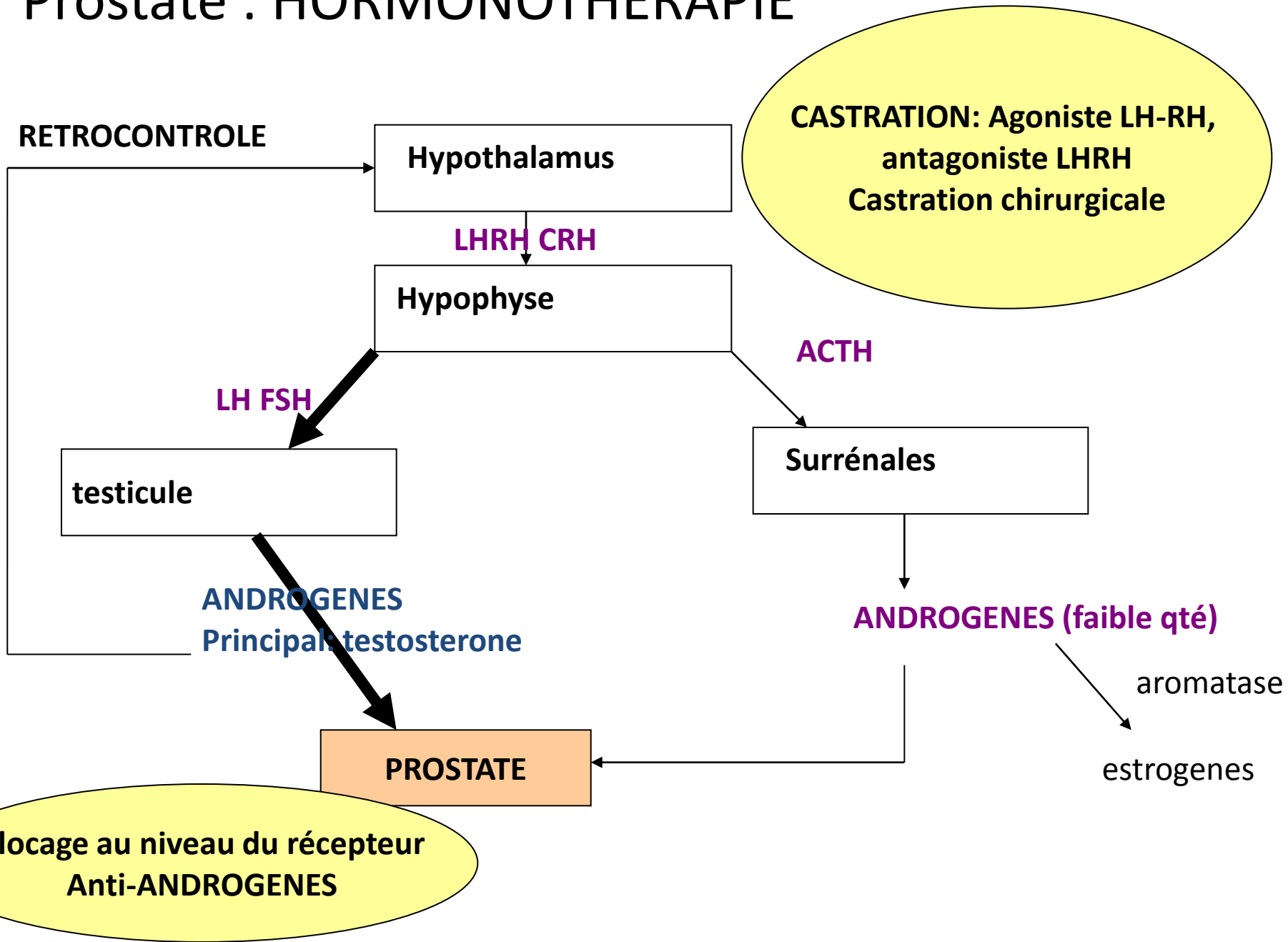
*Maladies thromboemboliques*

## *ANTIAROMATASES*

fatigue, des douleurs musculaires et articulaires, des bouffées de chaleur ou une accentuation de l'ostéoporose



# Prostate : HORMONOTHERAPIE



# RECEPTEUR DES ANDROGENES

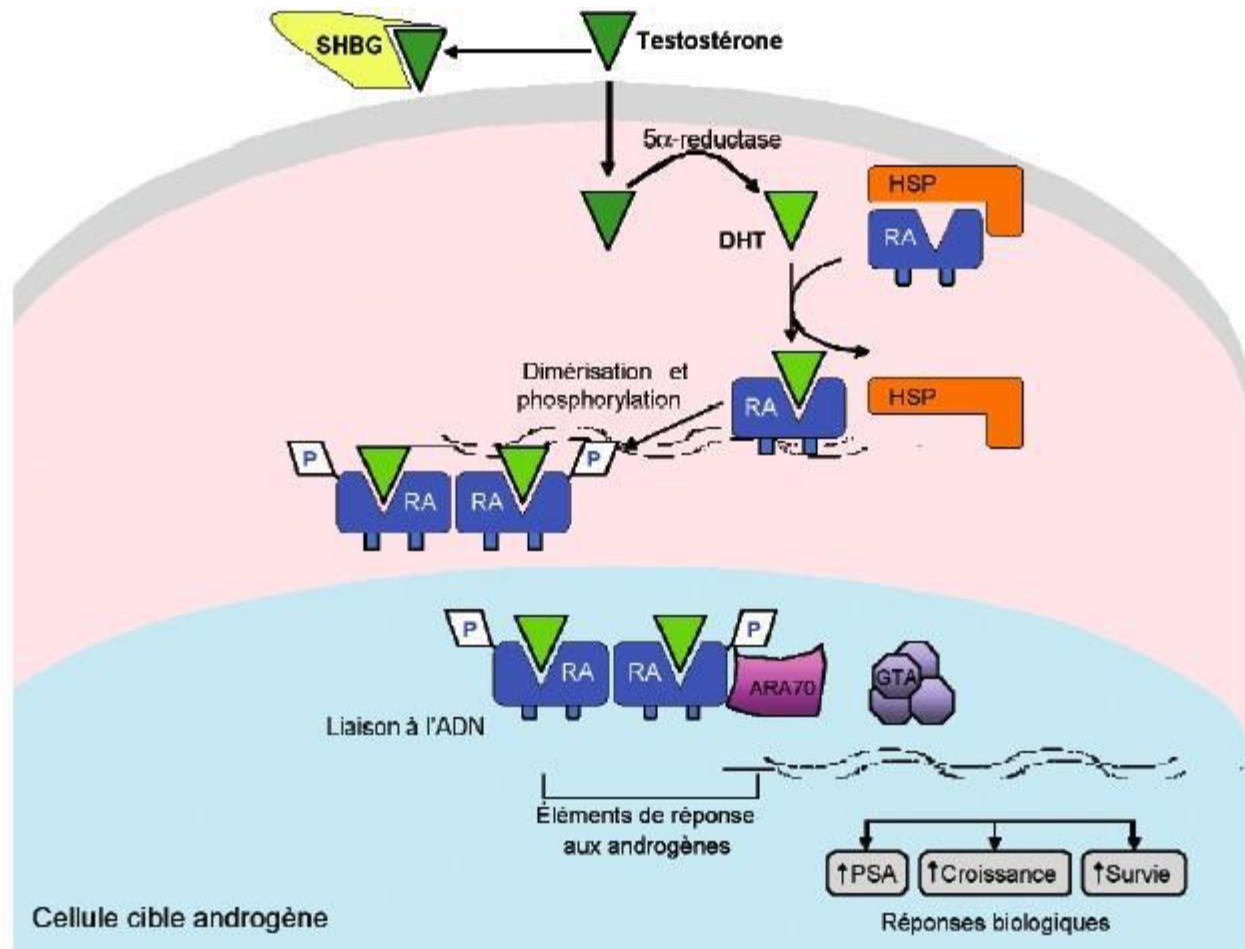
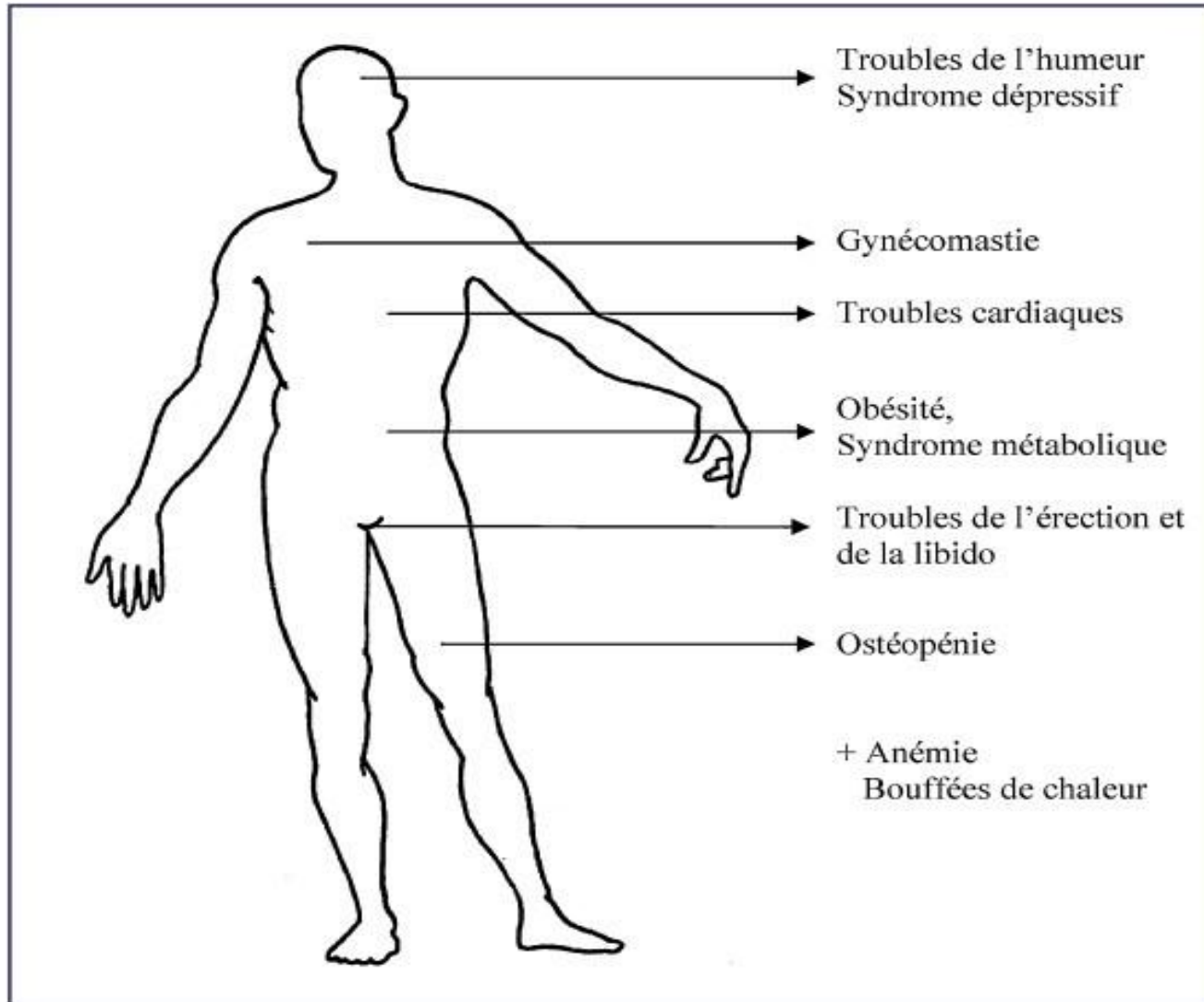


Figure 9 : Mécanismes moléculaires de l'interaction androgène-RA (Adapté de Feldman BT, Feldman D., Nature Cancer Reviews 2001) (HSP : Heat Shock Protein; RA : Récepteur des androgènes; SHBG : Steroid Hormones Binding Globulin; ARA70 : Androgen Receptor Associated Protein 70; GTA : G-Protein Activation Transcription)

# Traitements hormonaux prostate

- Castration chirurgicale
- Agoniste ou antagoniste LHRH
  - Agoniste => saturation de la voie de la LHRH => arrêt progressif de production de la testostérone.
    - effet rebond à l'induction du traitement entraînant une élévation brutale de la testostéronémie avant son effondrement : **effet« flare up » ( nécessite une co-prescription d'un anti-androgène pendant au moins 1 mois).**
    - Triptoréline (Décapeptyl®), acétate de leuproréline (Eligard®), leuproréline (Enantone®)
- Antiandrogènes
- Inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes( enzatulamide)
- Inhibiteur enzymatique spécifique de la synthèse des androgènes ( acetate d'abiraterone)

# Effets indésirables



- Si échappement hormonothérapie:
  - Penser à vérifier la compliance
  - Dosage testostéronémie

# CONCLUSION

- De nombreux traitements, différents mécanismes d'action
- Des nouveautés régulières
- Des effets secondaires!
- Des outils utiles =>
  - Lien par le site oncoBretagne: fiches OMEDIT VO, thecitox, fiches d'info sur les chimiothérapies IV oncomip , AFSOS
- Développement consultation pharmaceutique, programmes d'ETP
- Collaboration oncologue/ geriatre SA