Surveillance des effets secondaires des traitements anticancéreux

M. Espié

Centre des maladies du sein,
oncologie médicale, St Louis

Chimiothérapie

- But: détruire les cellules cancéreuses
- Utilisée lorsque le cancer est chimiosensible en situation:
  - Métastatique (réponse complète, réponse partielle, durée de la réponse…
  - Adjuvante à l’acte locorégional
  - En première intention (néoadjuvante) pour augmenter les chances de conservation d’un organe, pour traiter rapidement en cas d’évolutivité

Chimiothérapie

<u>Mécanismes d’action:</u>

- Empêcher la multiplication cellulaire en interagissant avec l’ADN pour en inhiber

  la réplication et/ou la synthèse protéique
- Perturber le métabolisme des acides nucléiques
- Agir au niveau du fuseau qui se forme au moment de la division cellulaire

Chimiothérapie

- L’agent anti-cancéreux peut être préférentiellement capté par les cellules cancéreuses
- Surtout, celles-ci ont une capacité de réparation moindre que les cellules normales
- Le rapport efficacité sur toxicité reste cependant bas
- Une dose donnée de médicaments ne peut tuer qu’une partie des cellules, un certain nombre échappe à cette destruction. Les cellules cancéreuses peuvent créer leur propres outils de défense contre la chimiothérapie

Chimiothérapie

- On associe souvent plusieurs agents anti-cancéreux avec des modes d’action différents pour contourner ces mécanismes de résistance
- Le choix des médicaments tient également compte des toxicités attendues
- Plus la masse tumorale est importante, plus le volume résiduel post-chimiothérapie est important, plus les chances de guérison sont faibles

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- En général réversibles s’observant dans les heures qui suivent et pouvant durer 4 à 8 semaines après l’administration du produit
- Elles sont fonction de la dose administrée, des modalités d’administration et de l’état de l’individu traité

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité hématologique par destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est réversible et généralement non cumulative. On peut observer une leucopénie, une thrombopénie et une anémie
- Immuno-suppression en règle modérée

Leuco neutropénie

- Elle dépend de l’agent administré ainsi que de sa dose
- La durée de la neutropénie oscille entre 7 et 21 jours
- Elle est la première manifestation de la myélosuppression
- L’incidence des accidents infectieux augmente significativement pour des neutropénies inférieures à 1000 PN, elle atteint 20% pour des valeurs à 500 PN et est quasi systématique en dessous de 100 PN
- Les accidents infectieux sont quasi-constants si la durée de la neutropénie est supérieure à 5-7 jours

Leuco neutropénie

- La mortalité infectieuse double par tranche de 7 jours de leucopénie stable
- En Oncologie les aplasies sont généralement de courtes durée à la différence de l'hématologie

➢ En cas de fièvre: demander une NFS plaquettes

➢ En cas d'aplasie et de fièvre (<500 PNn et > 38°3 ou ≥ 38 deux fois à 8h d'intervalle): antibiothérapie par voie IV à large spectre généralement en hospitalisation (risque choc septique)

Les grades OMS des neutropénies

- Grade 1 PNn entre 1900 et 1500
- Grade 2 PNn entre 1400 et 1000
- Grade 3 PNn entre 900 et 500
- Grade 4 PNn inférieur à 500
- Aplasie plus grave si PNn < 100

Symptômes

- En règle modeste en l’absence de polynucléaires
- Rechercher les signes infectieux par l’examen clinique
- Demander un ECBU, une coproculture en cas de diarrhée, des hémocultures au niveau du cathéter et en périphérie
- Faire pratiquer une radiographie pulmonaire

Prévention

- Facteurs de croissance hématopoiétiques pour réduire le risque infectieux et maintenir les posologies
- G-CSF (neupogen, granocyte, neulasta….)
- Leur emploi est justifié si le risque de neutropénie fébrile est supérieur à 20%
- En prévention primaire (âge, comorbidités, protocole intensif, radiothérapie antérieure)

Facteurs de croissance

- Neupogène 30 : Une injection sous-cutanée pendant quatre/cinq jours en débutant à J3-J4.
- Granocytes 34 : Mêmes modalités
- Tévagrastim 30 : mêmes modalités
- Neulasta 6 mg, une injection unique SC.

Prévention

- Prévention secondaire: si le patient a déjà présenté un épisode de neutropénie fébrile
- Effets indésirables: douleurs osseuses
- Antibiothérapie en prophylaxie? Parfois utilisée en hématologie (fluoroquinolones levofloxacine en continu pendant toute la durée de l’aplasie)

Leuco neutropénie

- Traiter vite et tôt
- Dans 60% des cas: pas de foyer, pas de signe, pas de germe
- Dans 10% des cas: un foyer mais pas de germe
- Dans 30% des cas: mise en évidence d’un germe avec ou sans foyer

Hospitalisation systématique si

- Âge > 60 ans
- Neutropénie sévère < 100 et susceptible de durer plus de 7 jours
- Anomalies hépatiques (transaminases élevées)
- Insuffisance rénale
- Mucite associée
- Et évidemment si choc septique, troubles de la conscience, foyer clinique, cellulite, lésions cutanées
- Vigilance si la maladie n’est pas contrôlée

Traitement ambulatoire?

- En l’absence des signes précédents et
- Patient d’accord
- Bon environnement à domicile
- Contacts téléphoniques réguliers
- Possibilité d’hospitalisation proche (< 1 heure)
- Possibilité de prendre des antibiotiques per os
- Pas de nausées ni de vomissements
- Contact avec le médecin traitant ++

Traitement ambulatoire?

- Pas d’infection du cathéter
- Pas de douleurs abdominales
- Température inférieure à 39°
- Radiographie pulmonaire normale
- Pas d’infections antérieures graves

Antibiothérapie orale

- Amoxicilline + clavulinate (augmentin) : 500 mg toutes les huit heures et
- Ciprofloxacine (ciflox) : 750 mg toutes les huit heures
- Clindamycine en cas d’allergie à la pénicilline

Si hospitalisation nécessaire

- Antibiothérapie IV pendant 48 heures (augmentin ciflox) et sortie sous antibiothérapie orale si:
- Apyrexie à 48 heures, hémocultures négatives, pas de foyer majeur, sortie d’aplasie proche, contacts téléphoniques possibles
- Contacts +++ avec le médecin traitant

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité gastro-intestinale:
  - Nausées et vomissements
  - Mucites
  - Troubles du transit

Nausées et vomissements

- L’une des toxicités les plus pénibles pour les malades
- Double mécanisme
  - Central par stimulation d’un centre des vomissements situé dans l’area postrema
  - Périphérique par libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines

Nausées et vomissements

- Aigus: dans les 24 heures suivant l’administration des produits
- Retardés: plus de 24 heures après
- Anticipés de type reflexe conditionné qui apparaissent avant l’administration des produits
- Les agents les plus émétisants sont: le ciplatinum, la dacarbazine, les anthracyclines, le cyclophosphamide, la cytarabine, l’altrétamine

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	**Risque de NVCI entre 10 et 30 %**	**Risque de NVCI entre 31 et 90 %**	**Risque de NVCI > 90 %**
Alemtuzumab	Bexarotène	Aldesleukine > 12-15 MU[b]/m[2a]	Altrétamine
Interféron alpha	Capécitabine	Azacitidine	Carmustine > 250 mg/m[2a]
L-asparaginase	Cytarabine 100-200 mg/m[2a]	Bendamustine	Cisplatine > 50 mg/m[2a]
Bévacizumab	Docétaxel	Busulfan > 4 mg/j	Cyclophosphamide > 1,5 g/m[2a]
Bléomycine	Doxorubicine liposomale	Carboplatine	Dacarbazine
Bortézomib	Étoposide i.v.	Carmustine < 250 mg/m[2a]	Méchloréthamine
Busulfan	Fludarabine *per os*	Cisplatine < 50 mg/m[2a]	Procarbazine
Cétuximab	5-fluorouracile	Cyclophosphamide < 1,5 g/m[2a]	Streptozocine
Chlorambucil	Gemcitabine	Cyclophosphamide *per os*	
Cladribine	Ixabépilone	Cytarabine > 1 g/m[2a]	
Dasatinib	Méthotrexate 50-250 mg/m[2a]	Dactinomycine	
Décitabine	Mitomycine C	Daunorubicine	
Denileukin diftitox	Mitoxantrone	Doxorubicine	
Erlotinib	Nilotinib	Épirubicine	
Fludarabine i.v.	Paclitaxel	Étoposide *per os*	
Gefitinib	Pemétrexed	Idarubicine i.v. et *per os*	
Gemtuzumab ozogamycine	Topotécan i.v. et *per os*	Ifosfamide	
Hydroxyurée	Vorinostat	Irinotécan	
Lapatinib		Imatinib	
Lénalidomide		Lomustine	
Melphalan *per os*		Melphalan i.v. > 50 mg/m[2a]	
Méthotrexate < 50 mg/m[2a]		Méthotrexate 250-1 000 mg/m[2a]	
Nélarabine		Oxaliplatine > 75 mg/m[2a]	
Panitumumab		Témozolomide	
Pentostatine		Trioxyde d'arsenic	
Rituximab		Vinorelbine *per os*	
Sorafenib			
Sunitinib			
Temsirolimus			
Thalidomide			
Thioguanine			
Trastuzumab			
Vinblastine			
Vincristine			
Vinorelbine i.v.			

Nausées et vomissements

- Facteurs de risque:
  - Individuels: femme, moins de 55 ans, anxiété, antécédents de mal des transports de nausées gravidiques (effet protecteur de l’intoxication alcoolique)
  - L’effet dépend de la dose et des modalités d’administration, il est majoré par les associations

Médicaments antiémétiques

- Anti D2 (antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2) (benzamides , phénothiazines et butyrophénones) premiers médicaments utilisés, index thérapeutique faible, effets indésirables au niveau du SNC (métoclopramide, halopéridol, chlorpromazine): traitements de secours chez des patients présentant des nausées ou des vomissements malgré une prophylaxie anti émétique optimale
- Intérêt de l’alizapride (plitican) pas de toxicité neurologique centrale ou du dompéridone (motilium)

Médicaments anti-émétiques

- Anti 5-HT3: antagonistes de la sérotonine (ondansétron/Zophren, granisétron/Kytril, tropisétron/Navoban)
- Efficacité élevée
- Effets secondaires: céphalées, constipation, élévation modérée des transaminases

Médicaments anti émétiques

- Corticoïdes : ils potentialisent l’effet des autres anti-émétiques et ont une action dans les vomissements retardés
- Anti NK1 antagonistes des récepteurs au neurokinines de type 1 (récepteurs centraux) surtout impliqués dans les vomissements retardés: Aprépitant/Emend
- L’association aprépitant + sétron + corticoïdes améliore le contrôle global pour les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes à la phase aigue et retardée
- Utilité des benzodiazépines pour les vomissements anticipés

Nausées vomissements

- Chimiothérapie hautement émétisante: Avant la chimiothérapie: administration d'un anti HT3 + corticoïdes + aprépitant (125 mg) puis après: corticoïdes de J2 à J4 et aprépitant (80 mg) à J2 et J3
- Chimiothérapie moyennement émétisante: Avant la chimiothérapie: administration d'un anti HT3 + corticoïdes + aprépitant puis après: aprépitant J2 J3

Nausées vomissements

- Chimiothérapie faiblement émétisante: avant la chimiothérapie: corticoïde seul, phase retardée rien
- Chimiothérapie très faiblement émétisante: rien
- Pour les chimiothérapies en continu sur plusieurs semaines traitement par anti D2 ou par sétron
- Traitements à adapter en fonction des réactions des patients….

Médicament	Dose		En cas de nausées et vomissements
	Avant la chimiothérapie (j1)	Après la chimiothérapie	
Chimiothérapie hautement émétisante			**Ajouter à la prochaine cure**
Aprépitant (voie orale-Emend®, MSD) Fosaprépitant (voie i.v.-IVEmend®, MSD)	Voie orale : 125 mg, 1 heure avant Voie i.v. : 115 mg, 30 minutes avant	Voie orale uniquement : 80 mg le matin de j2 et j3	Soit une benzodiazépine la veille au soir de j1, le matin et le soir de j1 à j4. Soit un anti-D2 en perfusion continue pendant la chimiothérapie
Granisétron (Kytril®, Roche ou génériques)	Voie i.v. : 3 mg, 30 minutes avant Voie orale : 2 mg, 1 heure avant		
Ondansétron (Zophren®, GSK ou génériques)	Voie i.v. : 8 à 16 mg, 30 minutes avant Voie orale : 16 mg, 1 heure avant		
Dexaméthasone	Voie i.v. : 12 mg, 30 minutes avant Voie orale : 12 mg, 1 heure avant	Voie i.v. : 8 mg de j2 à j4 Voie orale : 8 mg de j2 à j4	
Chimiothérapie moyennement émétisante			
Aprepitant (voie orale-Emend®, MSD) fosaprépitant (voie i.v.-IVEmend®, MSD)	Voie orale : 125 mg, 1 heure avant Voie i.v. : 115 mg, 30 minutes avant	Voie orale uniquement : 80 mg le matin de j2 et j3	
Granisétron (Kytril®, Roche ou génériques)	Voie i.v. : 3 mg, 30 minutes avant Voie orale : 2 mg, 1 heure avant		
Ondansétron (Zophren®, GSK ou génériques)	Voie i.v. : 8 à 16 mg, 30 minutes avant Voie orale : 8 mg, 1 heure avant et 12 heures après		
Dexaméthasone	Voie i.v. : 12 mg, 30 minutes avant Voie orale : 12 mg, 1 heure avant		Voie i.v. : 8 mg à j2 et j3 Voie orale : 8 mg à j2 et j3
Chimiothérapie faiblement émétisante			
Dexaméthasone	Voie i.v. : 12 mg, 30 minutes avant Voie orale : 12 mg, 1 heure avant		Soit un anti-5-HT3, soit un anti-D2

Traitements complémentaires

- Acupuncture
- Sophrologie
- Soutien psychologique

Mucite

- Destruction de l’épithélium buccal, élimination salivaire de certains produits (étoposide, 5 Fluorouracile, méthotrexate, anthracyclines)
- En cas de neutropénie foyers infectieux bactériens, mycoses buccales, réactivation de l’herpes
- Hygiène buccale +++, soins dentaires
- Bains de bouche au bicarbonate

Grade 0

Alimentation (Al) solide,
pas de douleur
(muqueuse normale)

Grade 1

Al normale, douleur modérée,
énanthème

Grade 2

Al solide encore possible, douleur,
énanthème, ulcérations non confluentes

Grade 3

Al liquide, douleur, énanthème
diffus, ulcérations confluentes

Grade 4

Aphagie, Al parentérale ou entérale / sonde,
douleur sévère, ulcérations confluentes

Prise en charge de la mucite

- Bicarbonate de sodium à 14/1000: bains de bouche 8 à 10 fois par jour
- En cas de douleur, possibilité d’utiliser des gels à la xylocaïne
- Traiter les candidoses, fugizone buvable, loramyc…triflucan
- Traiter l’herpès: Zelitrex 500 cp x 2 3 à 5 jours

Diarrhée

- Diarrhée observée dans 5 à 15% des traitements anti-cancéreux (par stimulation du péristaltisme: cisplatine, dacarbazine) ou par atteinte muqueuse (fluorouracile, capecitabine, méthotrexate, cytarabine) colite à clostridium associée au docetaxel
- Signes de gravité: nombre de diarrhées par 24h, fièvre, vertiges, douleurs abdominales, nausées vomissements, sang dans les selles glaires
- Prévenir la déshydratation
- Règles diététiques (éviter fruits légumes, produits lactés, matières grasses, fibres, épices, café, alcool)
- Lopéramide (imodium)

Constipation

- Plus rares
- Liées à la neurotoxicité des alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinorelbine, vindésine, vinblastine) et à un moindre degré des taxanes
- Toxicité liée à la dose , à la répétition des injections et à l’âge
- Risque: occlusion aigue avec distension aérienne diffuse du colon et du grêle: aspiration digestive
- Utiliser les laxatifs (forlax)
- Risque majoré par les opiacés, les sétrons

Toxicité rénale

- Néphrotoxicité du cisplatinum, responsable d'une tubulopathie distale avec fuite du magnésium, toxicité cumulative en partie irréversible (hyperdiurèse forcée)
- Néphrotoxicité du méthotrexate précipitation tubulaire du produit et de ses métabolites, à dose intermédiaire et forte: hyperdiurèse alcaline (ph>8)

➢ Surveillance ionogramme sanguin, urée créatinine

- Toxicité au niveau de l'urothélium de l'acroléine (cyclophosphamide, ifosfamide): hyperdiurèse et administration de mesna pour les fortes doses

Toxicité cutanée/phanères

- Alopécie:
  - Chute des cheveux et des poils plus ou moins diffuse, toxicité directe sur le bulbe pilaire en cours de renouvellement
  - Début 15-20 jours après la perfusion
  - Casque réfrigérant, vasoconstriction
  - Anthracyclines, taxanes, cyclophosphamide…
  - Dose dépendant, majorée par les polychimiothérapies
  - Prothèse capillaire

Toxicité cutanée/phanères

- Toxicité unguéale:
  - Stries noires
  - Douleur au niveau des ongles
  - Fragilité onycholyse avec perte partielle ou totale de l’ongle, photo onycholyse, paronychies (perionyxis)
  - hyperpigmentation
  - Moufles réfrigérants, vernis au silicium, vernis foncés
  - Port de gants pour les travaux ménagers

Toxicité cutanée/phanères

Syndrome mains pieds: érythème palmo-plantaire, sécheresse cutanée, desquamation, Crevasses douloureuses (capecitabine, inhibiteurs de tyrosine kinase…) Hydratation+++ crèmes émollientes

Toxicités cutanées

- Photosensibilisations:
  - Coup de soleil, rougeur au niveau du visage et des zones découvertes, réactions parfois violentes pour des expositions minimes (5 Fluorouracile, taxanes…)
  - Protection solaire+++
- Sécheresse cutanée ++ (xérose) crème émolliente (anti EGFR, inhibiteurs de tyrosine kinase)
- Réactions acnéiformes (anti EGFR) cyclines, dermocorticoïdes, crème émolliente

Toxicité cardiaque

- Aigue: rare (cyclophosphamide, 5 FU à forte dose: nécrose myocardique aigue <0,1%) troubles du rythme: anthracyclines, paclitaxel
- Cumulative: dose maximale:
  - 550 mg/m2 pour la doxorubicine
  - 600 mg/m2 pour la daunorubicine
  - 1000 mg/m2 pour la farmorubicine
- Pas de facteurs prédictifs, ECG et FEVG avant la première administration et en surveillance

Toxicité aigue hépatique

- Cytolyse modérée et transitoire chez 10% des malades traités
- (methotrexate, 5 FU, cytarabine, irinotecan, ralitrexed, gemcitabine…)
- 18 à 25% d’insuffisance hépatocellulaire avec l’asparaginase (hypoalbuminémie, hypofibrinémie, baisse des facteurs de la coagulation)

Neurotoxicité aigue

- Périphérique:
  - Alcaloides de la pervenche (vincristine, vindésine, vinblastine, vinorelbine)
  - Taxanes
  - Platines
  - ➢ Troubles de la sensibilité superficielle, paresthésies, hyporéflexie ostéotendineuse, diminution de la force musculaire distale, constipation
  - (Cisplatine: neurotoxicité cumulative irréversible cochléaire et périphérique)

Neurotoxicité aigue

- Centrale:
  - Crises convulsives: alcaloïdes de la pervenche
  - Syndrome de sécrétion inappropriée de l’ADH: cyclophosphamide à forte dose, vincristine
  - Syndromes confusionnels: procarbazine
  - Syndromes cérébelleux: 5 FU, holoxan, thiotepa

Réactions allergiques

- Asparaginase (choc anaphylactique)
- méthotrexate: pneumopathie interstitielle
- Anthracyclines: urticaire
- Taxanes (paclitaxel) prémédication avec corticoïdes et antihistaminiques
- Hypotension ….

Toxicités chroniques

- Myélotoxicité: risque leucémogène
- Toxicité cardiaque: insuffisance cardiaque
- Toxicité hépatique: hépatite chronique, cirrhose
- Toxicité pulmonaire: fibrose
- Neurotoxicité centrale et périphérique
- Fertilité, fonctions gonadiques

Exemples par molécule

Anthracyclines : farmorucicine
doxorubicine

Toxicité cardiaque chronique (doses seuils toxiques)
Toxicité aigüe digestive haute
hémato
locale (extravasation)
alopécie

Taxanes:

toxicité hématologique

+ <u>docétaxel</u> : oedèmes

toxicité cutanée

toxicité unguéale

alopécie ++

+ <u>paclitaxel</u> : réactions allergiques

neuropathie périphérique

alopécie

Cisplatine:

toxicité rénale

neuropathie périphérique

hypoacousie

Capécitabine

toxicité syndrome mains – pieds

diarrhée

Hormonothérapie anticancéreuse

Généralités

- Certains cancers sont hormono-dépendants: leur croissance est facilitée par les hormones et en particulier les estrogènes ou les androgènes qui agissent comme des facteurs de croissance ou qui interfèrent avec d’autres facteurs de croissance impliqués dans la prolifération tumorale
- Le but des traitements hormonaux sera d’empêcher l’action ou la production de ces hormones
- Il y a essentiellement deux cancers hormono dépendants: le cancer du sein et le cancer de la prostate

Hormonothérapie du cancer du sein

- Bloquer la synthèse des estrogènes:
  - Ovariectomie , irradiation ovarienne
  - Analogues LH-RH
  - Inhibiteurs de l’aromatase
- Empêcher l’action des estrogènes:
  - Molécules qui vont se fixer au niveau des tissus sur les récepteurs des estrogènes (tamoxifène, SERM, inhibiteurs purs…)

Hormonothérapie

- Tamoxifène et apparentés: vont se fixer sur les récepteurs hormonaux et empêcher ainsi l’action des estrogènes
- 20 mg/j per os pendant 5 ans
- Effets indésirables:
  - Fréquents: BVM, leucorrhées, tendance dépressive
  - Rares: accidents thrombo-emboliques, cancer de l’endomètre, hépatite, troubles occulaires

Hormonothérapie

- Analogues LH-RH, ovariectomie, irradiation ovarienne
- Empêcher la production des estrogènes, de manière définitive en cas de castration ou d'irradiation de manière éventuellement réversible par les analogues LH-RH
- Les analogues LH-RH rompent le caractère pulsatile de la sécrétion de LHRH provoquant un effondrement de leur sécrétion puis des estrogènes
- Effets indésirables: ménopause brutale et ses symptômes (BVM, arthralgies, diminution de la libido… ostéoporose…)

Hormonothérapie

- Inhibiteurs de l’aromatase: empêcher la conversion périphérique des androgènes en estrogènes chez les femmes ménopausées
- Anastrozole, Letrozole, Exemestane
- Administration per os à priori sur une durée de 5 ans ou en relais du tamoxifène
- Effets indésirables: myalgies, athralgies, BVM, fatigue, sécheresse vaginale ostéoporose, diarrhée…

Hormonothérapie

- Progestatifs à forte dose
- Ils agissent en inhibant la synthèse des hormones gonadotropes au niveau hypophysaire mais aussi en bloquant les récepteurs de la progestérone
- Ils sont moins utilisés en raison de leurs effets secondaires: accidents thrombo-emboliques, prise de poids, rétention hydrosodée, HTA…

Hormonothérapie du cancer de la prostate

- Le but est de bloquer l’action des androgènes soit en diminuant le taux d’androgènes circulants soit en agissant directement sur les organes cibles
- Le principal androgène circulant est la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig des testicules. Cette sécrétion dépend de la sécrétion hypophysaire de LH elle même dépendante de la sécrétion pulsatile hypothalamique de LHRH
- 10% des androgènes circulants sont également sécrétés par le cortex surrénalien

Bloquer les androgènes circulants

- Castration chirurgicale ou pulpectomie: elle fait chuter les taux de testostérone de 90%, effets indésirables: BVM, impuissance, asthénie, gynécomastie
- Analogues LHRH : l’administration d’analogues LHRH rompt le caractère pulsatile et entraîne une chute de la LH et de la testostérone, l’efficacité et les effets indésirables sont identiques à ceux de la castration chirurgicale
- Effet « flare-up » en début de traitement nécessitant d’y adjoindre un anti-androgène pendant le premier mois

Bloquer les androgènes circulants

- Les principaux produits sont: la leuproréline (énantone), la triptoréline (décapeptyl) et la goséréline (zoladex)

- Le freinage surrénalien: on peut utiliser les inhibiteurs de l’aromatase, l’efficacité est médiocre
- Les estrogènes à forte dose ils freinent la sécrétion de LH et donc la production de testostérone en raison de leur toxicité cardiovasculaire ils ne sont plus utilisés en première intention

Les anti-androgènes

- Ils agissent au niveau des cellules cibles:
  - L’acétate de cyprotérone (androcur) c’est un antiandrogène stéroïdien qui agit en compétition avec la testostérone au niveau de ses récepteurs
  - Le flutamide (eulexine) est un anti-androgène non stéroïdien qui agit également en compétition
  - Le nilutamide (anandron)
  - Le bicatulamide (casodex)

Effets indésirables de la castration

- bouffées de chaleur,
- impuissance,
- changements de l’apparence du corps (augmentation de la masse graisseuse et diminution de la masse musculaire),
- diminution de la densité osseuse (ostéoporose) et augmentation du risque de fracture,
- diminution du désir sexuel.

Effets indésirables des analogues LHRH

- réaction de stimulation tumorale (aggravation passagère des symptômes) dont : douleurs osseuses ; troubles des mictions : besoin pressant d'uriner (mictions urgentes), incapacité d'uriner, besoin fréquent d'uriner (mictions fréquentes)
- bouffées de chaleur ; transpiration
- gonflement ou sensibilité de la poitrine
- diminution du désir sexuel, impuissance

Effets indésirables des analogues LHRH

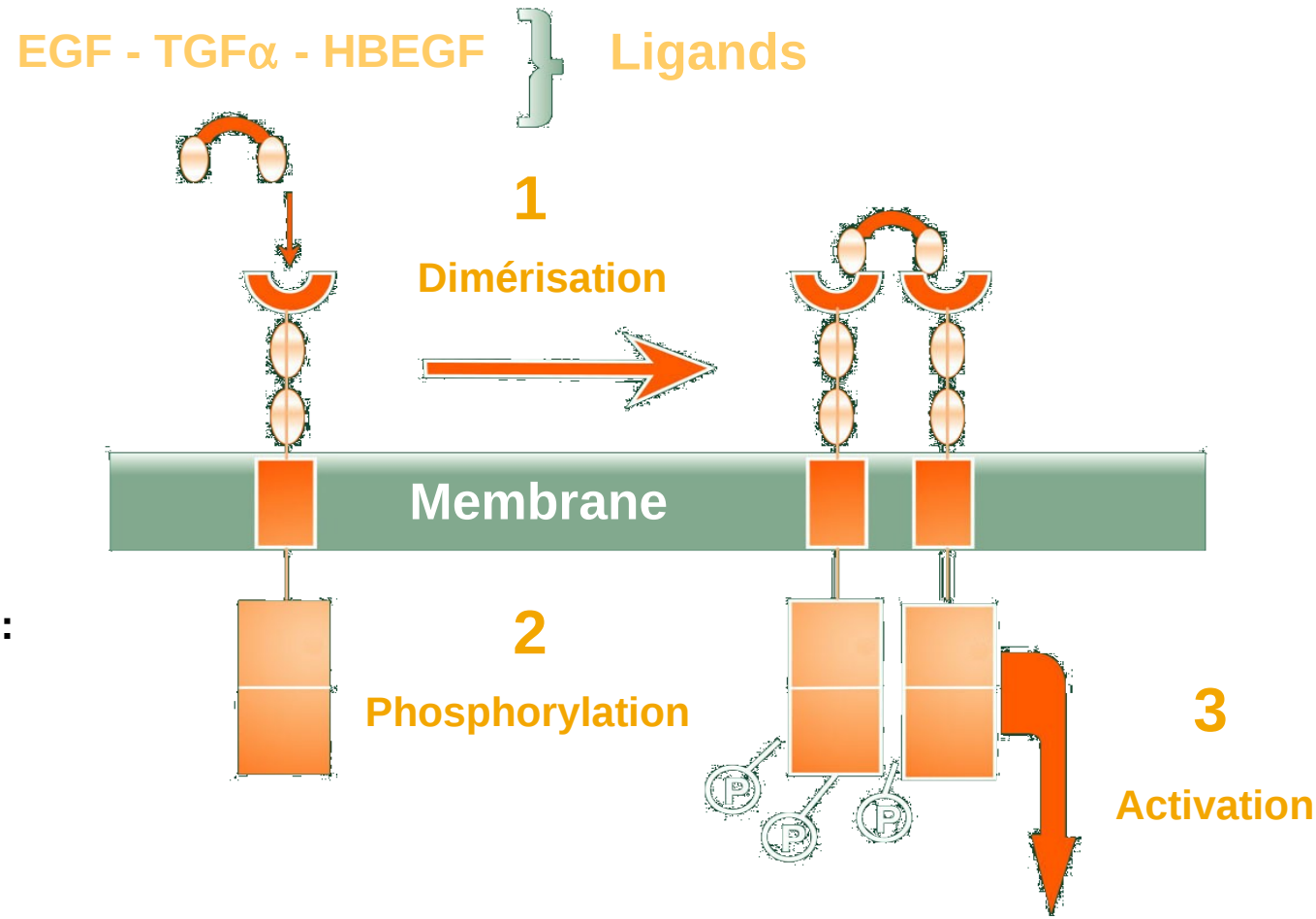
- troubles intestinaux (diarrhée, constipation)
- étourdissements
- maux de tête
- perte d’appétit
- vision trouble
- fatigue
- prise de poids
- phlébite – plutôt rare
- douleur ou rougeur au point d’injection

Thérapies ciblées

= développement de molécules ciblant les anomalies moléculaires impliquées dans la cancérogenèse

- facteurs de croissance & récepteurs
- cycle cellulaire
- apoptose
- invasion / angiogenèse

Récepteurs famille EGFR

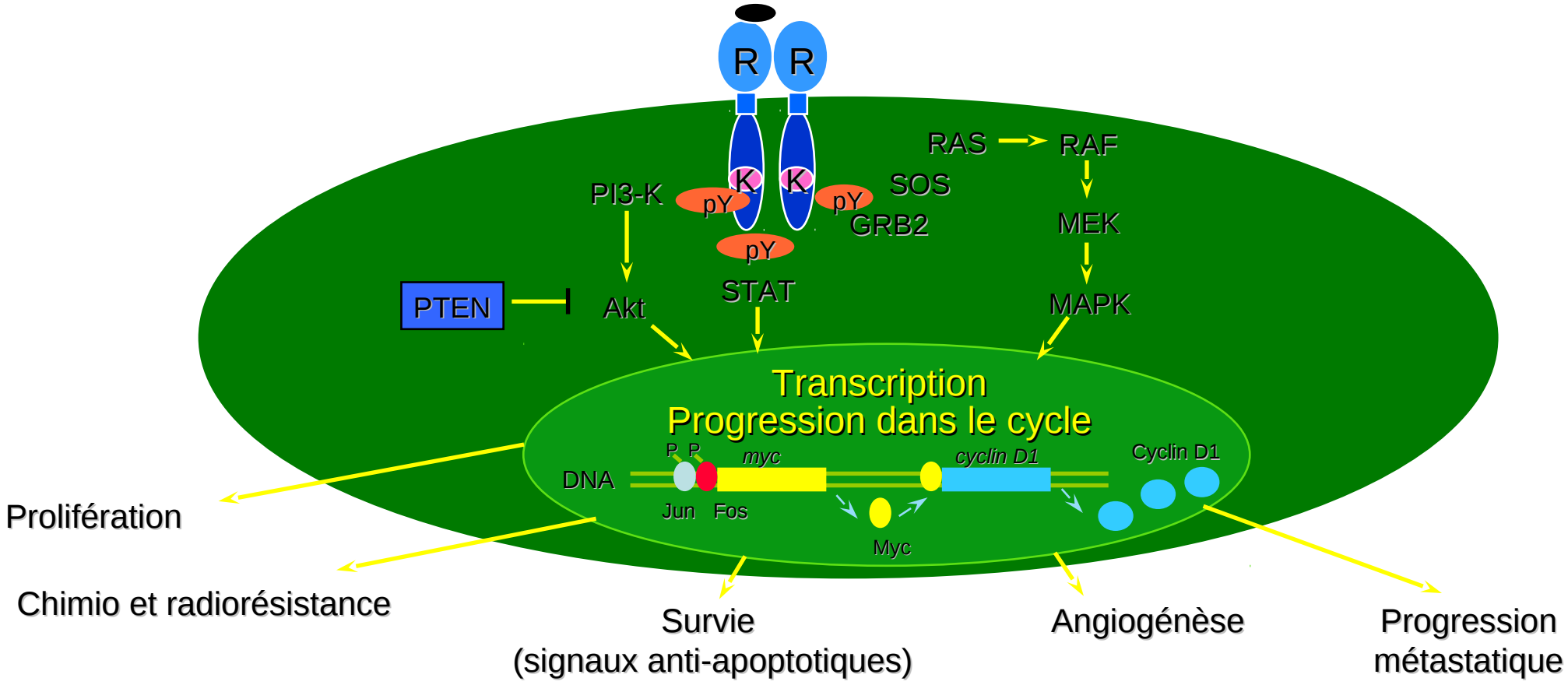


Portion extramembranaire

Portion membranaire

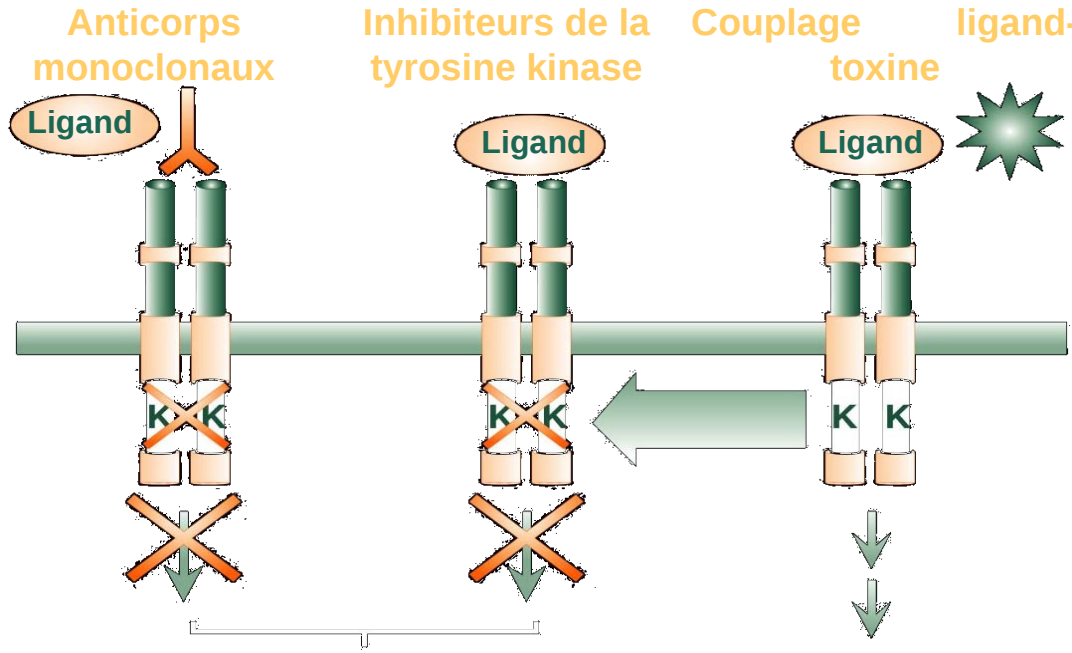
Portion cytoplasmique : zone activité catalytique

Activation d'EGFR : un signal clé



d'après Baselga J. *Signal*. 2000;1:12-21. 1. Raymond E et al. *Drugs*. 2000;60(suppl 1):15-23. 2. Woodburn JR. *Pharmacol Ther*. 1999;82:241-250. 3. Wells A. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:637-643. 4. Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*. 2000;100:57-70. 5. Balaban N et al. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1314:147-156. 6. Akimoto T et al. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2884-2890.

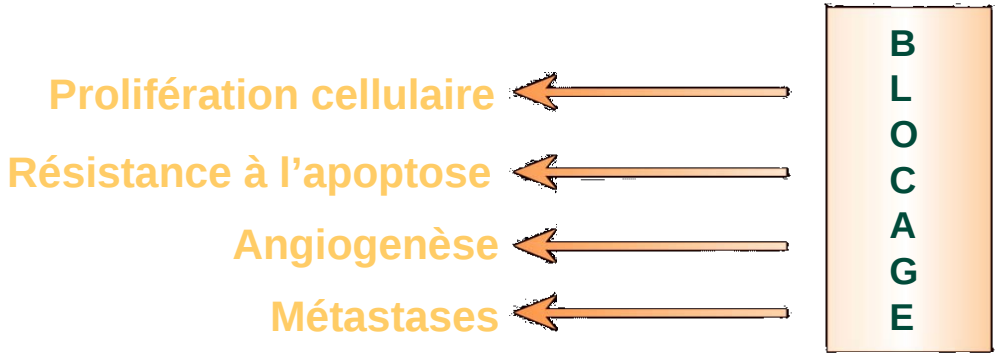
Stratégies anti-EGFR



+ stratégie anti-sens

Blocage des voies de transduction

Mort cellulaire



Trastuzumab (Herceptin®)

Généralités

- Anticorps humanisé anti HER2
- Cancer du sein surexprimant HER2 (+++ en IHC)
  - Adjuvant: monothérapie après CT
  - 1ère ligne métastatique en combinaison avec les Taxanes

Trastuzumab (Herceptin®)

Utilisation pratique

- Perfusion IV
  - Dose: 4 mg/kg puis 2 mg/kg hebdomadaire ou 8 mg/kg puis 6 mg/kg toutes les trois semaines
  - Durée: 90 minutes la première fois, 30 minutes les fois suivantes en l'absence de complications
- Surveillance
  - FC, TA, θ, respiratoire et cutanée
  - 6 heures la première fois, 2 heures les fois suivantes

Trastuzumab (Herceptin®)

Toxicités immédiates
1ère perfusion

- Syndrome de libération de cytokines
  - Frissons, fièvre, hypotension
  - Rash cutané
  - Bronchospasme, dyspnée
- Nausées, vomissements, diarrhées

Trastuzumab (Herceptin®)

Toxicités immédiates
Prise en charge

- Ralentissement ou arrêt de la perfusion
- Traitement symptomatique
  - Antihistaminiques (Polaramine®)
  - Corticoïdes (Solumedrol®)
  - Paracétamol
  - Si réaction sévère: Adrénaline sc 0,25 à 1 mg SC

Trastuzumab (Herceptin®)

Toxicités Retardées

- Arthralgies, myalgies
- Leucopénie modérée
- Insuffisance cardiaque (+++)
  - FEVG avant traitement, puis surveillance tous les 3 mois
  - Association aux anthracyclines « contre indiquée »

Her2 et coeur

- ***ErbB2 est aussi exprimée au niveau du myocarde***
- Les récepteurs HER2 jouent un rôle de protection cellulaire
- Inhibition de l’apoptose en réponse au stress
- Favorise la survie de la cellule myocardique
- La toxicité ne survient pas chez tout le monde car les récepteurs HER2 sont en nombre variable au niveau du myocarde

1. Trastuzumab: toxicité cardiaque

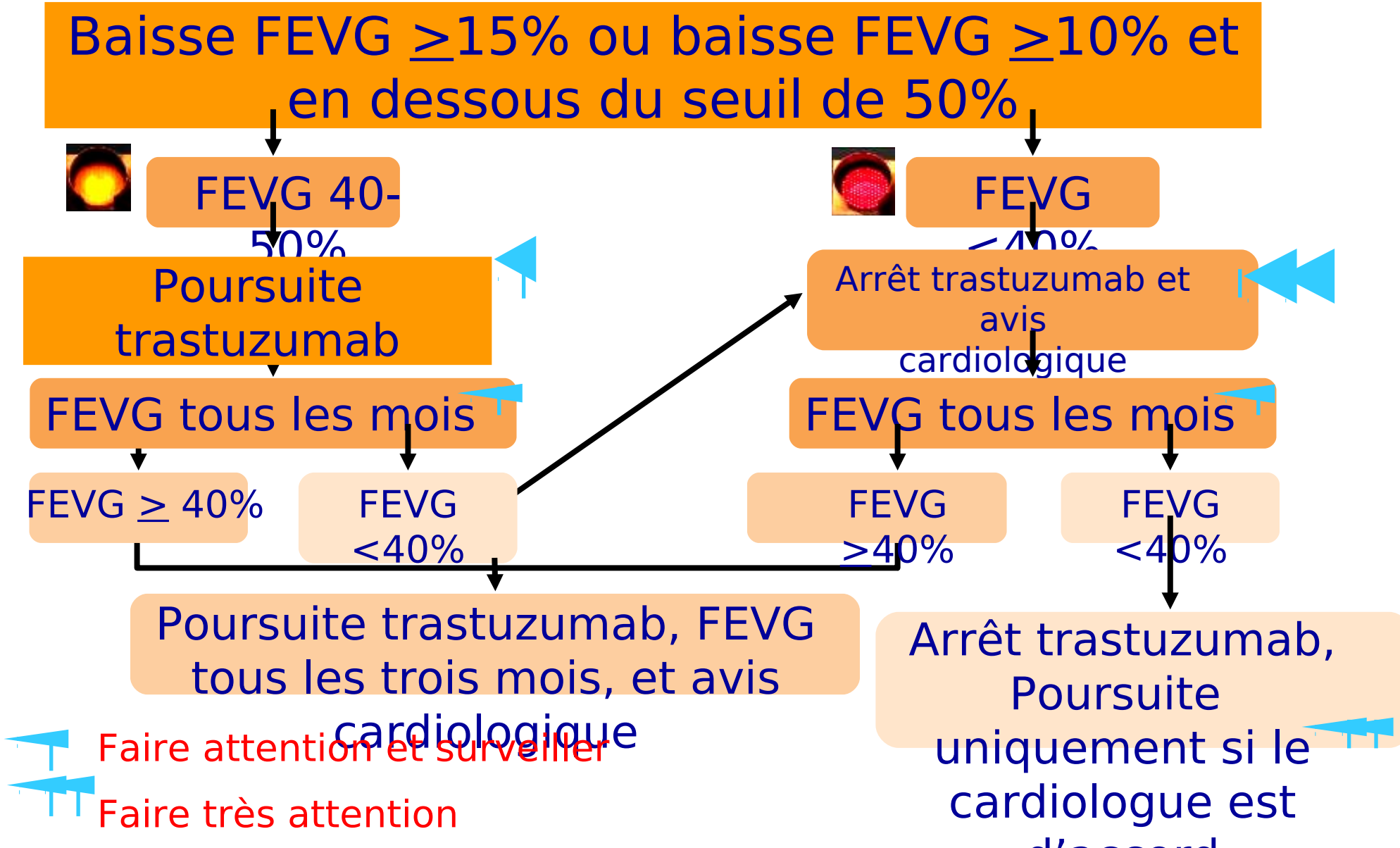
- 4% au maximum dans les différents essais adjuvants
- Dysfonction myocardique
- Favorise surtout la cardiotoxicité des anthracyclines
- Le plus souvent asymptomatique
- Cardiotoxicité réversible
- Amélioration spontanée
- Insuffisance cardiaque contrôlée sous traitement médical

Mise en route du trastuzumab

- FEVG de référence:
  - FEVG de base > 50%: Toute chimiothérapie possible sauf association simultanée avec les anthracyclines, surveillance: FEVG tous les 4 mois et en fonction de la clinique
  - FEVG de base entre 40 et 50%: éviter les chimiothérapies avec anthracyclines, surveillance: FEVG tous les 3 mois et en fonction de la clinique
  - FEVG < 40%: pas de trastuzumab

1. Trastuzumab: toxicité cardiaque

Que faire devant une baisse asymptomatique de la FEVG?



2. Trastuzumab et autres toxicités

- *Fréquentes*: (25 à 40% des patientes): Réactions fébriles, frissons lors de l'injection
- *Assez fréquentes*: (≅ 10% des patientes) Douleurs, asthénie, céphalées, nausées, diarrhée, constipation, rashs cutanés, syndrome grippal, anxiété, insomnie, rhinite
- *Rares*: (0,3% des patientes) Réactions allergiques, bronchospasmes, hypotension, dyspnée
- Très rares cas de pneumopathies interstitielles

Lapatinib (Tyverb®)

- Effets indésirables :
  - Diarrhées
  - Éruptions cutanées,
  - Nausées vomissements
  - Céphalées
- 1250 à 1500 mg/j en continu per os
- Taux de réponse en monothérapie: 5 à 10%
- En association avec la chimiothérapie 20 à 60%

Lapatinib et toxicités

- Effets indésirables les plus fréquents (>10%):
  - Diarrhée, anorexie, vomissements, nausées
  - Rash cutané (5% grade 3), dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée généralement de survenue précoce dans les 15 premiers jours de traitement
  - Asthénie
  - Hyperbilirubinémie, cytolyse hépatique
- Effets indésirables fréquents (≥ 1%- < 10%):
  - Diminution de la FEVG (1,6%), symptomatique: 0,2%
- Effets indésirables rares (<1%):
  - Toxicité unguéale
  - Pneumopathie interstitielle

1. Lapatinib et toxicité cardiaque

- FEVG avant instauration du traitement puis contrôle toutes les six semaines pendant les 12 premières semaines puis toutes les 12 semaines
- Si la FEVG est inférieure à la normale arrêt du traitement et contrôle à trois semaines de la FEVG, en cas de diminution confirmée: arrêt du traitement sinon reprise éventuellement à la dose de 1000 mg/j

2. Lapatinib et diarrhée

- Conduite à tenir en fonction du grade:
  - Grade 1: arrêt des produits laitiers, petits repas fractionnés, hydratation satisfaisante
  - Grade 2: arrêt de la chimiothérapie, traitement par loperamide, réduction éventuelle des doses de lapatinib
  - Grade 3: hydratation intraveineuse, antibiothérapie en hospitalisation, arrêt du lapatinib et de la chimiothérapie

3. Lapatinib et Rash papulo-pustuleux CAT

- Éviter l’exposition au soleil
- Utiliser des crèmes à bas de corticoïdes et si besoin des corticoïdes per os
- Utilisation éventuelle d’antibiotiques topiques ou par voie générale
- Utilisation éventuelle d’antihistaminiques
- Proposition de crèmes hydratantes
- Pas de rétinoïdes oraux

Il n’est pas recommandé d’administrer le lapatinib en association avec certains médicaments tels que :

- antibiotiques : rifampicine, rifabutine, rifapentine, clarithromycine, érythromycine, troléandomycine,
- antifongiques : kétoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole,
- traitements contre le Virus de l’Immunodéficience Humaine (VIH) encore appelés antirétroviraux :
efavirenz, névirapine, delaviridine, nelfinavir, amprénavir, ritonavir, indinavir, saquinavir, lopinavir,
darunavir
- médicaments anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital,
- médicament utilisés pour traiter ou prévenir les troubles du rythme cardiaque : amiodarone,

Il n’est pas recommandé d’administrer le lapatinib en association avec certains médicaments tels que :

- Inhibiteurs calciques : vérapamil, diltiazem
- médicaments utilisés pour traiter un ulcère de l’estomac : cimétidine,
- glucocorticoïdes oraux à doses élevées,
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis,
- antidépresseurs : néfazodone, fluvoxamine,
- autres médicaments : aprépitant, modafinil.

Les agents antiacides devront être pris au moins une heure avant ou après la prise de lapatinib

Le pamplemousse ou son jus peut nuire à l’efficacité du Tyverb.

Éruption acnéiforme

Éruption acnéiforme

Éruption acnéiforme

Fissure péri
Unguéale
paronychie

Hémorragies
sous unguéales
en flammèches

Folliculite acnéiforme: maquillage de camouflage

Folliculite, alopécie, cheveux secs et fins

Toxicité cutanée
sorafenib

Toxicités cutanées: quelle prise en charge?

Règles hygiéniques : Accord professionnel

- Port de chaussures confortables
- Hygiène locale rigoureuse
- Soins pédicure et manucure

Traitement local : Accord professionnel

- Antiseptique
- Crème antibiotique en cas de surinfection

Traitement Antifongique (2)

- Recommandé en cas de surinfection

Traitement Antibiotique (5; 8)

- Recommandé en cas de surinfection
- Doxycycline 100 mg/j si thérapie ciblée (niveau 4 grade C)
- Flucloxacilline 500 mg x3/j 7j (niveau 4 grade C)

Traiter la folliculite

- Antibiotiques locaux: erythromycine, clindamycine ou metronidazole
- Corticoïdes locaux (betaméthasone à 5%
- Cyclines per os: 100 mg/j de doxycycline pour 3 à 6 semaines voire au long cours
- Antihistaminiques
- Effet anti inflammatoire?
- Interruption temporaire (résolution en une à deux semaines)
- Amélioration spontanée

Gérer les effets indésirables

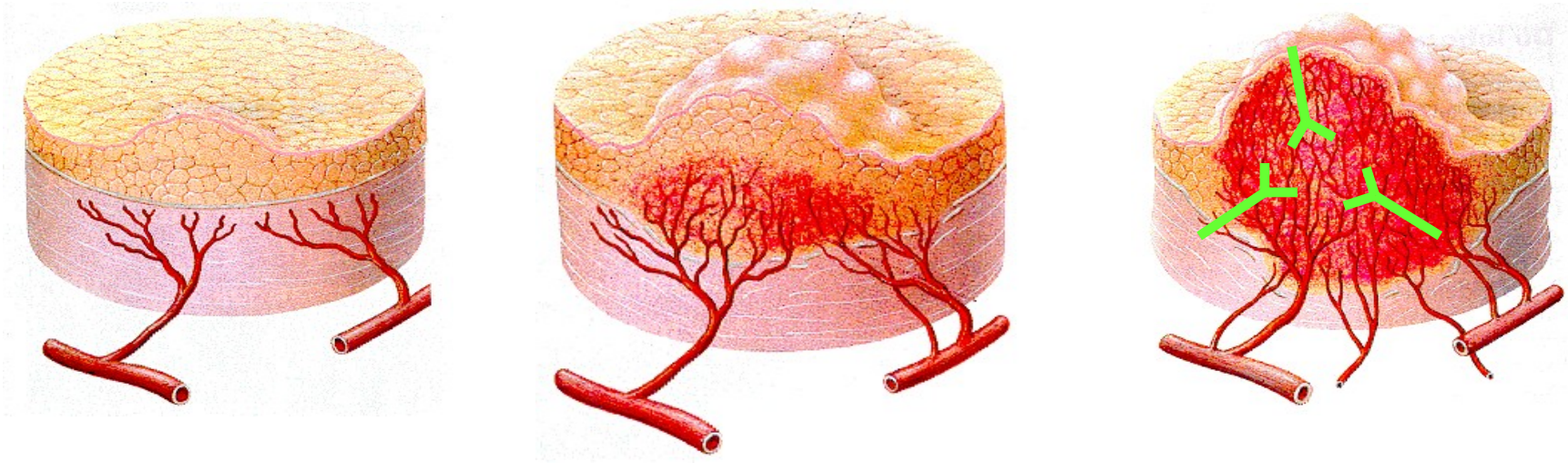
- Crèmes hydratantes+++
- Soins de pédicure +++ mais sans traumatisme, ne pas se ronger les ongles, se tirer les peaux…éviter tout traumatisme du pourtour de l’ongle
- Corticoïdes en cas d’inflammation péri-unguéale
- Nitrate d’argent, antiseptiques locaux …acide borique
- Si surinfection antibiothérapie si possible après antibiogramme

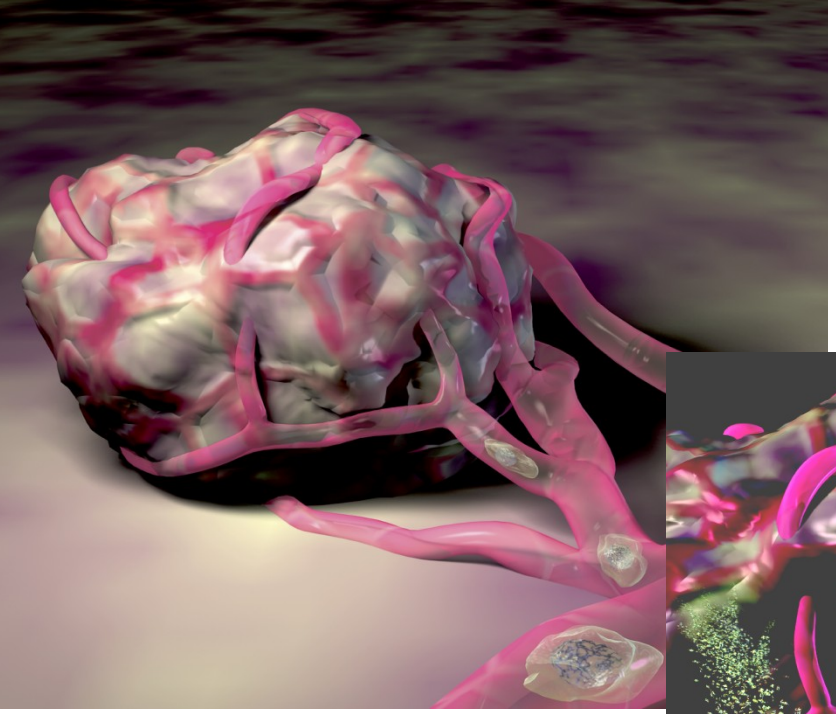
Thérapies ciblées et principales toxicités

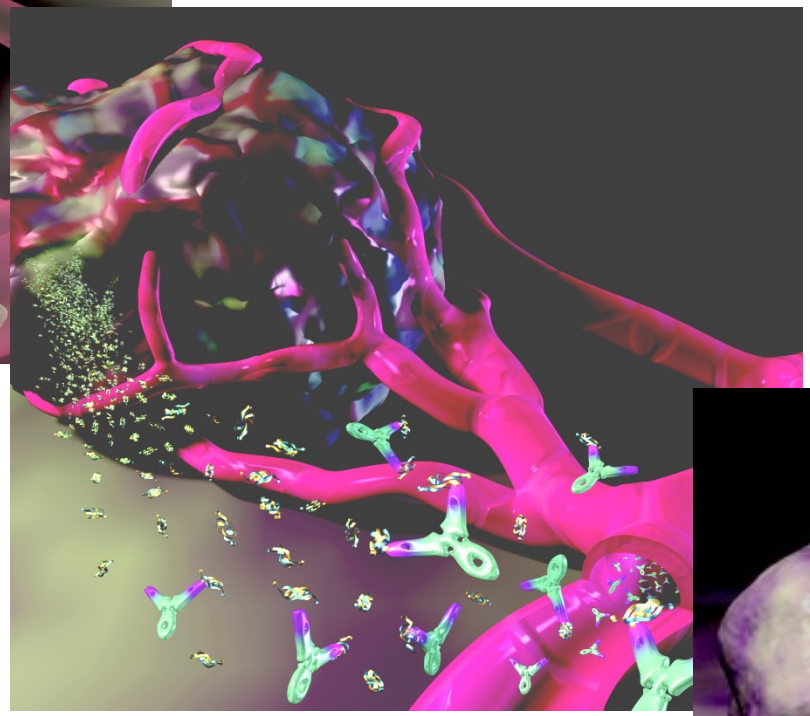
- La tolérance est le plus souvent prévisible (méca.physiopathologiques)
- Les évènements graves sont rares
- Les conduites à tenir sont simples
- Savoir demander un avis spécialisé en cas de doute (cardiologue, dermato etc.)
- Si les effets secondaires diffèrent des toxicités attendues des cytotoxiques, ils ne sont pas forcément plus graves
- Notion de bénéfice/risque

Néoangiogenèse

La tumeur produit des signaux (dont le VEGF) qui stimulent la prolifération des vaisseaux sanguins avoisinants







Bevacizumab

- Anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF
- 5 à 15 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines
- Principaux effets indésirables:
  - Hypertension artérielle
  - Protéinurie
  - Hémorragies
  - Accidents thromboemboliques veineux
  - Insuffisance cardiaque
  - Problèmes cicatriciels
  - Perforations gastro-intestinales
  - Céphalées …
  - Leucoencéphalopathie

1. Bevacizumab et HTA: CAT

- En cas d'HTA pré existante: la contrôler avant d'instituer le traitement
- Surveiller régulièrement la PA en cours de traitement
- L'HTA peut être efficacement contrôlée avec les traitements anti-hypertenseurs usuels: inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques, inhibiteurs calciques
- Les IEC pourraient être les plus adaptés en raison de leur inhibition de l'expression de PAI-1
- Arrêt transitoire du bevacizumab en cas d'HTA non contrôlée ou définitif si le contrôle s'avère impossible

2. Bevacizumab et protéinurie Incidence et CAT

- Évènement rare: 1 à 2% de grades 3 et 4, majoritairement de grade 1 sans retentissement rénal
- Protéinurie réversible
- Probablement favorisée par l'hypertension

→ Il semble préférable d'arrêter le traitement en cas de syndrome néphrotique

3. Bevacizumab et saignements CAT

→ L'arrêt du bevacizumab est recommandé en cas d'hémorragies de grade 3 ou 4

Grade 3	Nécessité d'une transfusion
Grade 4	Conséquences vitales, nécessité d'une intervention d'urgence

6. Bevacizumab et problèmes de cicatrisations

- Le bevacizumab peut arrêter le processus de cicatrisation

→ Il est recommandé d'arrêter le bevacizumab 6 à 8 semaines avant une intervention chirurgicale (Cunningham D 2008)

→ La demi vie du bevacizumab étant de 21 jours, il est donc recommandé de ne pas débuter le bevacizumab dans les 28 jours suivant un geste chirurgical et/ou avant cicatrisation complète