



HAL
open science

Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale : quel type d'outil pour le pharmacien d'officine ?

Nathalie Ziener

► To cite this version:

Nathalie Ziener. Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale : quel type d'outil pour le pharmacien d'officine ?. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00684105

HAL Id: dumas-00684105

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684105>

Submitted on 30 Mar 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

2012

Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale :

Quel type d'outil pour le pharmacien d'officine ?

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT

NATHALIE ZIENER

Née le 2 Septembre 1986

A Semur-en-Auxois

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le : 15 Mars 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Mr Jean CALOP

Membres :

Mme CHARLETY Dominique

Mme MOUSSEAU Mireille

Mme ZIFFEL Carole

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1 ^{er} novembre)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n=6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédé Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLETT	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Je tiens à remercier tous les membres du jury d'avoir accepté de prendre un peu de leur temps pour lire cette thèse, et plus particulièrement, Dominique Charlety pour m'avoir suivie et conseillée tout au long de ce travail.

Merci à Pascal pour son amour, son aide précieuse, et sa patience (il en fallait...). Merci à ma famille et aux petits pour leur présence et leur soutien. Enfin, merci à Quenelle et Tata Vin, ainsi qu'à tous mes amis qui se reconnaîtront.

Table des matières :

Introduction	9
Première partie Revue bibliographique	11
I. Données épidémiologiques et historique des traitements	11
II. Mode d'action et cibles des thérapies étudiées	13
1. Mode d'action.....	13
2. Cibles.....	16
2.1. Cibles déjà exploitées en thérapeutique.....	16
2.1.1. Récepteurs tyrosine kinase intervenant dans l'angiogénèse.....	16
2.1.2. Récepteurs tyrosine kinase HER.....	20
2.1.3. Récepteur tyrosine kinase c-kit.....	23
2.1.4. Tyrosine kinase cytoplasmique Bcr-Abl.....	24
2.1.5. Kinases appartenant à des voies de signalisation intracellulaires.....	26
2.2. Cibles à l'étude.....	28
2.2.1. Les enzymes kinases.....	28
2.2.2. Les autres cibles.....	30
III. Principaux effets indésirables des thérapies ciblées étudiées	33
1. Effets indésirables cutanés.....	33
1.1. Rashes.....	33
1.2. Syndrome main-pied.....	40
1.3. Xérose.....	45
1.4. Affections des ongles.....	47
1.5. Atteintes des cheveux et du cuir chevelu.....	51
1.6. Oedèmes.....	54
1.7. Trouble de la pigmentation cutanée.....	56
2. Effets indésirables gastro-intestinaux.....	57
2.1. Diarrhées.....	57
2.2. Stomatites.....	60
2.3. Nausées et vomissements.....	63
3. Autres effets indésirables.....	65
3.1. Hématotoxicité.....	65

3.2. Hypertension artérielle.....	70
3.3. Hypothyroïdie.....	73
3.4. Toxicité pulmonaire.....	74
Deuxième partie Matériel et méthode.....	78
Troisième partie Résultats.....	82
Quatrième partie Discussion.....	128
Conclusion.....	138
Références bibliographiques.....	140
Annexes.....	153
Serment des Apothicaires.....	181

Introduction:

Le cancer représente un enjeu de santé publique. Il fait l'objet de deux plans cancer : le plan cancer 2003-2007 et le plan cancer 2009-2013, ce qui montre une mobilisation particulière par rapport à la prise en charge de cette maladie [76].

Depuis 1998, des nouvelles thérapies médicamenteuses sont commercialisées. Leur mode d'action, plus ciblé que les chimiothérapies classiques, porte principalement sur la transduction des signaux de prolifération cellulaire [59] (annexe 1). On peut les séparer en deux classes :

- les anticorps monoclonaux, administrés par voie parentérale, qui bloquent la partie extracellulaire d'un récepteur transmembranaire ;
- des petites molécules inhibitrices de l'activité enzymatique des kinases, administrées par voie orale, qui ciblent soit des récepteurs transmembranaires présentant une activité tyrosine kinase, soit des kinases cytoplasmiques.

Dans les deux cas, la transmission du signal prolifératif est bloquée.

Les premiers représentants de ces classes sont :

- pour les anticorps monoclonaux : Mabthera® (Rituximab), autorisé en Europe en 1998 dans le lymphome,
- pour les inhibiteurs de kinases : Glivec® (Imatinib), enregistré en Europe en 2002 dans le traitement de la LMC¹ [71].

Les pharmaciens d'officine sont directement concernés puisque les thérapies ciblées par voie orale sont disponibles en ville. Or, ils ont souvent des lacunes dans ce domaine. Pour la plupart d'entre eux, ces thérapeutiques n'existaient pas au moment de leurs études. De plus, les patients sous thérapie ciblée par officine restent à l'heure actuelle peu nombreux.

C'est dans ce contexte et cet objectif général d'amélioration de l'accompagnement des patients sous TCVO² à l'officine que s'inscrit l'objet de cette thèse. L'objectif spécifique a été d'essayer de répondre à la question : quel type d'outil serait susceptible de faciliter le rôle du pharmacien d'officine dans la gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale ?

¹ Leucémie Myéloïde Chronique

² Thérapie Ciblée par Voie Orale

Pour tenter de répondre à cette question, une revue bibliographique du mode d'action de ces thérapies et de la gestion de leurs principaux effets indésirables a été réalisée. A partir de ces données, un outil a été élaboré et validé par des praticiens hospitaliers.

Première partie : revue bibliographique

I. Données épidémiologiques et historique des traitements

En France, selon les données les plus récentes, le cancer est la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme [76]. De plus, son incidence est en constante augmentation depuis 1980, tous sexes confondus. Cette augmentation de l'incidence est liée d'une part au vieillissement de la population, d'autre part à l'augmentation des facteurs de risque, enfin à l'amélioration du dépistage (sein, colon, mélanome, prostate).

Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent avec 71 500 nouveaux cas estimés en 2010. Il est suivi par le cancer du poumon (27 000 cas) et le cancer colorectal (21 000 cas).

Chez la femme, les trois cancers les plus fréquents sont le cancer du sein (52 500 nouveaux cas estimés en 2010), le cancer colorectal (19 000 cas), et le cancer du poumon (10 000 cas).

Par ailleurs, la tendance à la diminution des taux de mortalité observée depuis 1980, liée entre autre à un diagnostic plus précoce, pourrait se ralentir chez la femme à cause de l'explosion du nombre de nouveaux cas de cancers du poumon associée à l'augmentation du tabagisme chez la femme. En effet, ce cancer de mauvais pronostic possède une survie relative à cinq ans de seulement 14 %.

On note également que 42 % des cas de cancers apparus en 2005 ont une survie relative à cinq ans supérieure à 80 %. Mais ce pourcentage varie énormément en fonction de la localisation tumorale : 95 % pour le cancer des testicules contre 6% pour le cancer du pancréas. Enfin, seulement 38 % des cas apparus en 2005 auront une « grande probabilité » de guérir.

Le traitement le plus ancien est aussi le plus curateur, c'est la chirurgie [55]. Il faut attendre le début du XX^e siècle pour voir apparaître la radiothérapie, qui s'adresse au traitement de tous les cancers dans les années 50 [55,77]. Cette technique utilise des radiations ionisantes productrices de radicaux libres toxiques pour l'ADN¹ [56]. Seules les cellules en division y sont sensibles.

¹ Acide DésoxyriboNucléique

Parallèlement, en 1957, naît la première chimiothérapie [59]. Il s'agit du cyclophosphamide, première molécule d'une longue liste. De manière générale, le mode d'action de ces molécules consiste soit à inhiber la synthèse d'ADN¹, soit à inhiber sa réplication, soit à bloquer la mitose [56]. L'action de ces traitements est qualifiée d'ubiquitaire et d'ablative car elle détruit toutes les cellules en division, qu'elles soient cancéreuses ou non [59]. Cette non spécificité d'action est d'ailleurs source de nombreux effets indésirables chez les patients. Plus tard, les travaux de la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes de l'oncogénèse et donc de proposer des traitements plus ciblés.

Le plus ancien de ces traitements ciblés, l'hormonothérapie, est basée sur le fait que certaines tumeurs (sein, prostate) dépendent entre autres d'une hormone pour s'accroître, et vise donc à priver la tumeur de l'action de cette hormone [59,56]. Le premier standard de cette famille est un anti-œstrogène qui apparaît au cours des années 80 dans le cancer du sein, sous le nom de Tamoxifène (NOLVADEX®) [71].

Depuis 1998, comme nous l'avons dit précédemment, des nouvelles thérapies ciblées sont commercialisées.

A l'heure actuelle, le traitement du cancer repose sur des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie), souvent associés à des traitements généraux (cytotoxiques, thérapies ciblées).

¹ Acide DésoxyriboNucléique

II. Mode d'action et cibles des thérapies étudiées

1. Mode d'action

Les cibles thérapeutiques des thérapies ciblées par voie orale sont majoritairement des récepteurs dits : « tyrosine kinase ». Ils sont de localisation transmembranaire et jouent un rôle dans la transmission de l'information provenant d'un signal extracellulaire à l'intérieur de la cellule[60].

Cette transmission passe par l'activité enzymatique dite « tyrosine kinase » de ces récepteurs, qui consiste au transfert d'un phosphate d'une molécule d'ATP¹ à un résidu tyrosyl (Fig.1) d'une protéine :

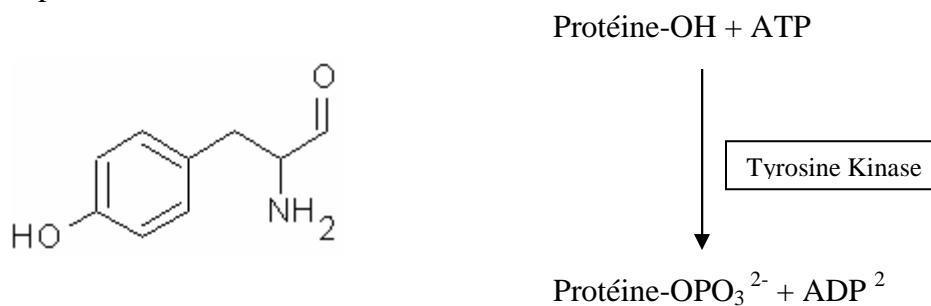


Fig.1 : Résidu tyrosyl [78]

Le site catalytique de l'enzyme est intracellulaire, la partie extracellulaire comprend le site de liaison au ligand [60]. La fixation du ligand entraîne la dimérisation du récepteur avec un autre récepteur tyrosine kinase, et une phosphorylation réciproque des deux récepteurs(Fig.2).

Les conséquences cellulaires sont diverses : modification de la sécrétion d'une substance, ouverture/fermeture d'un canal. Elles sont cytoplasmiques et/ou nucléaires (transcription de gènes cibles).

¹ Adénosine TriPhosphate

² Adénosine DiPhosphate

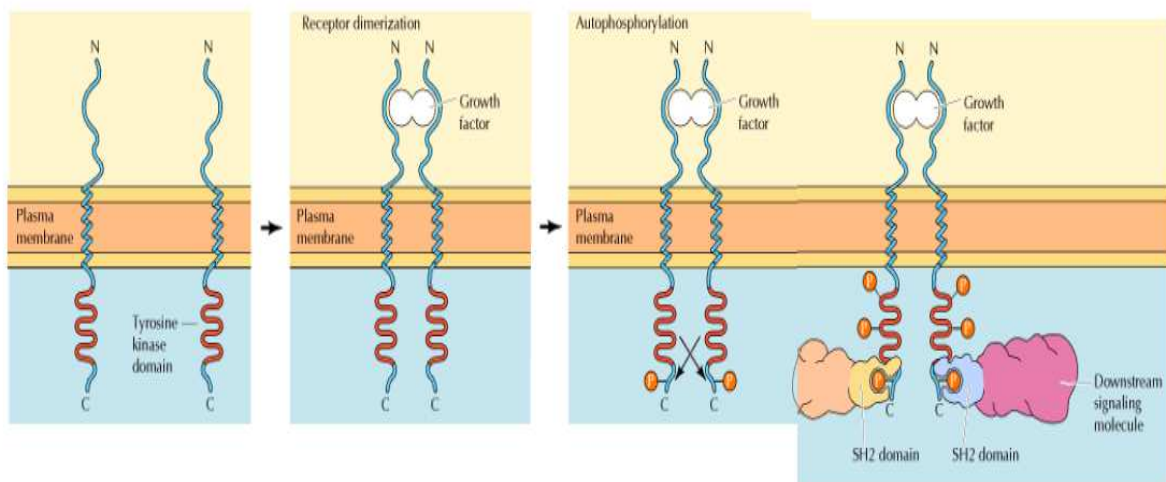


Fig.2 : Activation d'un récepteur tyrosine kinase [79].

Plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase sont impliqués dans la tumorigénèse :

- VEGFR¹
- PDGFR²
- HER³ 1, HER2
- C-kit [60].

L'activation de ces récepteurs déclenche des voies de signalisation intracellulaires réglant des mécanismes tels que l'apoptose, la progression du cycle cellulaire, la différenciation cellulaire [61].

Dans divers cancers, un ou plusieurs de ces récepteurs peuvent être suractivés, soit par mutation, soit par surexpression du récepteur et/ou des ligands:

- VEGFR dans les cancers du rein, du foie et dans les GIST⁴,
- PDGFR dans les GIST,
- HER1 dans le CBNPC⁵, et le cancer du pancréas,
- HER2 dans le cancer du sein,
- C-kit dans les GIST et dans les leucémies myéloïdes aigües [59,62,80].

¹ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

² Platelet-Derived Growth Factor Receptor

³ Human Epidermal Growth Factor Receptor

⁴ GastroIntestinal Stromal Tumors

⁵ Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

Il en résulte un dérèglement des mécanismes cités plus haut, conduisant à une augmentation de la survie, de la multiplication cellulaire, et à d'autres propriétés caractéristiques de la cellule cancéreuse (ex : invasion facilitée par la sécrétion de métalloprotéinases) [61]. C'est pourquoi ces récepteurs ont été pris comme cibles dans le développement des thérapies anti-tumorales.

Les médicaments dits « inhibiteurs de tyrosine kinase », agissent par inhibition compétitive du site de liaison de l'ATP¹ du récepteur tyrosine kinase, puisqu'ils se fixent à sa place dans la poche tridimensionnelle qui lui est réservée [63]. Il en résulte un blocage de l'activité enzymatique, donc une inhibition des messages de prolifération provenant de ces récepteurs (Fig.3).

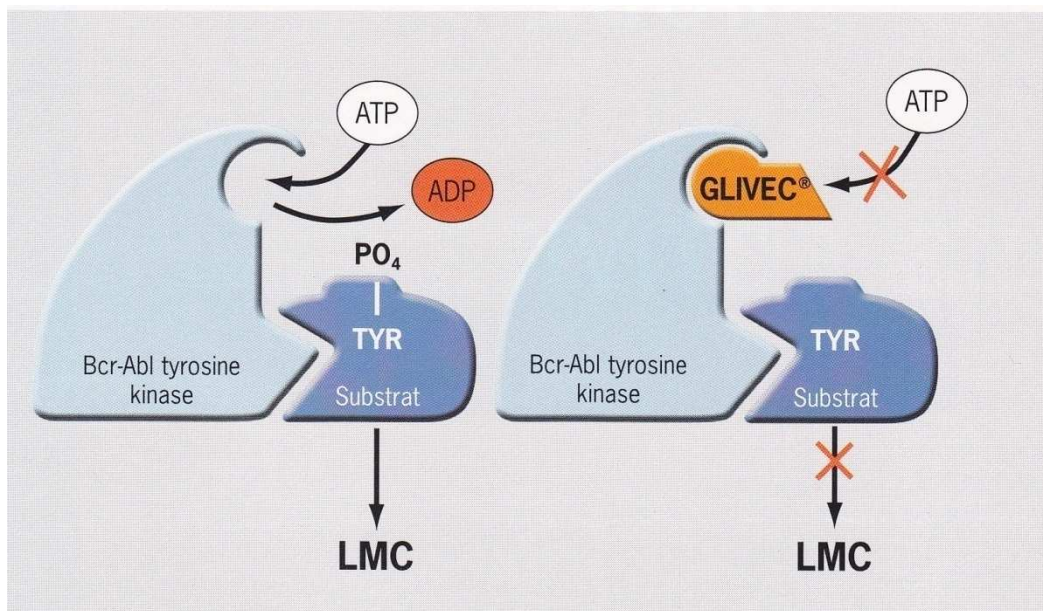


Fig.3 : Mode d'action de l'imatinib (GLIVEC®).

¹ Adénosine TriPhosphate

2. Cibles :

2.1. Cibles déjà exploitées en thérapeutique

2.1.1. Récepteurs tyrosine kinase intervenant dans l'angiogénèse :

L'angiogénèse est un mécanisme fondamental de la croissance tumorale [62]. Au stade précoce du développement tumoral, c'est-à-dire quand la taille de la tumeur ne dépasse pas 2mm, la vascularisation physiologique suffit à alimenter la tumeur en oxygène et en nutriments par diffusion passive, aucun nouveau vaisseau ne se forme. Il s'agit de la phase dormante, avasculaire (Fig.4)

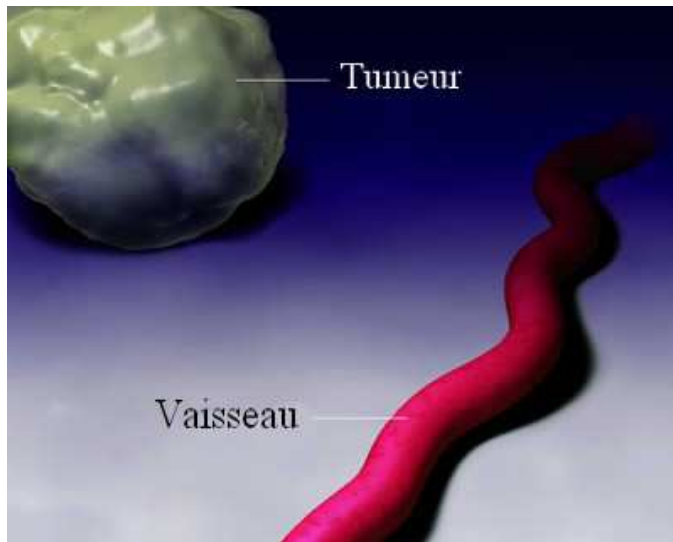


Fig.4 : Phase dormante [81].

Puis, au-delà de 2 mm, la tumeur a des besoins qui augmentent pour se développer et les vaisseaux existants ne suffisent plus [62]. Sous l'effet de divers stimuli, dont probablement l'hypoxie cellulaire, l'équilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques est rompu en faveur des facteurs pro-angiogéniques. Ainsi, se déclenche le « switch angiogénique » au cours duquel la tumeur acquiert un phénotype angiogénique (Fig.5).

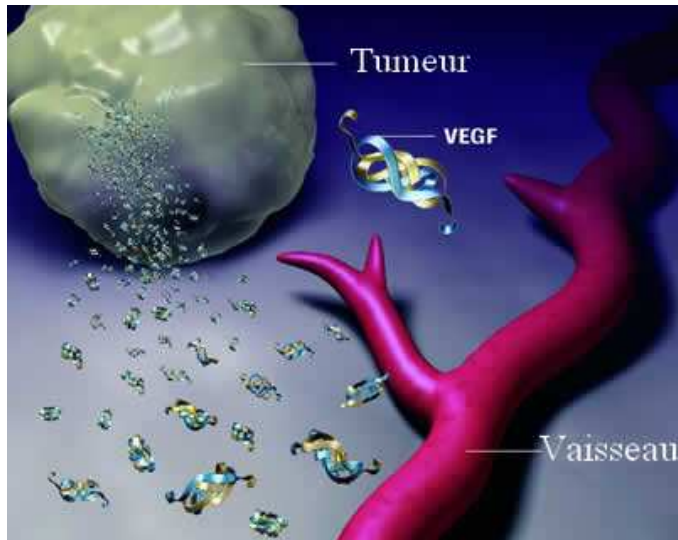


Fig.5 : switch angiogénique [82].

Le premier facteur pro-angiogénique sécrété par la tumeur est le VEGF¹ [62]. Sa fixation sur les récepteurs tyrosine kinase VEGFR² 1 et 2, présents sur les cellules endothéliales des vaisseaux péri-tumoraux, déclenche la formation de nouveaux vaisseaux qui vont permettre à la tumeur d'accélérer sa croissance, voire sa dissémination : c'est la phase vasculaire (Fig.6).

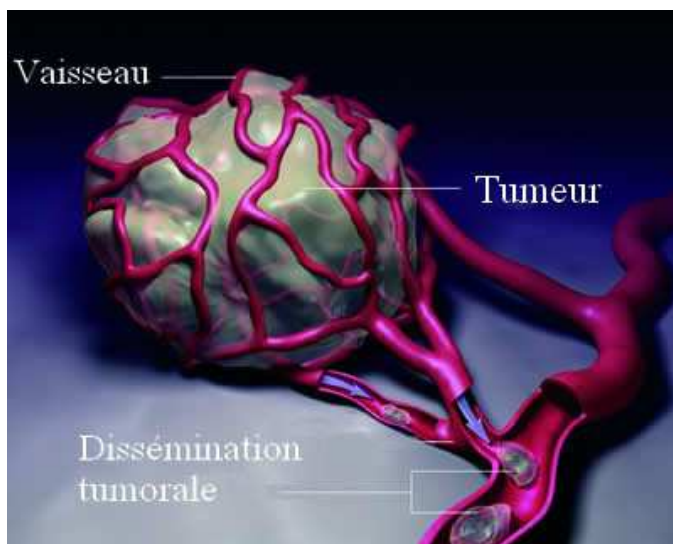


Fig.6 : phase vasculaire [83].

¹ Vascular Endothelial Growth Factor

² Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

C'est la raison pour laquelle des inhibiteurs de VEGFR¹ ont été développés. Par voie orale, on trouve le Sunitinib (SUTENT®) indiqué dans le traitement du cancer du rein et des GIST², et le Sorafenib (NEXAVAR®) indiqué dans les cancers du rein et du foie [84].

* Le récepteur du facteur de croissance VEGF³ : VEGFR

Le VEGF n'est pas le seul facteur qui participe à la néo vascularisation, mais c'est le premier à être sécrété par la tumeur, et c'est lui qui est responsable du « switch angiogénique » [64]. Il possède trois récepteurs : VEGFR 1, 2, et 3.

Seuls les récepteurs 1 et 2, situés à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux, sont impliqués dans l'angiogénèse [62]. Leur activation provoque :

- une rupture de la membrane basale vasculaire,
- une prolifération et une migration des cellules endothéliales,
- la création de néo-vaisseaux par l'adhésion des cellules endothéliales [62,1].

Tout ceci concourt à la formation d'un nouveau réseau vasculaire autour de la tumeur. Cependant, cette néo-vascularisation est différente de la vascularisation normale :

- les vaisseaux sont immatures,
- leur perméabilité est augmentée,
- le flux sanguin y est irrégulier,
- sa pérennité est dépendante du VEGF.

L'expression du VEGF est augmentée dans la majorité des cancers et pourrait être associée à un certain nombre de facteurs pronostiques négatifs, tels que :

- l'augmentation de la taille de la tumeur primitive,
- le développement de métastases à distance,
- une progression de la tumeur et d'éventuelles rechutes,
- une faible réponse à la chimiothérapie,
- une diminution de la survie globale.

Des études ultérieures doivent être menées pour affirmer ou infirmer ce lien.

¹ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

² GastroIntestinal Stromal Tumors

³ Vascular Endothelial Growth Factor

* Le récepteur du facteur de croissance PDGF ¹ : PDGFR²

Le PDGF est également un facteur de croissance qui est régulièrement cité parmi les acteurs de l'angiogénèse tumorale. En 2007, Fjaliskog *et al.* démontraient que le PDGF était plus fréquemment exprimé par les tumeurs pancréatiques que par le tissu pancréatique normal[64]. Il intervient lors de la phase de maturation de l'angiogénèse, qui permet la stabilisation des nouveaux vaisseaux par reconstruction d'une membrane basale. Il favorise également le recrutement de cellules progénitrices mésenchymateuses, leur différenciation en péricytes et leur accolement sur les néo-vaisseaux.

Le rôle de ce facteur semble secondaire par rapport au VEGF ³. Toutefois, plusieurs thérapies ciblées par voie orale ciblent le récepteur du PDGF :

- l'Imatinib (GLIVEC®) indiqué dans la LMC ⁴, la LAL ⁵, les syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasiques, hyperéosinophiliques, les GIST ⁶, et les dermatofibrosarcomes protuberans.

- le Nilotinib (TASIGNA®) indiqué dans la LMC,

- le Dasatinib (SPRYCEL®) indiqué dans la LMC et la LAL.

- le Sunitinib (SUTENT®) indiqué dans les cancers du rein et les GIST,

- le Sorafenib (NEXAVAR®) indiqué dans les cancers du rein et du foie [84].

¹ Platelet-Derived Growth Factor

² Platelet-Derived Growth Factor Receptor

³ Vascular Endothelial Growth Factor

⁴ Leucémie Myéloïde Chronique

⁵ Leucémie Aigüe Lymphoblastique

⁶ GastroIntestinal Stromal Tumors

2.1.2. Récepteurs tyrosine kinase HER¹ :

Cette famille comporte quatre récepteurs : HER1, HER2, HER3, HER4 [2].

* HER1 (également appelé EGFR²) :

Le récepteur HER1 est suractivé dans 60 à 80% des cancers bronchiques non à petites cellules [3]. Les conséquences moléculaires de cette suractivation sont:

- une inhibition de l'apoptose : augmentation de la concentration de la protéine Bcl2 s'opposant aux effets apoptotiques de la protéine BAX,
- un déclenchement de la division cellulaire par la surrégulation de la cycline D qui permet d'outrepasser le point de contrôle en G1 (phase quiescente du cycle cellulaire) vers la phase S de la division cellulaire,
- une expression de facteurs de l'angiogénèse tel le VEGF³ et de métalloprotéinases qui facilitent le remodelage de la matrice tissulaire [62].

Ces étapes font partie du processus de développement tumoral.

Les cancers bronchiques non à petites cellules représentent 75% à 80% des cancers bronchiques [85]. Ils comportent plusieurs sous-types selon leur histologie:

- l'adénocarcinome se développe en périphérie du poumon,
- le carcinome épidermoïde est localisé au niveau des grosses bronches dans la partie centrale du poumon,
- le carcinome à grandes cellules de localisation périphérique ou proximale, se distingue des autres formes notamment par son caractère indifférencié [85,72].

Les 20 à 25% restant sont classés comme cancers bronchiques à petites cellules [86].

Durant le XXe siècle, le cancer du poumon s'est développé de façon pandémique, d'abord dans les pays industrialisés, puis dans les pays en voie de développement [73]. Ce cancer, jusqu'alors réservé aux hommes fumeurs, touche de plus en plus les femmes, parallèlement à l'augmentation du nombre de fumeuses. Il est devenu la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme après le cancer du sein.

¹ Human Epidermal growth factor Receptor

² Epidermal Growth Factor Receptor

³ Vascular Endothelial Growth Factor

Chez un fumeur, le risque de développer un cancer bronchique est augmenté par rapport à un non fumeur quelque soit la quantité de cigarettes fumées (80% des cancers bronchiques sont dus au tabagisme actif) [87]. Il n'existe pas de dose seuil en dessous de laquelle le risque tabagique est nul. Par ailleurs, c'est la durée d'exposition plus que la quantité de cigarettes cumulées qui est déterminante pour le risque (Tab. I) [72].

Incidence annuelle du cancer bronchique en fonction de la durée du tabagisme		
Incidence annuelle		
Années de tabagisme	Fumeurs modérés	Gros fumeurs
15	0,005 %	0,01 %
30	0,1 %	0,2 %
45	0,5 %	1 %

Tableau I : Incidence annuelle du cancer bronchique en fonction de la durée du tabagisme.

Le tabagisme passif, défini quant à lui comme le fait d'inhaler involontairement la fumée dégagée par un fumeur, présente aussi un sur-risque proportionnel à la durée et à l'intensité de l'exposition : plus on est exposé longtemps et souvent, plus le risque de cancer est important [87].

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur HER¹ par voie orale disposant actuellement d'une AMM² dans le traitement du cancer du poumon sont l'Erlotinib (TARCEVA®) et le Gefitinib (IRESSA®) [84].

* HER2 et cancer du sein:

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme [76]. Il est aussi la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

Chaque sein contient une glande mammaire composée de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu graisseux [88]. Chaque glande est entourée par du tissu de soutien qui

¹ Human Epidermal growth factor Receptor

² Autorisation de Mise sur le Marché

contient des vaisseaux, des fibres musculaires et de la graisse. Chaque compartiment est constitué de lobules et des canaux galactophériques (Fig. 7).

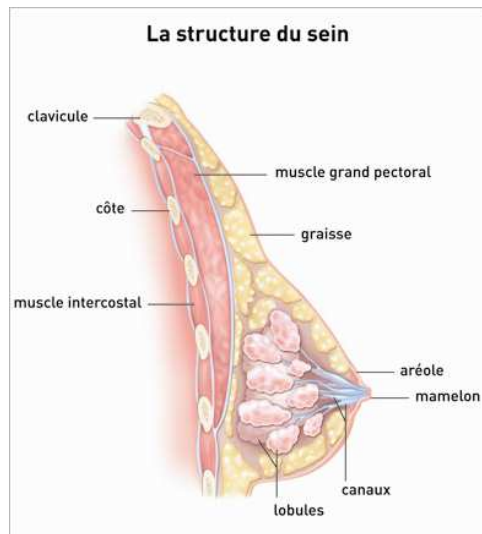


Figure 7 : le sein [89].

Les cancers du sein les plus fréquents sont issus des cellules des canaux et des lobules, ce sont les adénocarcinomes (95% des cancers du sein) [90]. On distingue :

- les adénocarcinomes in situ, pour lesquels les cellules cancéreuses restent à l'intérieur des lobules et des canaux sans franchir la membrane basale qui les entoure ; huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ,
- les adénocarcinomes infiltrants, où la tumeur a envahi le tissu entourant les canaux et les lobules ; huit cancers infiltrants sur dix sont aussi des cancers canaux infiltrants.

Des facteurs de risque ont été identifiés. Le risque de développer un cancer du sein est plus grand si l'on possède un ou plusieurs de ces facteurs. Ils concernent :

- Le sexe : plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes [91],
- L'âge : le risque augmente avec l'âge,
- Les antécédents individuels (familiaux ou personnels) de cancer du sein,
- Les femmes menstruées avant 12 ans et/ou ménopausées après 50 ans et/ou ayant eu leur premier enfant après 30 ans [92],
- La prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause pendant plus de cinq ans, et/ou, de contraceptifs oraux (risque dépendant du type de contraceptif oral et s'annulant quelques années après l'arrêt du traitement),

- Des prédispositions génétiques, à l'origine de 5 à 10% des cancers du sein [93]. Le plus souvent, il s'agit de mutations touchant le gène BRCA1 et/ou BRCA2 qui jouent un rôle dans la réparation des lésions de l'ADN¹. Les femmes porteuses de ces mutations ont 4 à 8 fois plus de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans que la population générale.

L'hyper-expression de HER² est caractéristique de 20 à 25% des cancers du sein [2]. Elle permet une activation des voies de signalisation en aval indépendamment du ligand. Cependant, cette hyper-expression peut se modifier au cours du temps lors d'une rechute ou de la formation de métastases.

Chez les patientes souffrant de cancer du sein, la détermination semi-quantitative du statut HER2 permet d'orienter la prise en charge thérapeutique. En effet, la surexpression d'HER2 dans les cancers du sein expose les patientes à un phénotype tumoral plus agressif et à un pronostic plus péjoratif [4]. En revanche, ces mêmes patientes peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée sur le blocage de ce récepteur ce qui permet de contrebalancer cet effet négatif.

A ce jour, il n'existe qu'un seul inhibiteur de la tyrosine kinase de HER2 par voie orale disposant d'une AMM³ dans le traitement du cancer du sein : le Lapatinib (TYVERB®)[84]. Il est indiqué en seconde intention en cas de résistance ou d'intolérance à l'anticorps monoclonal Trastuzumab (HERCEPTIN®).

2.1.3. Récepteur tyrosine kinase c-kit

Le récepteur c-kit est exprimé dans 95% des tumeurs stromales gastro-intestinales (tumeurs rares, incidence de 12 pour un million d'habitants en France) et est muté dans 80% des cas [5,6]. Cette mutation joue un rôle principal dans la pathogénèse de ces tumeurs : elle conduit à l'activation constitutive de c-kit (indépendamment de la liaison à son ligand), ce qui provoque l'activation de voies de signalisation intracellulaires telles que PI3K (cf. page 27) et MAPK (cf. page 26), impliquées dans la prolifération cellulaire [5,7].

¹ Acide DésoxyriboNucléique

² Human Epidermal growth factor Receptor

³ Autorisation de Mise sur le Marché

Les GIST¹ se développent à partir des précurseurs des cellules du tissu conjonctif du tractus gastro-intestinal : 70% d'entre elles se situent dans l'estomac, 20 à 30% dans l'intestin grêle, moins de 10% à d'autres sites du tractus digestif. L'âge médian du diagnostic est compris entre 55 et 65 ans [6]. En clinique, ces tumeurs peuvent passer inaperçues jusqu'au moment de leur diagnostic. S'il y a des symptômes, le plus fréquent est l'hémorragie intestinale.

Il existe actuellement deux médicaments inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur c-kit disposant d'une AMM² dans les GIST : l'Imatinib (GLIVEC®) et le Sunitinib (SUTENT®). L'Imatinib est prescrit en première intention dans les GIST non résecables et/ou métastatiques [5]. Le Sunitinib est une alternative thérapeutique chez les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib. En plus d'inhiber c-kit, il agit aussi sur le récepteur PDGFR³ qui est muté chez un tiers des patients ne présentant pas de mutation de c-kit, soit 8% du nombre total des GIST. Enfin, le Sunitinib est un inhibiteur de l'angiogénèse.

2.1.4. Tyrosine kinase cytoplasmique Bcr-Abl

Bcr-Abl n'est pas un récepteur tyrosine kinase mais une tyrosine kinase cytoplasmique circulante [63,8]. Sa présence est à l'origine du développement de la leucémie myéloïde chronique qui représente 7% à 15% du nombre total de leucémies.

Dans plus de 95% des cas, les patients atteints de leucémie myéloïde chronique sont porteurs d'une anomalie génétique caractéristique sur les cellules myéloïdes: le chromosome Philadelphie.

Le chromosome Philadelphie est un chromosome 22 qui a subi une translocation réciproque avec le chromosome 9 (Fig.8). La translocation a lieu dans une cellule pluripotente de la moelle à l'origine des lignées myéloïdes mais aussi des lymphocytes, elle conduit à la formation d'un gène de fusion Bcr-Abl (Fig.8 et 9). Le produit de ce gène est la protéine Bcr-Abl, dotée d'une activité tyrosine kinase responsable d'une inhibition de l'apoptose et d'une activation mitogénique, indispensable au pouvoir transformant de la protéine.

¹ GastroIntestinal Stromal Tumors

² Autorisation de Mise sur le Marché

³ Platelet-Derived Growth Factor Receptor

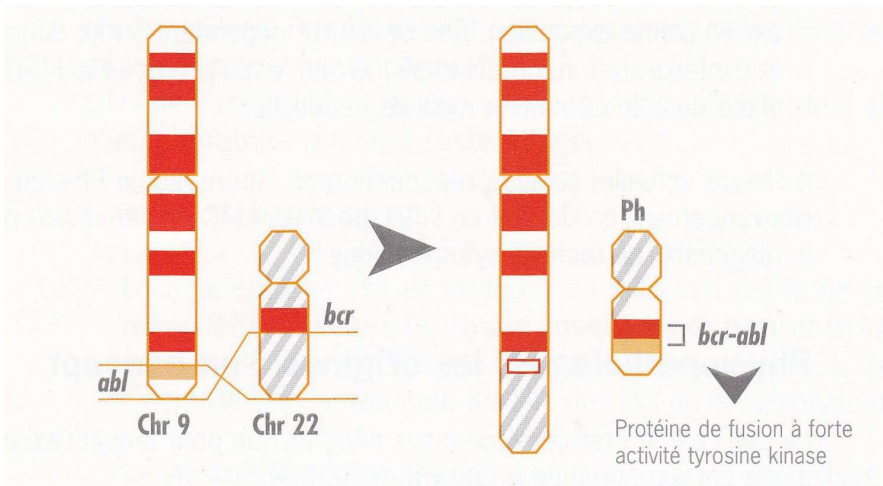


Fig. 8 : Formation du chromosome Philadelphie.

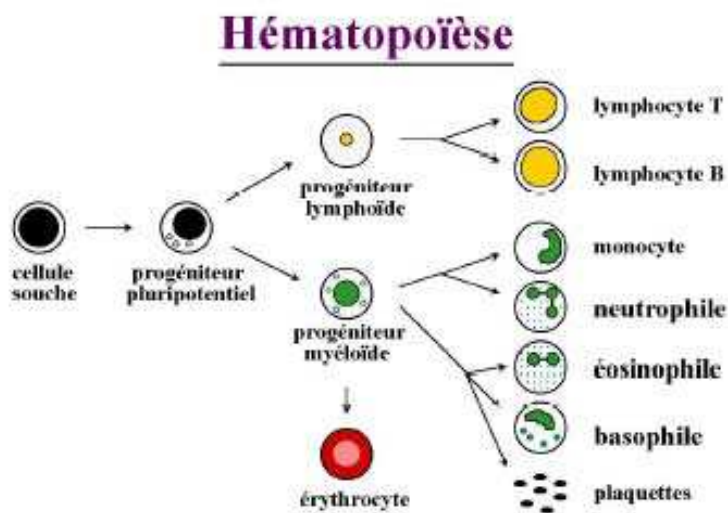


Fig.9 : Hématopoïèse [57].

A l'examen biologique, le signe principal de cette maladie est une augmentation considérable du nombre de granulocytes (neutrophiles, basophiles, éosinophiles) dans le sang[8]. En clinique, la maladie peut se traduire par une splénomégalie, une fatigue, une perte de poids, des douleurs osseuses, mais elle peut aussi être asymptomatique [63].

L'âge médian d'apparition est de 53 ans. Les hommes sont plus touchés que les femmes. Cette maladie est systématiquement mortelle sans traitement [8].

A ce jour, le seul traitement curatif est l'allogreffe de moelle osseuse, mais elle est réservée aux patients répondant aux critères d'inclusion (âge inférieur à 50 ans, présence d'un donneur HLA compatible). De plus, la morbi-mortalité de la greffe reste élevée.

Quand la greffe n'est pas possible, les autres traitements disponibles sont palliatifs. Parmi ces traitements, l'interféron est un médicament de première ligne mais son mécanisme d'action exact sur la tumeur n'est pas encore connu. Plus récemment, des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl par voie orale ont vu le jour. Il s'agit de l'Imatinib (GLIVEC®), du Nilotinib (TASIGNA®), et du Dasatinib (SPRYCEL®) [84]. Ils inhibent la prolifération et induisent l'apoptose des cellules Bcr-Abl positives [63, 84,65].

2.1.5. Kinases appartenant à des voies de signalisation intracellulaires :

* Raf kinases :

Les Raf kinases font partie de la voie MAPK (Fig.10) [61]. Cette voie joue un rôle dans la transcription de certains gènes, et dans le déroulement du cycle cellulaire. Elle est activée par la fixation d'un facteur de croissance sur un récepteur tyrosine kinase.

Dans plusieurs cancers, les kinases de la famille Raf sont mutées. Par exemple, des mutations activatrices de la kinase BRAf sont retrouvées dans 66% des mélanomes et 18% des cancers colorectaux. Dans ces cas, la voie MAPK est activée indépendamment des récepteurs tyrosine kinase, ce qui augmente la prolifération cellulaire, et engendre des résistances aux médicaments ciblant ces récepteurs.

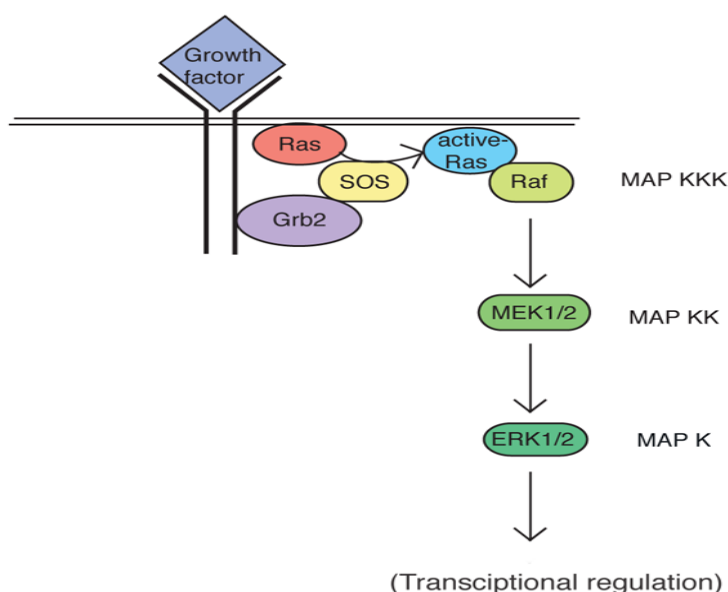


Figure 10 : Résumé de la voie de signalisation MAPK [94]

A ce jour, le Sorafenib (NEXAVAR®) est le seul inhibiteur de Raf kinases disposant d'une AMM¹. Il est indiqué dans les cancers du rein et du foie [84]. D'autres molécules sont à l'étude (annexe 2).

* mTOR :

La kinase mTOR fait partie de la voie de signalisation intracellulaire PI3K (Fig.11).

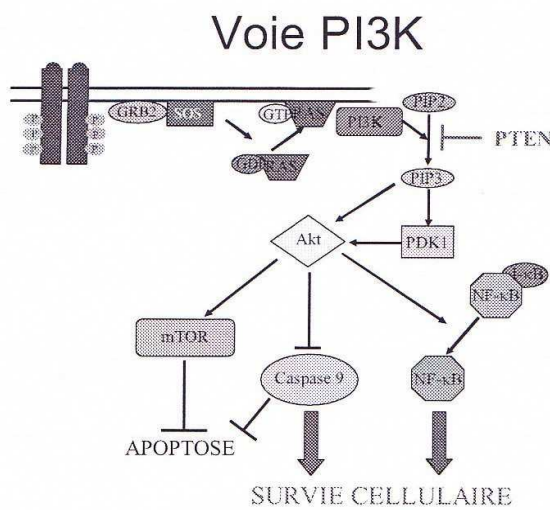


Fig.11 : Voie PI3K [61].

L'activité de cette voie est augmentée dans plusieurs cancers. Les causes sont les suivantes:

- stimulation par les récepteurs tyrosine kinase,
- et/ou stimulation par la protéine ras mutée (protéine faisant le lien entre la tyrosine kinase du récepteur et la voie PI3K),
- et/ou mutations activatrices d'un ou plusieurs éléments clés de la voie (PI3K, AKT, mTOR, PTEN) [9].

L'Everolimus (AFINITOR®) est actuellement le seul inhibiteur de mTOR disposant d'une AMM. Celle-ci concerne le cancer du rein [84]. D'autres molécules sont à l'étude (annexe 3).

¹ Autorisation de Mise sur le Marché

2.2. Cibles à l'étude :

2.2.1. Les enzymes kinases :

* Les protéines du cycle cellulaire :

La progression entre les différentes étapes du cycle cellulaire est sous la dépendance d'une famille de protéines dites kinases cyclines dépendantes : CDK¹2, CDK4, CDK6 (Fig.12) [73].

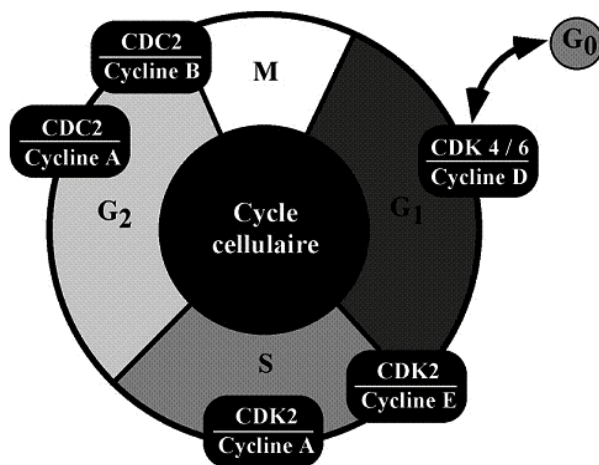


Fig.12 : Le rôle des kinases cyclines dépendantes dans la progression du cycle cellulaire.

L'activité de ces kinases est classiquement augmentée au sein des cellules cancéreuses. Des inhibiteurs de CDK à visée anti-tumorale sont en cours de développement (annexe 4)

* Voies activées par les récepteurs tyrosine kinase :

Physiologiquement, ces voies sont déclenchées par les récepteurs tyrosine kinase, mais, dans certaines tumeurs, il arrive qu'un ou plusieurs de leurs composants soient activés constitutivement suite à des mutations, ce qui occasionne des résistances aux médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase. Les voies MAPK et PI3K sont actuellement les plus étudiées en thérapeutique.

¹ Cyclin-Dependent Kinase

✓ Voie MAPK:

En dehors des Raf kinases, pour lesquelles un médicament est déjà commercialisé (Sorafenib NEXAVAR®), un autre élément de cette voie, le MEK, fait l'objet de recherches thérapeutiques [61].

Se situant en aval des protéines Ras et Raf dans la voie MAPK, son inhibition pourrait avoir un effet anti-tumoral dans les cancers présentant des mutations activatrices de Ras et/ou de Raf. Plusieurs molécules inhibitrices de MEK sont à l'étude (annexe 5).

✓ Voie PI3K :

Des thérapies ciblant PI3K et Akt sont à l'étude (annexe 3).

* Protéines Kinases C :

Ce sont des enzymes cytoplasmiques à activité sérine-thréonine kinase [10]. On distingue :

- les PKC¹ classiques (α , β , β I, β II, γ), dont la régulation dépend du calcium et de cofacteurs lipidiques (diacylglycérol, esters de phorbol),
- les nouvelles PKC (δ , ϵ , η , θ , μ), indépendantes du calcium,
- les PKC atypiques (λ , ξ), ne répondant ni au calcium ni aux cofacteurs lipidiques.

L'activation des PKC dépend des récepteurs tyrosine kinase, et leur fonction est de participer à la transduction des signaux liés entre autre aux facteurs de croissance.

Les inhibiteurs de PKC en essais clinique sont présentés en annexe 6.

* Récepteur tyrosine kinase : IGF1-R²

La surexpression de ce récepteur occasionne des résistances à certaines thérapies ciblées comme le Trastuzumab (HERCEPTIN®), anticorps monoclonal inhibiteur du

¹ Protéines Kinases C

² Insulin-like Growth Factor 1-Receptor

récepteur HER¹2 utilisé dans le cancer du sein [4].

En effet, l'action antiproliférative du Trastuzumab (HERCEPTIN®) passe par une inhibition de la voie de signalisation PI3K via le blocage de HER2. Cependant, cette voie peut aussi être déclenchée via l'IGF1-R². Donc, dans les cellules tumorales HER2+ sur-exprimant IGF1-R, on observe une résistance au Trastuzumab (HERCEPTIN®) par restauration de la voie PI3K.

De ce fait, des inhibiteurs d'IGF1-R sont actuellement en essai clinique pour être utilisés dans les cas de cancer de sein HER2+ résistants au Trastuzumab (HERCEPTIN®), en association avec ce dernier. Ex : AMG479, voie IV, en étude de phase II.

2.2.2. Les autres cibles :

* L'apoptose :

Son inhibition fréquente dans les cancers peut entraîner des résistances aux médicaments anticancéreux [61]. La restauration des voies apoptotiques permet de diminuer ces résistances et possède aussi un effet en monothérapie.

La cellule active l'apoptose par deux voies :

- voie extrinsèque : déclenchée par le stress cellulaire, elle fait intervenir les protéines de la famille Bcl2 (anti-apoptotique) et BAX (pro-apoptotique).
- voie intrinsèque : elle est initiée par la fixation de ligands sur des récepteurs de morts membranaires tels que TRAIL-R1 ou TRAIL-R2 [61, 11].

L'apoptose est exécutée par les enzymes caspases :

- initiation de l'apoptose : caspase 8.
- activation de l'apoptose : caspase 9.

Pour favoriser l'apoptose des cellules tumorales, on peut agir sur :

- la voie extrinsèque : inhibiteur de Bcl2 ou analogue de BAX (aucune molécule à l'étude),

¹ Human Epidermal growth Factor Receptor

² Insulin-like Growth Factor 1-Receptor

- la voie intrinsèque : agoniste des récepteurs de mort TRAIL-R1 et TRAIL-R2. Les agonistes en cours d'évaluation sont répertoriés en annexe 7.

* Invasion tissulaire :

✓ Métalloprotéinases :

Ces enzymes jouent un rôle clé dans le remodelage de la matrice extracellulaire [73]. Leur expression est importante dans les tumeurs car ils dégradent la membrane basale, ce qui permet à la tumeur d'envahir les tissus environnants [12]. De plus, ils semblent avoir un rôle dans la modulation de l'immunité et dans l'inflammation durant la tumorigénèse. Certains participent à la régulation de la prolifération cellulaire. Enfin, ils possèdent un rôle dans la stimulation et l'inhibition de l'angiogénèse.

Etant donné le rôle important des métalloprotéinases dans la croissance et l'invasion tumorale, plusieurs médicaments les inhibant sont actuellement en développement (annexe 8).

✓ Cox-2¹ :

La surexpression de Cox-2 est associée à un mauvais pronostic dans le CBNPC² [73]. Des résultats récents suggèrent que l'association à une chimiothérapie d'un inhibiteur de Cox-2 comme le Célécoxib (CELEBREX®, indiqué dans le soulagement des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante), chez des patients présentant une surexpression tumorale de Cox-2, améliorerait significativement la survie par rapport à la chimiothérapie seule [73, 84].

* Protéine chaperonne :

La traduction d'un gène résulte en une chaîne d'acides aminés de conformation tridimensionnelle hasardeuse [95]. Le rôle d'une protéine chaperonne est de lui assurer un

¹ Cyclo-oxygénase 2

² Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

repliement optimal. Sans elle, la chaîne d'acides aminés fraîchement traduite est inutile, et est détruite par le protéasome.

Or, certaines protéines chaperonnes assurent la maturation d'éléments impliqués dans l'oncogénèse. C'est le cas d'HSP90 qui a pour « clients » Bcr-abl, c-Raf, HER¹2 [13]. Des inhibiteurs d'HSP90 sont en cours de développement dans le but de promouvoir la destruction de ces éléments oncogènes fraîchement traduits. L'un de ces inhibiteurs (17-AAG, administré en IV) a déjà montré son efficacité dans le cancer du rein et le mélanome en phase II.

* La régulation épigénétique :

Le profil d'expression d'un gène dépend de l'accessibilité de facteurs de transcription et d'enzymes à l'ADN² [13]. La régulation de ce processus repose sur des modifications affectant la conformation de la chromatine, il s'agit de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation/méthylation des protéines histones. Deux familles d'enzymes sont impliquées dans la modification des histones :

- les histones acétyl-transférases,
- les histones désacétylases.

Dans de nombreuses tumeurs (sein, côlon), les modifications concernant les protéines histones sont associées à la répression de gènes suppresseurs de tumeurs et de gènes régulant le cycle cellulaire. De façon globale, l'inhibition des histones désacétylases exercerait une régulation positive des gènes pro-apoptotiques, et une régulation négative des gènes anti-apoptotiques. C'est la raison pour laquelle des inhibiteurs d'histones désacétylase sont en cours de développement (annexe 9).

¹ Human Epidermal growth factor Receptor

² Acide DésoxyriboNucléique

III. Principaux effets indésirables des thérapies ciblées étudiées

Avant de débiter cette seconde partie, il est important de préciser que l'oncologue référent doit être averti de tout effet indésirable gênant. De plus, il est le seul à pouvoir décider d'une diminution de la posologie ou d'une interruption du traitement anticancéreux.

1. Effets indésirables cutanés :

1.1. Rashes

1.1.1 Description

Le rash est un effet indésirable commun à toutes les thérapies ciblées étudiées. Il s'agit d'une éruption cutanée pouvant revêtir plusieurs présentations cliniques [74]. Sous thérapie ciblée, on en distingue trois.

La première et la plus courante est semblable à l'acné, elle est d'ailleurs souvent rapportée sous ce terme ou sous celui de rash acnéiforme par les soignants [14]. On la rencontre sous anti-EGFR¹ et sous Everolimus (AFINITOR®) [33]. Pour rappel, les traitements anti-EGFR étudiés dans cette thèse sont l'Erlotinib (TARCEVA®), le Gefitinib (IRESSA®) et le Lapatinib (TYVERB®).

La deuxième présentation clinique évoque une dermatite séborrhéique et est spécifique des thérapies anti-angiogéniques, à savoir Sorafenib (NEXAVAR®) et Sunitinib (SUTENT®)[15].

La troisième est commune aux anti-bcr-abl (Imatinib GLIVEC®, Dasatinib SPRYCEL®, Nilotinib TASIGNA®) et est plutôt de type allergique [16, 17].

Concernant les rashes dits « acnéiformes », ils sont l'un des effets indésirables les plus fréquents sous anti-EGFR car ils touchent entre 45% et 100% des patients selon les études[18,19]. Ils apparaissent généralement tôt dans le traitement (huit à dix jours sous anti-

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

EGFR, premières semaines sous Everolimus (AFINITOR®) sous la forme de papules et de pustules érythémateuses [20, 18, 33]. Les zones les plus communément touchées sont le visage, le tronc supérieur, et moins fréquemment, le cuir chevelu, les bras et/ou les jambes, l'abdomen, les fesses [14,33] (fig. 13 et 14). Les paumes des mains, la plante des pieds ainsi que les muqueuses sont épargnées. Le fait que ce rash soit souvent rapporté sous les termes d'acné ou de rash acnéiforme s'explique par l'aspect et la localisation des lésions [21].

L'intensité est dose-dépendante [18,33]. Il est important de noter que les personnes ayant eu d'importantes réactions cutanées sous Erlotinib (TARCEVA®) sont aussi fréquemment de bons répondeurs au traitement [73]. Cette relation a aussi été mise en évidence sous Gefitinib (IRESSA®) mais de façon moins significative [19]. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer ce phénomène :

- meilleure biodisponibilité du médicament dans la peau et dans la tumeur et/ou,
- prédisposition génétique à développer ce type de rash et à répondre au traitement correspondant à un polymorphisme du récepteur EGFR¹ et/ou,
- effet bénéfique de la réaction inflammatoire/immunitaire dans la peau et peut être aussi dans la tumeur [73].

Figures 13 et 14: Rash induit par un anti-EGFR [58]



Sous anti-EGFR, l'étiologie provient d'une inhibition directe du récepteur EGFR dans la peau. En effet, celui-ci est exprimé à la fois par les kératinocytes épidermiques, les glandes eccrines, sébacées et les follicules pileux [22]. Les expressions cutanées les plus importantes

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

sont retrouvées dans les kératinocytes indifférenciés situés près de la membrane basale de l'épiderme et dans le follicule pileux. Il possède un rôle dans la croissance épidermique, la protection contre les UV¹ et la cicatrisation.

L'histologie des lésions montre deux types de réactions :

- premièrement, une péri-folliculite caractérisée par un infiltrat inflammatoire modéré des couches superficielles du derme autour des follicules pileux ;
- deuxièmement, une folliculite neutrophilique suppurative [14].

L'aspect folliculocentrique des lésions s'explique par la forte densité de kératinocytes exprimant l'EGFR² dans les follicules pileux [22]. Par ailleurs, il permet de comprendre la distribution corporelle des lésions puisque les zones les plus touchées sont aussi celles qui sont les plus riches en follicules pileux.

Au niveau moléculaire, l'inhibition de l'EGFR engendre une série d'évènements. Les manifestations cliniques initiales du rash sont un œdème, une rougeur, et une sensation de brûlure du visage et du tronc [14]. Ces symptômes coïncident avec l'inhibition de l'EGFR dans les kératinocytes « basaux » qui provoque d'une part, un arrêt de la prolifération et la différenciation prématurée de ces kératinocytes ; d'autre part, une inflammation due à la sécrétion de chémokines par les cellules épithéliales [14,21]. Cette inflammation se traduit par des rougeurs, un œdème, et des douleurs.

Ensuite, la phase papulo-pustulaire du rash correspond à une augmentation du nombre de cellules inflammatoires, et à une accumulation de débris cellulaires dans les zones superficielles du derme à l'intérieur et autour des follicules pileux. Le tout associé à une vasodilatation et à un œdème de degré variable.

Enfin, dans la dernière phase, les lésions s'assèchent et forment des croûtes.

Pour terminer, ce type de rash ne doit en aucun cas être assimilé à une acné, car il n'y a pas d'hyperséborrhée ni de comédons. De plus, les cultures microbiologiques des lésions sont stériles.

¹ UltraViolets

² Epidermal Growth Factor Receptor

La deuxième présentation clinique des rashes, qui concerne les médicaments anti-angiogéniques et qui rappelle la dermatite séborrhéique, survient aussi de façon précoce dans les deux premières semaines de traitement sous Sorafenib (NEXAVAR®) (pas d'information sur le délai sous Sunitinib SUTENT®) [15,23]. Elle se caractérise par un érythème et une desquamation dont la topographie diffère selon la molécule :

- sous Sorafenib (NEXAVAR®), l'ensemble du visage est touché excepté les régions périorbitaires (fig. 15);
- sous Sunitinib (SUTENT®), les lésions sont regroupées autour des yeux, de la bouche et du nez.

La physiopathologie reste à découvrir.

Figure 15 : Erythème du visage respectant les régions périorbitaires sous Sorafenib (NEXAVAR®)



Pour finir, la dernière présentation possible des rashes est plutôt de type allergique[16,17]. Commune aux anti-bcr-abl, elle se manifeste précocement de deux manières :

- la première, rapportée sous Imatinib (GLIVEC®) et Dasatinib (SPRYCEL®), comporte des macules et des papules prurigineuses sur les avant-bras, le tronc, les jambes et le visage ;
- la seconde, mentionnée sous Nilotinib (TASIGNA®), est définie comme eczématiforme ou psoriasiforme et siège sur le visage, le cou, le décolleté, le tronc, mais rarement sur les membres inférieurs.

Bien que la présentation de ces rashes rappelle celle d'une réaction allergique, l'étiologie immunologique n'est pas forcément retenue. Le fait que cet effet soit dose dépendant sous Imatinib (GLIVEC®) est plutôt en faveur d'un mécanisme pharmacologique [24]. La stimulation du récepteur c-kit, exprimé par les mastocytes et les mélanocytes, a déjà été mise en cause dans l'origine de la dermatite atopique, ce qui laisse penser que son inhibition puisse aussi avoir des effets délétères dermatologiques. Des recherches plus approfondies mériteraient d'être faites dans ce sens.

1.1.2. Prévention

La prévention des rashes passe d'abord par des mesures non médicamenteuses. Un bon choix des produits d'hygiène est primordial [20]. Il est important de privilégier les savons doux type syndets ou pains surgras dans un objectif de non agression de la peau et de prévention de la sécheresse cutanée, susceptible d'évoluer en rash. De même, les produits de maquillage et les démaquillants doivent aussi être les plus doux possible. C'est pourquoi il est préférable d'orienter ces patients vers des gammes dites « dermocosmétiques » type Avène®, La Roche Posay®, Uriage®, etc...

Les patients doivent être encouragés à utiliser des crèmes émollientes de façon pluriquotidienne, en prenant garde à proscrire celles qui contiennent de l'alcool car elles ont un effet desséchant [14,23,17].

Enfin, il semble que sous anti-EGFR¹, sous Everolimus (AFINITOR®), et sous anti-angiogéniques, les zones corporelles exposées au soleil soient plus souvent touchées par le rash, donc, il est conseillé aux patients de limiter leur exposition au soleil dès le début de ces traitements [21, 23, 33]. Les zones corporelles exposées doivent être protégées par des écrans solaires d'une protection équivalente ou supérieure à 30 (indice SPF²), en préférant les écrans minéraux (dioxyde de titane, oxyde de zinc) aux filtres chimiques. L'application doit être renouvelée toutes les deux heures.

Ensuite, seulement sous anti-EGFR, l'instauration d'un traitement antibiotique per os composé d'une tétracycline dès le début du traitement, peut permettre de réduire significativement la sévérité des lésions (sans pour autant en diminuer l'incidence) [25].

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

² Sunburn Protection Factor

1.1.3. Prise en charge

Les patients souffrant de rash se plaignent le plus souvent :

- d'une gêne esthétique et/ou,
- de douleur et/ou,
- de démangeaisons.

Les symptômes généraux tels que les douleurs et les démangeaisons peuvent être traités de façon respective par des antalgiques de palier 1 comme le Paracétamol (p.e. Doliprane®) et des antihistaminiques per os (anti-H1) [24,16,14,17].

En revanche, le traitement des lésions cutanées est fonction du grade de toxicité du rash. Celui-ci s'identifie le plus souvent grâce à la classification de l'institut national du cancer (annexe 10). Toutefois, pour certains traitements, ce mode de classement n'est pas le plus adapté [66]. Effectivement, le critère principal est le pourcentage de surface corporelle atteinte. Or, sous traitement anti-EGFR¹ et sous Everolimus (AFINITOR®), les rashes sont souvent limités au visage et à la partie supérieure du thorax, tout en pouvant être sévères sur ces zones (démangeaison, douleur, gêne psychosociale importante). C'est pourquoi une autre classification a été proposée dans ces cas (annexe 11).

D'une manière générale, l'apprentissage par les patients de techniques de maquillage visant à masquer les lésions permet de réduire la gêne esthétique (annexe 12).

* Prise en charge du rash « acnéiforme » :

Un rash identifié comme léger selon la classification de Lynch ne nécessite pas obligatoirement un traitement médicamenteux [21]. Si toutefois le patient se plaint d'une gêne de quelque sorte que ce soit, le choix de la thérapie se portera sur un traitement local à base soit, de dermocorticoïdes de classe 1 ou 2 soit, d'antibiotiques type Clindamycine 1% (DALACINE®). En principe, le traitement par dermocorticoïdes ne doit pas dépasser quatorze jours sans interruption, en raison du risque majoré de surinfection. Une pause de sept jours est recommandée entre chaque « cure ».

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

De manière commune, les traitements de l'acné topiques ou per os tels que le Peroxyde de benzoyle (p.e. CUTACNYL®) et les rétinoïdes doivent être évités, car leur propriété desséchante peut aggraver une xérose souvent présente sous ces traitements [21, 25].

Pour un rash modéré, on ajoutera aux mesures précédentes des antibiotiques systémiques, s'ils n'ont pas déjà été prescrits en prévention. Les molécules de la famille des tétracyclines sont les plus adaptées car elles possèdent en plus de leur effet antibiotique, une action anti-inflammatoire propre à leur classe [14]. La Doxycycline (VIBRAMYCINE N®) et la Minocycline (MYNOCINE®) sont les spécialités les plus souvent prescrites [21].

En cas d'inefficacité des dermocorticoïdes, il est possible de les remplacer par des immunomodulateurs topiques comme le Tacrolimus (PROTOPIC®). Attention, utilisé à long terme ce type de médicament peut augmenter le risque de développer des cancers de la peau et des lymphomes.

En dernier lieu, un rash sévère nécessite une diminution de la dose quotidienne de la chimiothérapie, associée à la prescription de corticoïde systémique type Methylprednisolone (MEDROL®) sur une courte durée [19, 20].

En cas d'échec de ces mesures au bout de deux à quatre semaines, la chimiothérapie doit être interrompue, ce qui permet de faire régresser les lésions en une à deux semaines. Attention, les moyens mis en place pour prendre en charge le rash ne doivent pas être interrompus pour autant car ces médicaments ont des demi-vies longues.

Du reste, les surinfections des lésions étant fréquentes, il est important de préciser que dans ces cas-là les antibiotiques de première intention seront encore ceux de la famille des tétracyclines, au vu de leur spectre efficace sur le Staphylocoque et de leur action anti-inflammatoire.

* Prise en charge du rash sous anti-angiogéniques :

Ce type de lésion ne requiert généralement pas de traitement [15]. Cependant, si le patient le réclame, un traitement local comportant des émoullients et/ou du Kétoconazole (KETODERM®) et/ou un dermocorticoïde de classe 2 ou 3 peut être proposé.

Il existe par ailleurs chez certaines marques dermocosmétiques, des produits d'hygiène et de soins destinés aux peaux souffrant de dermatite séborrhéique (p.e. Bioderma Créaline DS, Ducray Kelual). Il peut donc être intéressant de conseiller ces produits seuls ou en association avec les traitements cités ci-dessus.

* Prise en charge du rash sous anti-bcr-abl :

En se basant sur la classification des rashes de l'institut national du cancer (annexe 10), les niveaux de toxicité 1 et 2 peuvent-être pris en charge par des dermocorticoïdes préférentiellement de niveau fort à très fort sous Nilotinib (TASIGNA®) [26,16,17]. Par exemple : Clobetasol (DERMOVAL®) ou Betamethasone (p.e BETNEVAL®) à raison d'une application par jour pendant au moins dix jours, avec un sevrage progressif sur un mois.

Ensuite, pour des lésions de grade 3 ou 4, une diminution de la dose quotidienne de la chimiothérapie ou une interruption temporaire de celle-ci peut être envisagée, en association à la prescription de corticoïdes systémiques [17,27,15,16]. Il est important de noter que les glucocorticoïdes sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'Imatinib (GLIVEC®) par induction du cytochrome 3A4, mais comme l'Imatinib (GLIVEC®) est souvent interrompu dans les grades sévères, cela ne pose pas réellement de problèmes en pratique [26].

1.2. Syndrome main-pied

1.2.1. Description

Le syndrome main-pied est un effet indésirable des traitements anti-angiogéniques (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®) et de l'Everolimus (AFINITOR®).

Il est également rapporté sous Lapatinib (TYVERB®) mais uniquement dans le cadre d'une association Lapatinib-Capécitabine [66]. D'ailleurs, dans l'étude concernée, l'incidence du syndrome main-pied est la même dans les bras Lapatinib-Capécitabine et Capécitabine seule, ce qui permet de penser que celui-ci est du à la Capécitabine (XELODA®) (effet indésirable connu avec celle-ci en monothérapie) [96, 66].

Sous anti-angiogéniques et sous Lapatinib (TYVERB®), les premiers signes du syndrome sont des dysesthésies de type fourmillements et engourdissements ressenties dans la paume des mains et la plante des pieds [73,66]. Ensuite, l'évolution diffère selon les traitements.

Le syndrome main-pied vu sous anti-angiogéniques a comme principale caractéristique une hyperkératose qui se manifeste par la présence de corne sur les zones de pression et/ou de frottements. Pour les pieds, il s'agit des talons, des têtes des métatarsiens et/ou des zones de frottement des chaussures (fig. 16). Ces lésions hyperkératosiques peuvent apparaître mais sont le plus souvent préexistantes et semblent s'aggraver sous traitement avec l'apparition de fissures et de desquamation (fig. 17). Elles peuvent aussi devenir inflammatoires et aller parfois jusqu'au décollement bulleux.

Figures 16 et 17: Syndrome main-pied sous anti-angiogéniques [15]



Fig. 16: Erythème plantaire associé à une hyperkératose jaunâtre prédominant aux points d'appui



Fig. 17 : Hyperkératose fissuraire prédominant sur le talon

Dans le syndrome main-pied lié au Lapatinib (TYVERB®), les prodromes font d'abord place à une rougeur et à un œdème [66]. Puis, des squames peuvent apparaître, ainsi que des saignements et des ulcérations.

Je n'ai trouvé aucune information sur le syndrome main-pied rencontré sous Everolimus (AFINITOR®), mais en pratique, il est semblable à celui décrit sous anti-angiogéniques.

Bien que rarement sévère, ce syndrome peut causer un handicap fonctionnel majeur, allant jusqu'à l'impotence avec difficulté à la marche et à la préhension des objets [73,28].

La physiopathologie n'est pas clairement élucidée. Sous anti-angiogéniques, l'histologie cutanée révèle des lésions non spécifiques telles qu'une hyperkératose, un infiltrat inflammatoire et un œdème du derme, une dilatation et une altération de la paroi des capillaires.

Au niveau moléculaire, il existe des interactions entre le derme et l'épiderme indispensables au maintien de leur intégrité et de leur régénération [29]. Il est donc aisément concevable qu'une altération de l'un de ces tissus puisse entraîner une altération de l'autre.

Les cibles communes aux thérapies anti-angiogéniques étudiées (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®) sont les récepteurs VEGFR¹, PDGFR² et Flt3 [84]. On sait d'une part que le récepteur PDGFR est exprimé par les fibroblastes et les cellules endothéliales des capillaires du derme [29]. On sait d'autre part que le récepteur VEGFR est exprimé par les cellules endothéliales des capillaires du derme. Il est possible que l'inhibition simultanée de ces deux récepteurs conduise à une altération des mécanismes de réparation des capillaires, et donc à une inflammation du derme. Cette inflammation est peut-être à l'origine de dommage dans l'épiderme, notamment au travers d'une diminution de la sécrétion de facteurs de survie causant l'apoptose des kératinocytes, et d'une augmentation de la sécrétion de substances pro-inflammatoires. Ces dommages épidermiques pourraient se traduire cliniquement par un syndrome main-pied.

¹ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

² Platelet-Derived Growth Factor Receptor

La localisation palmo-plantaire de ce syndrome peut s'expliquer par l'exposition quotidienne de ces zones à des microtraumatismes (pression, frottements) générateurs de lésions capillaires.

L'inhibition combinée de VEGFR¹ et PDGFR² semble être essentielle car l'inhibition seule des récepteurs PDGFR et c-kit (Imatinib) ou du facteur VEGF³ (Bevacizumab) ne suffit pas à induire un syndrome main-pied [30].

1.2.2. Prévention

Il semble qu'une hyperkératose plantaire préexistante au traitement favorise la survenue du syndrome [15,67]. C'est pourquoi il est recommandé aux patients de traiter toute zone d'hyperkératose avant de commencer le traitement. Les soins de pédicure doivent être réalisés par un pédicure expérimenté et doivent comprendre un décapage doux, suivi de l'application d'une crème émolliente et kératolytique. D'ailleurs, l'hydratation de la peau par des crèmes émollientes doit être poursuivie en prévention tout au long du traitement. Pour donner un exemple, l'urée à une concentration inférieure à 10% est un bon hydratant et fait partie de la composition de nombreuses de crèmes (p.e. Eucerin®, Xerial®).

Egalement, pendant le premier mois de traitement, il est préférable d'éviter toute activité sportive potentiellement traumatisante pour les mains et/ou les pieds [30].

Dans le même registre, le port de chaussures confortables et couvrantes doit être privilégié (éviter les hauts talons ou les chaussures serrées), ainsi que celui de gants et de chaussettes épaisses en coton [15,67,30].

1.2.3. Prise en charge

Une fois que les lésions sont installées, des traitements symptomatiques peuvent améliorer le confort du patient, prévenir l'aggravation du syndrome, et éviter l'arrêt d'une thérapie potentiellement efficace sur le plan anti-tumoral. Il n'existe pas de traitement consensuel. Les traitements symptomatiques sont médicamenteux et non médicamenteux.

¹ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

² Platelet Derived Growth Factor Receptor

³ Vascular Endothelia Growth Factor

Concernant les traitements non médicamenteux, en plus des conseils prodigués lors de la prévention on préconise aux patients :

- de minimiser le contact de leurs pieds et de leurs mains avec l'eau chaude (bains/douches chaudes) susceptible d'exacerber les symptômes (contrairement à l'eau froide),
- en cas de lésions hyperkératosiques sur les zones de pression plantaire, de porter de semelles absorbantes pour répartir les appuis de manière plus homogène [30,15,67].

Les traitements médicamenteux quant à eux, sont choisis en fonction du grade de sévérité du syndrome (annexe 13).

Devant un syndrome de grade 1, des topiques émollients (urée à moins de 10%) et/ou kératolytiques (urée entre 20% et 40% ou acide salicylique à 6%) sont indiqués. Ils doivent être appliqués quotidiennement voir pluri quotidiennement en fonction de l'épaisseur de la couche cornée [31]. Le pharmacien d'officine peut facilement conseiller ces traitements aux patients car ils ne nécessitent pas de prescription médicale. En outre, l'efficacité des crèmes émollientes peut être améliorée par une application en soirée suivie du port de gants et/ou de chaussettes nocturnes [30].

En présence d'un syndrome de grade 2, la prescription de corticoïdes locaux tel que le Clobetasol à 0.05% (DERMOVAL®) en pommade deux fois par jour associée aux mesures du grade 1 semble efficace [15,30]. De plus, dans la prise en charge de la douleur, la prescription d'anesthésiques locaux (Lidocaïne 2%) et d'antalgiques généraux (Paracétamol, AINS¹, Codéine) peuvent être utiles en ayant pris soin d'exclure toute contre-indication. En dernier lieu, il est possible de diminuer la posologie quotidienne de la chimiothérapie de moitié sur une durée de minimum 7 jours, jusqu'à régression du syndrome en grade 1. Il sera ensuite possible de reprendre le traitement à pleine dose.

Pour finir, devant un syndrome de grade 3, les mesures précédemment énoncées doivent être poursuivies, et le traitement interrompu pendant une durée minimale de 7 jours jusqu'à régression des lésions en grade 1. Il sera ensuite possible de le reprendre à 50% de la dose antérieure. En cas de non rechute, la dose pourra alors être ré-augmentée jusqu'à 100%.

¹ Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

1.3. Xérose

1.3.1. Description

Une xérose est rapportée sous traitement anti-EGFR ¹ (Erlotinib TARCEVA®, Gefitinib IRESSA®, Lapatinib TYVERB®), anti-angiogéniques (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®), sous Imatinib (GLIVEC®) et sous Everolimus (AFINITOR®).

Elle concerne environ un tiers des patients sous anti-EGFR et sous anti-angiogéniques après deux à trois mois de traitement [73,20]. En revanche, je n'ai pas trouvé d'information sur le délai d'apparition pour l'Imatinib (GLIVEC®) et l'Everolimus (AFINITOR®). De même, je n'ai pas trouvé de description clinique de la xérose sous anti-angiogéniques, ni sous Imatinib (GLIVEC®) et Everolimus (AFINITOR®) mais je présume qu'elle doit être similaire à celle décrite sous anti-EGFR.

Il s'agit d'une sécheresse le plus souvent diffuse, ressentie comme inconfortable, prurigineuse, voir même douloureuse, et qui se traduit cliniquement par une peau fragilisée d'aspect écaillé [73,32].

Il est important de noter que chez les patients âgés, et/ou préalablement traités par cytotoxique, et/ou possédant des antécédents personnels d'eczéma atopique, la sécheresse est plus intense et peut se compliquer d'un eczéma astéatotique [22].

Enfin, il faut savoir que la xérose ou l'eczéma peuvent tous les deux prédisposer à des surinfections bactériennes et virales par *S.aureus* ou *H.simplex* [32].

A des stades avancés de sécheresse, des fissures douloureuses peuvent paraître sur le bout des doigts et des orteils ainsi que sur le dos des articulations inter-phalangiennes (fig. 18) [22].

Sous anti-EGFR, la physiopathologie repose sur une anomalie de la différenciation des kératinocytes. L'épiderme fonctionnant comme une barrière contre l'environnement grâce à la superposition de plusieurs couches de kératinocytes différenciés morts, la différenciation anormale des kératinocytes sous anti-EGFR conduit à une altération du fonctionnement de

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

cette barrière, à la fois par une modification de la couche cornée, et par un dysfonctionnement des glandes sébacées. La conséquence est une peau sèche et déshydratée.

La physiopathologie liée aux autres traitements est inconnue.

Figure 18 : Fissures de la pulpe des doigts sous anti-EGFR¹ [58]



1.3.2. Prévention

Habituellement, cet effet indésirable peut-être assez facilement prévenu par l'usage de savons surgras ou de syndets, d'huiles de bain et d'émollients [25].

Les marques dermocosmétiques Avène® et Uriage® propose toutes deux des gammes pour les peaux sèches à très sèches : Xémose chez Uriage® et Trixera chez Avène®. Sinon, la crème émollente Dexeryl® à l'avantage d'être remboursée.

Les patients doivent utiliser les émollients pluri-quotidiennement, et doivent être avertis que leur efficacité est augmentée en cas d'application après la douche sur une peau encore humide [32].

Du reste, il est indispensable d'éviter les produits contenant de l'alcool car ils sont desséchants.

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

1.3.3. Prise en charge

Si malgré tout les mesures précédentes ne suffisent pas :

- en cas de fissures (le plus souvent situées sur le bout des doigts et/ou sur les chevilles), des crèmes cicatrisantes sont indiquées en pratique (p.e. Homeoplasmine®, Bepanthen®, Avibon®) ;

- en cas de démangeaisons, l'utilisation de compresses froides ou de crèmes mentholées rafraîchissantes permet de soulager les patients dans un premier temps. Ensuite, des antihistaminiques oraux peuvent être prescrits bien qu'ils semblent peu efficaces chez les patients traités par anti-EGFR¹. Par ailleurs, chez les patients sous Erlotinib (TARCEVA®), l'Aprepitant (EMEND®), un antagoniste des récepteurs à la substance P NK1 humaine utilisé comme antiémétique, a récemment montré une efficacité dans le soulagement des démangeaisons. Cependant, il ne dispose pas encore d'une AMM² dans cette indication ;

- en cas de prurit lié à une eczématisation des lésions, les dermocorticoïdes sont un traitement de premier choix [32].

1.4. Affections des ongles

1.4.1. Description

Il y a deux types d'affections des ongles :

- les paronychies observées sous anti-EGFR (Erlotinib TARCEVA®, Gefitinib IRESSA®, et Lapatinib TYVERB®) et sous Everolimus (AFINITOR®),
- les hémorragies sous-unguéales sous anti-angiogéniques (Sorafenib NEXAVAR® et Sunitinib SUTENT®).

Les paronychies sont des inflammations du pourtour des ongles qui se traduisent cliniquement par un érythème, un œdème et une peau fragilisée (fig. 19) [74,20].

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

² Autorisation de Mise sur le Marché

Elles sont parfois accompagnées de bourgeons charnus sur les bords latéraux des ongles des doigts et des orteils (fig. 20). Sous anti-EGFR¹, leur délai d'apparition est de un à trois mois [73].

Figures 19 et 20: Paronychies dues à un anti-EGFR [20]



Figure 19:
Erythèmes et œdèmes



Figure 20:
Bourgeon charnu

La douleur et le handicap occasionnés sont très importants [73]. De plus, le risque d'infection est majeur. Les pathogènes les plus fréquemment rencontrés sont *S. aureus*, *Streptococcus* et *Enterococcus* pour les bactéries Gram + ; *Escherichia coli*, *Klebsiella* et *Pseudomonas* pour les bactéries Gram - ; *Candida* pour les levures [32].

Les lésions peuvent s'améliorer ou disparaître spontanément en continuant le traitement mais ont tendance à récidiver sur le même doigt ou le même orteil [73]. De plus, la cicatrisation peut prendre des semaines et cela même en cas d'interruption du traitement [18].

Histologiquement, on observe un infiltrat inflammatoire dermique mixte composé à la fois de neutrophiles, de cellules plasmiques et de lymphocytes [32].

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

La physiopathologie de cet effet secondaire n'est pas clairement définie. Une interaction avec le métabolisme de l'acide rétinoïde a été évoquée car des réactions similaires ont été observées avec des traitements par rétinoïdes systémiques [73]. Par ailleurs, le rôle du récepteur EGFR¹ dans la croissance et la protection de l'épiderme est aussi une piste.

Au sujet des hémorragies sous-unguéales observées sous anti-angiogéniques (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®), elles apparaissent dans le premier mois de traitement sous la forme de lignes longitudinales noires ou rouges foncées situées sous la partie distale des ongles. Elles peuvent atteindre un ou plusieurs doigts, et plus rarement les orteils (fig. 21).

Figure 21 : Hémorragies sous-unguéales en flammèches [28]



Asymptomatiques, elles ne témoignent pas à priori de phénomènes thromboemboliques, ni de maladie auto-immune associée [73]. En revanche, il est possible que sous l'effet de l'inhibition du récepteur VEGFR² les capillaires cutanés deviennent plus fragiles, plus sensibles aux microtraumatismes, et se réparent moins bien.

Pour finir, des onychodystrophies sont rapportées sous Everolimus (AFINITOR®) mais sans plus de précision [84].

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

² Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

1.4.2. Prévention

Les mesures de prévention contre les paronychies consistent à éviter les traumatismes qui peuvent favoriser leur apparition, c'est-à-dire mettre des gants pour faire la vaisselle et la lessive, couper les ongles à ras, extraire les ongles incarnés et porter des chaussures confortables [20, 32].

Appliquer une pommade à base d'hydrocarbures constitue aussi une bonne protection contre les agressions extérieures de par leur effet barrière (p.e. Excipial Protect®, Cicabiafine®).

Quant aux hémorragies sous-unguéales et aux onychodystrophies, il n'est pas possible de les prévenir.

1.4.3. Prise en charge

Une fois que les paronychies sont installées, elles peuvent soit guérir spontanément, soit nécessiter la mise en place d'un traitement médicamenteux (notamment en cas de douleur, de gêne dans la réalisation des activités quotidiennes, ou de surinfection) [20]. Dans ce dernier cas, aucun médicament n'a prouvé son efficacité.

De façon empirique, des dermocorticoïdes tels que le Clobetasol à 0.05% (DERMOVAL®) sont utilisés pour prévenir l'aggravation de l'inflammation [20, 33]. La Doxycycline (VIBRAMYCINE N®) par voie orale à raison de 100 mg à 200 mg par jour pendant six semaines s'est aussi révélée efficace de manière anecdotique de part son action anti-inflammatoire.

En raison de surinfections fréquentes, des mesures de prévention telles que la réalisation de bains antiseptiques et/ou l'application d'antibiotiques topiques doivent être mises en place dès l'apparition des paronychies [33,20,18]. Si malgré ces moyens une surinfection est suspectée, une culture doit être réalisée. En cas de résultat positif, la prescription d'antibiotiques oraux est nécessaire. Pour remarque, la récurrence d'un même type de germe dans les cultures doit faire éliminer tous les vecteurs possibles de l'infection : changer quotidiennement de chaussettes, éventuellement de chaussures et de gants.... [32].

Si des bourgeons charnus apparaissent, l'application hebdomadaire de nitrate d'argent est recommandée [32, 33].

Pour les hémorragies sous-unguéales, aucune mesure de prise en charge n'est nécessaire puisque ces lésions sont bénignes et asymptomatiques [15]. De plus, elles disparaissent spontanément avec le temps sans arrêter le traitement.

Enfin, les onychodystrophies sont en pratique réversibles à l'arrêt du traitement.

1.5. Atteintes des cheveux et du cuir chevelu

1.5.1. Description

Ces atteintes peuvent se manifester de quatre manières différentes selon les traitements, à savoir :

- une alopécie,
- une modification de la texture des cheveux,
- une dépigmentation des cheveux,
- des dysesthésies du cuir chevelu.

L'alopécie est rapportée sous anti-EGFR ¹ (Erlotinib TARCEVA®, Gefitinib IRESSA®, Lapatinib TYVERb®), sous anti-angiogéniques (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®), et sous anti-bcr/abl (Imatinib GLIVEC®, Dasatinib SPRYCEL®, Nilotinib TASIGNA®) [73,84].

Sous anti-EGFR, c'est un effet indésirable tardif qui n'apparaît qu'après deux ou trois mois de traitement. L'alopécie prédomine sur les golfes temporaux et sur le vertex mimant une alopécie androgénique (fig. 23).

Sous anti-angiogéniques, je n'ai pas trouvé le délai d'apparition ni la description topographique de l'alopécie. En revanche, il n'est pas rare que celle-ci ne soit que temporaire, et qu'on observe une repousse des cheveux tout en continuant le traitement [73,15].

Enfin, je n'ai trouvé aucune information pour les autres traitements.

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

Figures 22 et 23 : Alopécie et modifications de la texture des cheveux sous Erlotinib (TARCEVA®) [64]

Fig. 22 :



Fig. 23 :



La physiopathologie n'est décrite que pour les anti-EGFR¹. Elle semble être directement liée au rôle du récepteur EGFR dans le cycle pileux [73]. En effet, comme cité précédemment ce récepteur est fortement exprimé dans le follicule pileux, et des études réalisées chez les souris montrent que l'absence d'EGFR fonctionnel au niveau de l'épiderme entraîne un blocage des follicules pileux en phase anagène (phase de croissance), ce qui déclenche une inflammation puis une nécrose des follicules [32].

Au sujet des modifications de la texture des cheveux, elles ne concernent que les traitements anti-EGFR et anti-angiogéniques. Les cheveux deviennent plus fragiles, plus secs, plus bouclés et difficiles à coiffer (voir fig. 23) [73]. Le délai d'apparition ainsi que la physiopathologie sous anti-EGFR sont les mêmes que pour l'alopecie. Ils ne sont pas décrits pour les anti-angiogéniques.

La dépigmentation des cheveux est spécifique du Sunitinib (SUTENT®). Quatre à six semaines après le début du traitement, il est possible d'observer une succession de bandes

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

dépigmentées et pigmentées que l'on appelle « signe du drapeau », et qui symbolise les périodes de traitement et d'arrêt (fig. 24 et 25). La physiopathologie reste à découvrir.

Fig. 24 et 25 : Alternance de dépigmentation et repigmentation des cheveux au cours d'un traitement séquentiel sous Sunitinib (SUTENT®) [15, 28]

Fig. 24 :



Fig. 25 :



En dernier lieu, des dysesthésies du cuir chevelu rencontrées uniquement sous Sorafenib (NEXAVAR®) peuvent survenir dans les trois premières semaines de traitement[73]. Elles se manifestent par des sensations de brûlures, de démangeaisons et de douleurs du cuir chevelu. Environ la moitié des patients en sont touchés. Ceci-dit, elles disparaissent généralement rapidement, en quelques jours ou quelques semaines. La physiopathologie n'est pas connue.

1.5.2. Prévention et prise en charge

Il n'existe pas à ce jour de mesure qui ait prouvé une quelconque efficacité dans la prévention ou la prise en charge de ces effets.

Cependant, en pratique, des dermatologues orientent ces patients vers des lotions antichute, du Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou des compléments alimentaires oraux, même si l'efficacité de ces produits n'est pas prouvée.

1.6. Oedèmes

1.6.1. Description

Des oedèmes ont été signalés avec tous les anti-bcr-abl (Imatinib GLIVEC®, Dasatinib SPRYCEL®, Nilotinib TASIGNA®) mais avec des incidences et des présentations cliniques différentes [27].

Il semblerait qu'ils soient plus fréquents sous Imatinib (GLIVEC®) (42% d'oedèmes sous Imatinib versus 19% sous Dasatinib dans une étude de phase III, et 39% d'oedèmes sous Imatinib versus 8% sous Nilotinib dans une étude de phase III). C'est d'ailleurs l'un des effets indésirables le plus fréquent sous ce traitement [24].

En revanche, ils sont majoritairement superficiels et de sévérité moyenne, contrairement au Dasatinib (SPRYCEL®) où les incidences des oedèmes superficiels et non superficiels paraissent plus rapprochées (14% d'épanchements pleuraux versus 17% d'oedèmes superficiels sous Dasatinib dans une étude, contre moins de 7% d'oedèmes non superficiels versus 60% d'oedèmes superficiels sous Imatinib dans une autre étude) [24,27].

On les retrouve le plus souvent au niveau des membres inférieures et en périorbitaire contrairement au Dasatinib (SPRYCEL®) et au Nilotinib (TASIGNA®) où la fréquence des oedèmes périorbitaires est moins importante [27, 16]. Les oedèmes périorbitaires sont généralement plus importants le matin et ils peuvent gêner la vision s'ils sont sévères [24].

Le sexe féminin, un âge supérieur à 65 ans, ainsi qu'une insuffisance cardiaque et/ou rénale sont des facteurs favorisants.

1.6.2. Prévention

Les mesures de prévention consistent à apprendre aux patients à surveiller leur poids et à dépister les signes évocateurs d'un épanchement pulmonaire et/ou péricardique [27]. Pour l'épanchement pulmonaire, il s'agit par exemple d'une toux sèche associée ou non à une dyspnée.

Plus particulièrement, chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux et/ou cardiaques, il est possible de débiter l'Imatinib (GLIVEC®) à dose réduite (300mg/j), puis d'augmenter la dose quotidienne progressivement jusqu'à 400 ou 600mg/j en fonction de la tolérance [24].

Par contre, étant donné que les facteurs de risque d'œdème n'ont pas encore été identifiés pour les autres traitements, il n'existe pas de recommandation semblable à leur sujet.

1.6.3. Prise en charge

Lors de la présence d'œdèmes dits périphériques (i.e. qui ne concernent pas la tête), ou lors d'une prise de poids rapide, le traitement de choix est un diurétique [27]. Le Furosémide (LASILIX®) est cité en première intention dans la plupart des références, associé à une supplémentation en sels de potassium [16]. La posologie d'attaque est de 40mg par jour, elle est adaptée en fonction des résultats.

Dans les cas sévères, il est recommandé d'interrompre le traitement anticancéreux jusqu'à rééquilibration hydrique [27]. Ensuite, le traitement peut être repris à dose réduite sous couvert ou non d'un diurétique [27,16].

Au sujet des œdèmes périorbitaires (appartenant aux œdèmes dits non périphériques), ils nécessitent la plupart du temps un arrêt du traitement sans pour autant requérir la mise en place de soins de supports spécifiques [24]. Chez certains patients, un régime pauvre en sel permet de les réduire. Dans les cas les plus sévères, des diurétiques et des dermocorticoïdes sont aussi indiqués.

Enfin, la présence d'une toux et/ou d'une dyspnée doit conduire à la réalisation d'une radiographie pulmonaire [27]. En cas d'épanchement pulmonaire, le traitement est ajusté ou interrompu, et des soins de support comprenant des diurétiques et des corticoïdes sont instaurés. Dans les cas les plus sévères, une oxygénothérapie et une thoracocentèse peuvent être nécessaires. La reprise du traitement après interruption une fois l'épanchement pleural résolu est a priori possible pour les patients préalablement traités Dasatinib (SPRYCEL®), ce n'est pas précisé pour les autres traitements [16].

1.7. Trouble de la pigmentation cutanée

1.7.1. Description

Une coloration jaunâtre de la peau est notée chez environ 30% des patients traités par Sunitinib (SUTENT®) (fig. 26) [15]. Elle témoigne d'une imprégnation du médicament mais sa présence et son intensité ne sont pas des facteurs prédictifs de l'efficacité de traitement. La physiopathologie est inconnue.

Figure 26 : Coloration jaunâtre du tégument sous Sunitinib (SUTENT®)



1.7.2. Prévention et prise en charge

Il n'existe pas de moyen de prévention ni de prise en charge de cet effet mais les patients doivent être informés de sa survenue potentielle. De plus, en pratique, la coloration est rapidement réversible (< 2 semaines) à l'arrêt du traitement.

2. Effets indésirables gastro-intestinaux :

2.1. Diarrhées

2.1.1 Description

La diarrhée est un effet indésirable précoce que l'on retrouve avec toutes les thérapies ciblées étudiées. Elle apparaît la plupart du temps dans les premières semaines de traitement, et se caractérise par une augmentation de la fréquence des selles et par une diminution de leur consistance [34]. Elle semble survenir aussi bien le jour que la nuit, et peut parfois être imprévisible, ce qui peut perturber la vie sociale des patients qui n'osent plus quitter leur domicile [31, 23].

Parmi les hypothèses qui tentent d'expliquer sa physiopathologie, on retrouve un effet toxique direct des thérapies ciblées sur la muqueuse intestinale. Ceci est conforté par plusieurs observations dont :

- une fréquence supérieure des diarrhées sous thérapie ciblée orale en comparaison à celle observée sous thérapies ciblées injectables ;
- une incidence et une intensité des diarrhées proportionnelles à la dose de la thérapie ciblée ;
- la présence d'atrophies villositaires de l'intestin grêle sous anti-mTor pouvant conduire à un syndrome de malabsorption ;
- une incidence et une intensité des diarrhées inversement proportionnelles à la fonction de glucuronidation des patients (pour les thérapies concernées par cette métabolisation) [34].

Par ailleurs, le récepteur EGFR¹ étant connu pour être un régulateur négatif des ions chlorides au niveau intestinal, il est possible que son inhibition directe par les médicaments anti-EGFR conduise à une augmentation de la sécrétion de ces ions dans la lumière intestinale, et par conséquent à une augmentation parallèle de la sécrétion d'ions sodium selon le principe d'osmolarité. Or, l'eau suivant les mouvements des ions sodium, ceci conduirait à une augmentation de l'hydratation des selles, et donc à une diarrhée.

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

Enfin, la dernière hypothèse évoque des troubles de la motilité intestinale sous anti-c-kit, induits par l'inhibition directe du récepteur c-kit au niveau des cellules de Cajal qui possèdent une fonction de pacemaker intestinal [24].

2.1.2. Prévention

Sous Imatinib (GLIVEC®) et sous Dasatinib (SPRYCEL®), les diarrhées peuvent être limitées si les comprimés sont pris pendant un repas, si possible, lors du repas le plus copieux de la journée [27].

En dehors de ceci, aucun moyen n'a réellement prouvé son efficacité en prévention.

2.1.3. Prise en charge

Il convient en premier lieu d'écartier toute cause non liée au traitement, c'est-à-dire rechercher et exclure :

- une alimentation riche en fibre ;
- la prise d'autres médicaments inducteurs de diarrhée (laxatif/antiacide/antibiotique) ;
- la présence d'une infection concomitante, d'une chirurgie intestinale récente ou d'une radiothérapie abdominale [34].

Ensuite, le traitement est choisi en fonction du grade de toxicité de la diarrhée, lui-même défini selon les critères de l'institut national du cancer (annexe 14).

Cependant, ces critères n'étant pas exhaustifs, il est nécessaire de rechercher par ailleurs des facteurs de complication tels que :

- des vomissements sévères (>grade 2, annexe 15),
- de la fièvre,
- des signes de déshydratation [35].

Ceci fait, devant une diarrhée de grade 1 ou 2 et en l'absence de signe de complication, un régime alimentaire adapté et la prescription d'un traitement médicamenteux symptomatique sont la plupart du temps suffisants [34,31,36].

Au sujet du régime alimentaire, il est conseillé d'éviter les aliments épicés, gras et/ou difficiles à digérer (p.e. choux). Les produits laitiers doivent être supprimés jusqu'à une semaine après résolution de la diarrhée, en raison d'une intolérance temporaire au lactose induit par une diminution de l'activité de la lactase en période de diarrhée. Au contraire, certains aliments sont à privilégier. Dans un premier temps, il s'agit par exemple des bananes, du riz. A ces derniers pourront s'ajouter des pâtes, des œufs, ainsi que de la viande blanche à mesure que les symptômes régressent (fig. 27).

Par ailleurs, il est crucial de maintenir une bonne hydratation pour compenser les pertes hydriques. Le volume quotidien recommandé est de trois à quatre litres par jour et une partie des ces apports doit être composée de boissons riches en sels et en sucre (p.e. bouillon clair) afin de pallier la perte en électrolytes. Les solutés de réhydratation orale type ADIARIL® ou GES45® sont très pratiques dans ces cas là bien que les documents de référence n'en fassent pas mention. De plus, leurs formules iso-osmotiques ne risquent pas d'aggraver la diarrhée.

Fig. 27: Régime alimentaire conseillé lors d'un épisode de diarrhée [68]

Aliments à privilégier

- Les féculents :
 - Riz, pommes de terre
- Parmi les fruits :
 - La banane
 - La compote de pommes
- Parmi les légumes :
 - Les carottes
- Les modes de cuisson sans matière grasse :
 - Cuisson à la vapeur
 - Papillote
- Les viandes et les poissons les moins gras :
 - Bifteck, le faux-filet et le rosbif pour le bœuf
 - Le jambon cuit (sans le gras)
 - Les côtes, l'escalope et le filet pour le veau
 - La dinde, le poulet (sans la peau), la pintade et la caille pour les volailles
 - La plupart des poissons sont peu gras, à l'exception notamment du hareng et du maquereau
- L'eau, les boissons à base de cola (en enlevant les bulles)

Aliments à éviter

- Les produits laitiers :
 - Le lait, les yaourts, le fromage blanc, les crèmes dessert, les crèmes glacées, la crème chantilly.
- Les fruits et les légumes :
 - Les fruits et légumes crus
 - Les légumes verts (choux, brocoli, haricots verts...)
 - Les fruits et légumes secs (lentilles, pois, haricots secs...)
- Les matières grasses :
 - Le beurre, la crème, la mayonnaise, les sauces...
- Les aliments riches en matières grasses :
 - Les viandes les plus grasses (porc, mouton, agneau, canard)
 - Les charcuteries
 - Les aliments frits (frites, chips...)
 - Les oléagineux (noix, noisettes, amandes...)
- Le café et l'alcool

Ensuite, le choix du traitement médicamenteux se porte la plupart du temps sur le Lopéramide (p.e. IMODIUM®) qui est un ralentisseur du transit [36,38,31,37]. La posologie consiste en une prise immédiate de quatre mg, suivie de deux mg après chaque selle liquide ou toutes les quatre heures. La dose maximale à ne pas dépasser est 16mg par jour.

L'utilisation d'un anti-sécrétoire tel que le Racécadotril (TIORFAN®) est aussi courante en pratique [38]. Il a l'avantage de ne pas aggraver les diarrhées d'étiologie infectieuse contrairement au Lopéramide (IMODIUM®).

Au sujet des diarrhées plus sévères, c'est-à-dire celles de grade supérieur à 3 et celles de grade inférieur présentant au moins un facteur de complication, leur prise en charge peut comporter en plus des mesures précédentes une réduction de la dose quotidienne de la chimiothérapie [31, 36, 38, 34]. En cas d'échec, l'oncologue pourra décider d'interrompre le traitement.

2.2. Stomatites

2.2.1. Description

Une stomatite est une inflammation des membranes muqueuses de la cavité orale, de la surface intérieure des lèvres et de la langue, associée à une rougeur, un œdème, une sensation de cuisson, et occasionnellement à des saignements [39].

Ce type de lésion est fréquent sous anti-EGFR¹ (Erlotinib TARCEVA®, Gefitinib IRESSA®, Lapatinib TYVERB®), sous anti-angiogéniques (Sorafenib NEXAVAR®, Sunitinib SUTENT®), et sous Everolimus (AFINITOR®).

La clinique est très bien décrite sous ce dernier puisque les stomatites sont un effet indésirable dose-limitant de ce traitement [40]. Elle fait penser à celle de la stomatite aphteuse. Les lésions sont ulcéreuses, distinctes, ovales, recouvertes d'une membrane grise en leur centre, et leurs contours sont érythémateux. On les retrouve sur la surface intérieure des lèvres, les surfaces ventrales et latérales de la langue, et le palais, ce qui les distingue des

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

stomatites d'origine virale (fig. 28). Elles apparaissent au cours des deux premiers mois de traitement [23].

La même présentation clinique est retrouvée sous anti-EGFR¹ sans information sur le délai d'apparition [73].

Je n'ai pas réussi à trouver de référence traitant de la clinique des stomatites rencontrées sous anti-angiogéniques, mais en pratique elle est identique à celle des autres traitements cités.

Fig. 28 : stomatite sous inhibiteur de mTor [40]



2.2.2 Prévention

Elle passe d'abord par une hygiène buccale rigoureuse [41]. Pour agresser le moins possible les muqueuses, il est recommandé d'utiliser une brosse à dent souple, un dentifrice doux, et de se brosser les dents avec précaution après chaque prise alimentaire [67]. La réalisation d'un bilan dentaire est souhaitable avant de débiter le traitement afin de limiter au maximum les soins pendant la thérapie [23].

Ensuite, il faut bien choisir son alimentation. Privilégier les aliments liquides, froids, faciles à avaler, et dépourvus d'acidité (vinaigre, épices) [67]. Au contraire, éviter les aliments salés et l'alcool. Aussi, essayer de maintenir une bonne hydratation de la muqueuse buccale en prenant de petites gorgées d'eau fréquentes et/ou en utilisant un vaporisateur buccal.

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

2.2.3. Prise en charge

La survenue d'une stomatite en dépit des mesures de prévention impose l'instauration d'un traitement symptomatique qui diffère selon le grade de toxicité (annexe 16).

Les stomatites de grade 1 peuvent être contrôlées par la réalisation de bains de bouche quotidiens en prenant soin d'exclure ceux qui contiennent de l'alcool [39, 42, 23, 41].

L'utilisation de produits à base d'acide hyaluronique peut aussi être bénéfique par ses effets cicatrisant et isolant (p.e. Bloxaphte® spray).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose quotidienne de la thérapie ciblée.

Les stomatites de grade 2 se caractérisent entre autre par la présence d'une douleur qui peut être soulagée par l'ajout d'antalgiques (associés ou non à des corticoïdes) dans un bain de bouche, et par des produits à base d'acide hyaluronique.

En cas d'échec de la voie topique, des antalgiques systémiques sont prescrits selon l'ordre croissant des paliers.

Si malgré tout la douleur n'est pas maîtrisée, l'oncologue référent pourra décider d'une suspension ou d'une modification de la dose du traitement anticancéreux jusqu'à régression des lésions en grade 1. Il sera ensuite possible de reprendre le traitement à la même dose s'il le décide.

Enfin, il est nécessaire de supprimer les produits contenant du peroxyde d'hydrogène.

En dernier lieu, la prise en charge des stomatites de grade 3 et 4 est la même que pour celles de grade 2, à la différence qu'une diminution de la dose du traitement (voire une interruption de celui-ci) est considérée systématiquement par l'oncologue référent. Par la suite, si le traitement est interrompu, les patients ayant développé un grade 3 pourront le reprendre à dose réduite lorsque les lésions auront régressé en grade 1. En revanche, la reprise du traitement n'est pas recommandée pour les grades 4.

Du reste, il arrive fréquemment que les stomatites se compliquent d'infection herpétique ou fongique. Si c'est le cas, les soignants auront recours à des traitements antiviraux ou antifongiques. Attention toutefois car les antifongiques azolés étant des inhibiteurs du CYP3A4, ils augmentent les concentrations plasmatiques des thérapies ciblées

à l'origine de stomatites. Il est donc préférable de s'orienter si possible vers un antifongique qui n'appartient pas à cette famille.

2.3. Nausées et vomissements

2.3.1. Description

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables récurrents sous thérapie ciblée. Leurs fréquences sont liées entre autres au potentiel émétisant de chaque médicament.

Sous thérapie ciblée, ce potentiel est majoritairement très faible, c'est-à-dire que la fréquence des vomissements est inférieure à 10% [97,84]. Mais le Dasatinib (SPRYCEL®), l'Everolimus (AFINITOR®), et l'Imatinib (GLIVEC®) se distinguent des autres thérapies ciblées par des potentiels émétisants respectivement faible (fréquence entre 10% et 30%), faible, et moyen (fréquence entre 30% et 90%). Sous Imatinib (GLIVEC®), les nausées constituent d'ailleurs l'effet indésirable le plus fréquent [24]. Elles touchent 40% à 60% des patients en phase chronique de leucémie myéloïde et traités pour une GIST¹, et approximativement 70% des patients en phase avancée de LMC².

Par ailleurs, les nausées et les vomissements peuvent aussi être favorisés par des facteurs de risque liés au patient ou à ses antécédents. Il s'agit :

- du sexe féminin,
- d'un âge inférieur à 50 ans,
- de la présence d'une anxiété,
- d'un mauvais contrôle des vomissements lors d'une chimiothérapie précédente[75].

¹ GastroIntestinal Stromal Tumors

² Leucémie Myéloïde Chronique

2.3.2. Prévention

Sous Imatinib (GLIVEC®) et sous Dasatinib (SPRYCEL®), les nausées peuvent être limitées si les comprimés sont pris pendant un repas, si possible lors du repas le plus copieux de la journée [24,27].

Certains scientifiques préconisent aussi de mettre en place une prémédication par antiémétiques dès l'instauration d'un traitement par thérapie ciblée, car ils pensent que leur efficacité est meilleure en prévention qu'en curatif [41].

2.3.3. Prise en charge

La prise en charge des nausées et des vomissements passe d'abord par des mesures non médicamenteuses.

D'une part, les patients doivent essayer de détecter puis d'éviter les facteurs déclenchants [98]. Il peut s'agir de certains aliments ou de certaines odeurs. Dans le cas de ces dernières, des repas servis tièdes ou froids permettent de les limiter.

D'autre part, il est préférable qu'ils modifient légèrement leur régime alimentaire. Premièrement, en limitant le plus possible les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et/ou le café au lait. Deuxièmement, en privilégiant les aliments légers, faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet). Troisièmement, en consommant le plus possible des aliments qui leur font envie ou plaisir. Dans tous les cas, il est important que les patients ne se forcent pas à manger.

Du reste, la complication principale des vomissements étant la déshydratation, les patients doivent être avertis d'augmenter leur apport liquidien quotidien comme dans le cas d'une diarrhée [41].

Ensuite, des conseils généraux comme le fait de bien mâcher les aliments, de fractionner les repas de la journée, et d'éviter de s'allonger immédiatement après un repas facilitent la digestion et diminuent le risque de reflux [98].

Enfin, en complément de ces mesures hygiéno-diététiques, des séances d'acupuncture peuvent par exemple être envisagées [43].

Pour l'Imatinib (GLIVEC®), si les nausées et les vomissements persistent malgré ces mesures, il est possible d'essayer d'avoir recours à une modification du plan de prise, qui consiste à répartir la dose quotidienne du médicament en deux prises dans la journée au lieu d'une [24].

Pour les autres thérapies, on a immédiatement recours à un traitement symptomatique. En première intention, ce traitement est généralement constitué d'antiémétiques classiques, type Métoprololamide (PRIMPERAN®) ou Domperidone (MOTILIUM®) [38, 44,23,17]. En cas d'échec de ces derniers, on se tournera alors vers des antiémétiques de seconde intention comme ceux de la famille des sétrons, parmi lesquels on peut citer l'Ondansetron (ZOPHREN®) [96, 41, 24, 37]. Des corticoïdes systémiques tels que la Dexaméthasone (p.e. DECTANCYL®) peuvent aussi être utilisés en association à un des antiémétiques cités.

3. Autres effets indésirables

3.1. Hématotoxicité

3.1.1. Description

Une myélosuppression est retrouvée sous anti-bcr-abl, sous anti-angiogéniques, et sous Everolimus (AFINITOR®).

Sous anti-bcr-abl, elle survient généralement dans les premiers mois du traitement [27]. La plupart du temps de grade modéré (grade 1 ou 2), il arrive aussi qu'elle soit sévère, surtout en cas de traitement prolongé. C'est pourquoi il est primordial de contrôler régulièrement la formule sanguine des patients :

- hebdomadairement le premier mois de traitement,
- mensuellement les deuxième et troisième mois,
- trimestriellement le reste du temps.

De plus, les patients doivent être éduqués à reconnaître et à rapporter certains symptômes tels :

- une fièvre pouvant être le signe d'une neutropénie (surtout si elle est concomitante à une infection),

- des hématomes, des gingivorragies, et/ou des épistaxis, évocateurs d'une thrombopénie,

- une fatigue et un essoufflement inhabituel pouvant révéler une anémie [27,74].

La myélosuppression sous anti-angiogéniques est le plus souvent observée à la troisième et à la quatrième semaine de traitement [23]. Un contrôle régulier de la formule sanguine durant le traitement est aussi préconisé. En revanche, comme les recommandations de la fréquence de ce contrôle varient selon les références et les praticiens, nous nous contenterons de dire que cette fréquence est laissée à l'appréciation de l'oncologue référent.

Pour finir, je n'ai trouvé aucune donnée sur le délai d'apparition de la myélosuppression sous Everolimus (AFINITOR®), ni sur la fréquence des contrôles de la formule sanguine.

Les recherches sur les mécanismes physiopathologiques mettent en avant les récepteurs c-kit et Flt3, tous deux ciblés par les molécules anti-angiogéniques et anti-leucémiques [45]. Ces récepteurs sont exprimés par les cellules progénitrices hématopoïétiques et semblent contrôler en partie la croissance et la différenciation de ces dernières.

Par ailleurs, sous anti-bcr-abl, il est possible que l'hématotoxicité soit aussi le reflet de la réserve résiduelle de moelle osseuse saine, après destruction des cellules leucémiques par la chimiothérapie [27]. En effet, chez les patients atteints de LMC¹, la majeure partie de l'hématopoïèse est réalisée à partir de clones bcr-abl. Si cette hypothèse s'avérait vraie, elle permettrait d'expliquer pourquoi la fréquence de l'hématotoxicité est plus grande dans les stades avancés de la maladie, car plus la maladie progresse, plus la réserve de moelle osseuse saine diminue [27,46].

3.1.2. Prévention

Sous Dasatinib (SPYCREL®), l'incidence des myélosuppressions en phase chronique de LMC peut-être réduite par une optimisation de la dose à 100mg/j au lieu de 70mg*2/j [37].

¹ Leucémie Myéloïde Chronique

3.1.3. Prise en charge

La prise en charge des myélosuppressions passe par un ajustement de la dose ou une interruption du traitement anticancéreux, et/ou par des soins de support.

Les ajustements du traitement concernent les neutropénies et les thrombopénies. Ils sont décrits à la figure 29 et dans les tableaux II, III, et IV pour les anti-bcr-abl.

Sous anti-angiogéniques, il est recommandé d'arrêter le traitement dès le premier épisode de neutropénie et/ou de thrombopénie de grade 3 (PNN ¹ ≤1G/L et/ou Plaquettes ≤50G/L) [23, 17, 47].

Enfin, sous Everolimus (AFINITOR®), il est conseillé de suspendre le traitement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 75G/L et/ou lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1G/L. Il pourra être repris à dose réduite après récupération hématologique.

Les documents de référence font également mention de soins de support pouvant comporter des transfusions dans le cadre d'anémies ou de thrombopénies, et des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF ², EPO³, IL11⁴) [27,23,37]. Cependant, la sécurité d'utilisation des facteurs de croissance dans le contexte de la leucémie myéloïde n'a pas encore été démontrée, donc ces traitements sont à manier avec prudence.

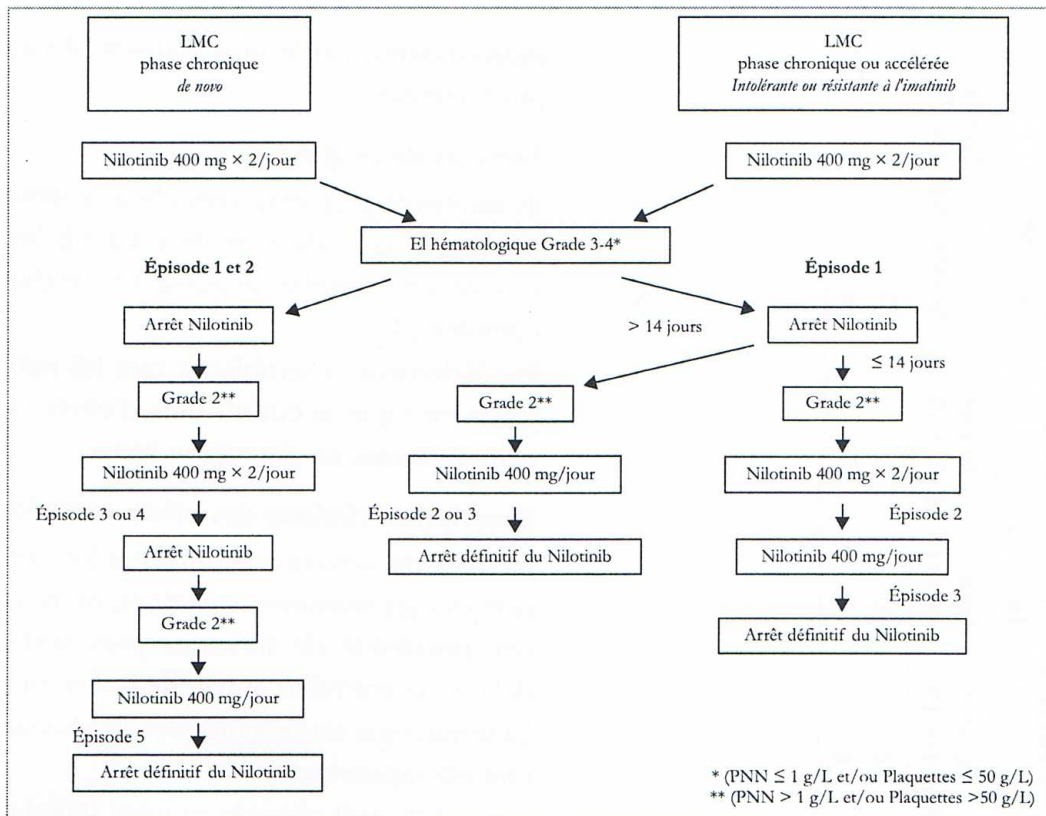
¹ PolyNucléaires Neutrophiles

² Granulocyte-Colony Stimulating Factor

³ ErythroPOïétine

⁴ InterLeukin 11

Figure 29 : Arbre décisionnel de gestion des effets indésirables hématologiques du Nilotinib (TASIGNA®) en première et en deuxième ligne [17].



PNN : PolyNucléaires Neutrophiles.

Dans tous les cas, une interruption de l'Imatinib (GLIVEC®) est préférable à la poursuite du traitement à des doses subthérapeutiques (<300mg/j).

Tableau II : Conditions d'ajustement de la dose du Dasatinib (SPRYCEL®) en cas de toxicité hématologique chez les patients en phase chronique de LMC¹ [99].

Hematologic Toxicity	Dose Reduction (initial dose of 100 mg)
ANC < 1,000/mm ³ and \geq 500/mm ³ or < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> – Stop dasatinib until ANC > 1,000/mm³ and resume at full dose if recovered within \leq 7 days or reduce treatment to 80 mg if recovered after > 7 days – Second episode lasting > 7 days: physician to determine if dasatinib interruption of discontinuation is the most appropriate course of action
PLT < 25,000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> – Stop dasatinib until PLT > 50,000/mm³ then resume treatment at full dose if occurs during the first 2 months of treatment – Second episode: decrease by 1 dose level to 80 mg – Third episode: physician to determine if dasatinib interruption of discontinuation is the most appropriate course of action – As of the third month of treatment, if Grade \geq 3 thrombocytopenia occurs, stop dasatinib until PLT > 50,000/mm³ then resume at a reduced dose of 80 mg
Febrile neutropenia with or without signs and symptoms of sepsis	<ul style="list-style-type: none"> – Stop dasatinib until ANC > 1,000/mm³ and temperature is < 38° (100.4 °F) then resume dasatinib at a reduced dose of 80 mg – Second episode: physician to determine if dasatinib interruption or discontinuation is the most appropriate course of action

ANC : Absolute Neutrophil Count ; PLT : Plaquettes.

¹ Leucémie Myéloïde Chronique

Tableau III : Conditions d'ajustement de la dose du Dasatinib (SPRYCEL®) en cas de toxicité hématologique chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique de LMC¹ [99].

Hematologic Toxicity	Dose Reduction (initial dose of 140 mg)
ANC < 500/mm ³ and/or PLT < 10,000/mm ³ for > 6 weeks and BM cellularity < 10% with blasts < 5%	<ul style="list-style-type: none"> - If there is cytopenia and there is NEL, stop dasatinib until ANC > 1,000/mm³ and PLT > 20,000/mm³ then resume at full dose - Second episode: decrease by 1 dose level to 100 mg - Third episode: decrease by 1 additional dose level to 80 mg
ANC < 500/mm ³ and/or PLT < 10,000/mm ³ for > 6 weeks and BM cellularity > 10% with blasts > 5%	- Treatment discontinuation
Febrile neutropenia with signs and symptoms of sepsis	- Stop treatment until recovery from sepsis

ANC : Absolute Neutrophil Count ; PLT : Plaquettes.

Tableau IV : Ajustement de la dose d'Imatinib (GLIVEC®) en cas d'hématotoxicité chez les patients en phase chronique de LMC [24].

Toxicité hématologique	Ajustement du traitement
ANC < 1G/l et/ou plaquettes < 50G/L	<ul style="list-style-type: none"> - Interruption de l'Imatinib (GLIVEC®) ; - Reprise du traitement à pleine dose (400mg/j) si ANC > 1.5G/l et/ou plaquettes > 100G/L moins de quatre semaines après l'arrêt du traitement ; - Reprise à dose réduite (300mg/j) si plus de quatre semaines ont été nécessaires, puis ré-augmentation à 400mg/j si pas de récurrence dans les quatre semaines suivant le remise en route du traitement.

ANC : Absolute Neutrophil Count

¹ Leucémie Myéloïde Chronique

3.2. Hypertension artérielle

3.2.1. Description

L'hypertension artérielle est fréquente sous anti-angiogéniques et sous Everolimus (AFINITOR®). Il semble que son apparition soit lente, les pressions artérielles diastoliques et systoliques augmentent constamment et progressivement durant les trois premières semaines de traitement [31,48]. Sa survenue pourrait être favorisée par la présence de facteurs indépendants du traitement tels :

- une HTA¹ antérieure au traitement :
- une maladie coronaire ;
- un cancer rénal [49].

Enfin, certaines données laissent penser que sa présence est le signe d'une efficacité du traitement, mais ce n'est pas encore prouvé [23].

La physiopathologie n'est pas clairement élucidée. Sous anti-angiogéniques, elle semble liée aux effets physiologiques du facteur VEGF² sur la cellule endothéliale, et donc sur la paroi vasculaire [48].

D'une part, l'administration in vivo du facteur VEGF provoque une hypotension par le biais d'une activation de la NO synthase qui induit la synthèse de NO [48,50]. De ce fait, il est probable que l'administration d'anti-VEGFR³ induise une inhibition de l'activité de la NO synthase, et donc une baisse de la libération de NO en réponse à divers stimuli, ce qui conduirait à une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante.

D'autre part, l'administration de médicaments anti-VEGF provoque une baisse de l'angiogénèse au niveau de la microcirculation (artérioles et capillaires), ce qui est probablement responsable d'une diminution de la densité des micro-vaisseaux [51,31]. Or, une diminution de la densité des micro-vaisseaux s'accompagne forcément d'une diminution de la surface vasculaire, et donc d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques. C'est ce qu'on appelle le phénomène de raréfaction vasculaire. Néanmoins, on ne sait pas encore si la diminution de la densité des vaisseaux est la cause ou la conséquence de l'hypertension artérielle.

¹ HyperTension Artérielle

² Vascular Endothelial Growth Factor

³ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

En outre, le récepteur PDGFR¹, autre cible des anti-angiogéniques, participe aussi au contrôle de la tension artérielle par la régulation de l'activation de la voie de l'angiotensine II. Toutefois, le rôle de cette voie dans l'hypertension artérielle associée au Sorafenib (NEXAVAR®) semble limité.

3.2.2. Prévention

Afin de garantir une prise en charge la plus optimale possible, les patients doivent être incités à disposer d'un appareil d'automesure tensionnel dès l'instauration du traitement, ou à se la faire contrôler [23]. La fréquence des contrôles de la pression artérielle sera dictée par l'oncologue référent.

Les mesures seront réalisées trois fois de suite, à cinq minutes d'intervalle, au moment du lever et du coucher, sur trois jours consécutifs, en période d'activité habituelle [23,48].

Les appareils de mesure humérale sont utilisés préférentiellement et sont choisis à partir d'une liste d'appareils validés par l'Afssaps² que l'on retrouve à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a468452b73ba5136bae467a235d09e4b.pdf.

Par ailleurs, il est préférable de réaliser un bilan initial de la pression artérielle avant le mois qui précède l'initiation du traitement. Celui-ci pourra être réalisé soit par le médecin traitant ou le pharmacien d'officine, soit par le patient lui-même à l'aide d'un appareil d'automesure, soit par la mise en place d'une MAPA³.

En cas de moyennes tensionnelles systoliques et/ou diastoliques respectivement supérieures à 14mmHg et 9mmHg en cabinet médical, un traitement antihypertenseur doit être instauré, si possible avant le démarrage de l'anti-angiogénique (sans pour autant le retarder, sauf urgences hypertensives). Les mêmes mesures sont prises en cas de moyennes systoliques et/ou diastoliques respectivement supérieures à 13mmHg et 8mmHg en ambulatoire.

¹ Platelet-Derived Growth Factor Receptor

² Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

³ Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

3.2.3. Prise en charge

En premier lieu, il est important de noter que l'hypertension artérielle sous anti-angiogéniques peut-être le signe d'une micro-angiopathie thrombotique [50,73,52]. Avant d'envisager la prise en charge, il convient donc d'écartier cette pathologie de pronostic beaucoup plus réservé. Ceci fait, en cas de moyennes des chiffres tensionnels supérieures à 13mmHg et/ou à 8mmHg en ambulatoire, il est recommandé d'instaurer un traitement antihypertenseur [48]. On pourra débuter par une monothérapie si l'hypertension artérielle est peu importante, ou directement par une bithérapie si la pression artérielle est franchement élevée ou d'évolution rapide.

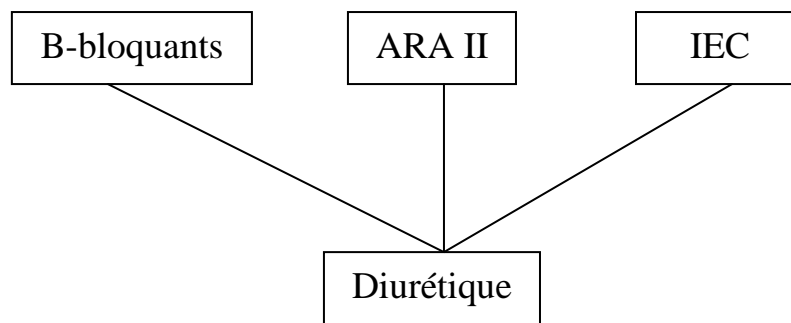
Parmi les antihypertenseurs disponibles sur le marché, les familles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans sont les plus indiquées car elles possèdent une action sur la fonction endothéliale et sur la densité de la micro-vascularisation [23]. Au contraire, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques sont proscris car ils augmentent les taux sériques d'anti-angiogéniques et d'Everolimus (AFINITOR®) en inhibant le cytochrome 3A4[96]. A partir d'une trithérapie, l'un des antihypertenseurs sera habituellement un diurétique (thiazidique si la clairance est supérieure à 60ml/min, de l'anse si elle est inférieure (fig 30) [48].

Le recours à un avis spécialisé est souhaitable lorsque l'hypertension artérielle résiste à une trithérapie comportant un diurétique.

Pour terminer, en cas d'HTA¹ symptomatique avec des céphalées isolées, la poursuite du traitement est possible avec une surveillance plus fréquente des pressions artérielles. Par contre, si une complication de l'HTA est suspectée, la thérapie ciblée doit être interrompue et le patient pris en charge dans une unité spécialisée.

¹ HyperTension Artérielle

Fig. 30 : Associations thérapeutiques recommandées au cours de l'HTA¹ sous anti-angiogéniques:



IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

B-bloquants : bêta-bloquants

3.3. Hypothyroïdie

3.3.1. Description

L'hypothyroïdie est un effet indésirable bien connu du Sunitinib (SUTENT®) [31]. Elle se manifeste par une augmentation de la TSH² et/ou une diminution des hormones T3 et T4 en moyenne dix mois après le début du traitement.

D'une manière générale, les personnes qui souffrent d'hypothyroïdie sous Sunitinib (SUTENT®) présentent aussi plus de toxicités de grade 3 ou 4 tout effet indésirable confondu, ce qui laisse suggérer une plus grande sensibilité de ces patients au médicament.

L'existence d'une relation entre hypothyroïdie et efficacité du traitement a été évoquée. Effectivement, dans les modèles murins, les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance tumorale et l'angiogénèse. En outre, l'induction d'une hypothyroïdie dans certains modèles de xénogreffes peut ralentir la croissance tumorale prostatique ainsi que celle des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Des données complémentaires doivent être apportées pour affirmer ou infirmer cette relation.

¹ HyperTension Artérielle

² Thyroid Stimulating Hormone

La physiopathologie semble liée à un défaut de captation de l'iode en dehors de toute atteinte auto-immune. Il pourrait également s'agir d'un effet direct du médicament sur l'inhibition de la vascularisation thyroïdienne via l'inhibition du VEGFR¹.

3.3.2. Prévention

Certains oncologues ont pour habitude de surveiller la fonction thyroïdienne de manière systématique par un dosage de la TSH² (et éventuellement de T3 et T4), pendant toute la durée du traitement. D'autres, choisissent de ne pratiquer ces tests qu'en présence de symptômes évocateurs (p.e. fatigue, anorexie, frilosité,...) [47].

3.3.3. Prise en charge

Les hypothyroïdiens connus doivent être supplémentés d'emblée en L-thyroxine avec des doses nécessaires probablement plus importantes au cours du traitement [31]. Ensuite, pour les hypothyroïdies survenant pendant le traitement, seuls les patients symptomatiques doivent être supplémentés en raison de l'hypothétique existence d'une relation entre hypothyroïdie et efficacité du traitement.

3.4. Toxicité pulmonaire

3.4.1. Description

La toxicité pulmonaire est surtout décrite pour l'Everolimus (AFINITOR®) car elle est un effet de classe fréquent et potentiellement létal des inhibiteurs de mTor [23]. Elle se présente sous la forme d'une pneumopathie interstitielle non infectieuse qui se caractérise par une infiltration non maligne des poumons [39]. Les biopsies pulmonaires révèlent des lésions de type pneumonie organisée, inflammation granulomateuse, infiltration lymphocytaire, vascularite. Il semblerait que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette toxicité

¹ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

² Thyroid Stimulating Hormone

soient de type immunologique, notamment du fait que le traitement par corticoïdes est efficace [53].

Une toxicité pulmonaire parenchymateuse a aussi été relevée sous Dasatinib (SPRYCEL®) mais plus rarement [54]. Les résultats des biopsies pulmonaires ne sont pas communiqués. En revanche, les lavages broncho-alvéolaires ont montré une alvéolite lymphocytaire. La physiopathologie semblerait également immunologique.

Enfin, des pneumopathies interstitielles parfois fatales sont signalées peu fréquemment sous anti-EGFR¹ [66, 69,100]. La physiopathologie semble liée à l'expression du récepteur EGFR sur les pneumocytes de type 2 qui composent l'épithélium alvéolaire, et au rôle de ce récepteur dans les mécanismes de réparation de la paroi alvéolaire [101]. Son inhibition sous anti-EGFR pourrait rendre les parois alvéolaires plus sensibles aux agressions extérieures telles que les infections, la radiothérapie, les médicaments,...Les patients ayant des antécédents de fibrose pulmonaire seraient particulièrement à risque.

Les symptômes et les signes pulmonaires rapportés ne sont pas spécifiques [39]. Ils comportent la plupart du temps une toux, une dyspnée, de la fièvre, une hypoxie, et/ou un épanchement pulmonaire [101,39]. Plus tard dans la maladie, il est possible de déceler des râles et des ronchis à l'auscultation pulmonaire, et d'observer un hippocratisme digital chez certains patients.

3.4.2. Prévention

Il n'existe pas de moyen de prévention mais certaines précautions peuvent permettre d'éviter d'aggraver des maladies pulmonaires sous-jacentes. Sous Everolimus (AFINITOR®), un scanner thoracique et des épreuves fonctionnelles de la fonction respiratoire doivent être réalisés avant l'initiation du traitement chez les patients présentant des symptômes respiratoires (toux, essoufflement à l'effort et/ou au repos), et/ou chez les patients porteurs de

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

métastases pulmonaires [39]. En cas de DLCO¹ inférieure à 40% de la valeur prédite, le traitement ne doit pas être initié avant normalisation des EFR².

Il n'existe pas de recommandation de ce genre pour les autres traitements.

3.4.3. Prise en charge

En principe, une toxicité pulmonaire devrait être suspectée chez les patients symptomatiques et qui présentent les signes pulmonaires non spécifiques cités plus haut [39].

L'examen de référence semble être la radiographie pulmonaire [23]. Pour accélérer la prise en charge, en pratique, une ordonnance de radiographie pulmonaire est fournie systématiquement au patient dès l'instauration du traitement. Il est invité à réaliser cette radio dès l'apparition de symptômes pulmonaires. Les résultats pourront être complétés par la réalisation d'un scanner thoracique.

En cas de fièvre chez des patients à risque de neutropénie, il est important d'éliminer une infection opportuniste et de réaliser au moindre doute une fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire et analyse bactériologique, parasitaire et virale.

En cas de toxicité pulmonaire avérée, la prise en charge repose sur un ajustement du traitement anticancéreux et sur une corticothérapie empirique [66, 39, 54, 100]. Une oxygénothérapie peut être nécessaire dans les stades les plus sévères.

Il n'existe pas de recommandations officielles sur les conditions d'arrêt du traitement. En pratique, elles sont donc laissées à l'appréciation de l'oncologue. Pour l'Everolimus (AFINITOR®), les références définissent ces conditions en fonction des lésions radiologiques et des symptômes. Si les lésions radiologiques sont minimales et que les symptômes sont modérés et n'altèrent pas la réalisation des activités quotidiennes, le traitement peut à priori être poursuivi [23,39]. Pour des symptômes plus importants, il est nécessaire de se reporter au tableau V. En revanche, si les lésions radiologiques sont assez importantes, une interruption du traitement est recommandée même s'il y a peu de symptômes.

¹ Diffusion Libre du CO

² Examen de la Fonction Respiratoire

Tableau V : Prise en charge de la pneumopathie interstitielle non-infectieuse

Grade	Description	Treatment	Dose modification
1	Asymptomatic, radiographic findings only	<ul style="list-style-type: none"> No intervention Continue everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> No change in dose
2	Symptomatic, not interfering with activities of daily living	Depending on severity of symptoms: <ul style="list-style-type: none"> Consider everolimus dose interruption/reduction Consult pulmonologist Consider diagnostics to exclude infectious causes Consider corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> Restart at reduced dose when grade ≤ 1 and consider re-escalation If no recovery to grade ≤ 1, discontinue everolimus
3	Symptomatic, interfering with activities of daily living, supplemental oxygen required	<ul style="list-style-type: none"> Interrupt everolimus Consult pulmonologist Diagnostics to exclude infectious causes Corticosteroids if infectious cause excluded (prednisone 20 mg/d PO or methyl-prednisolone 60 mg IV Q 6 h) For impending respiratory distress: concomitant treatment with antibiotics and corticosteroids is recommended 	<ul style="list-style-type: none"> Hold treatment until recovery to grade 1; may restart within 2 weeks at a reduced dose (by 1 level) if evidence of clinical benefit
4	Life-threatening; ventilatory support indicated	<ul style="list-style-type: none"> Interrupt everolimus Consult pulmonologist Diagnostics to exclude infectious causes Corticosteroids if infectious cause excluded (prednisone 20 mg/d PO or methyl-prednisolone 60 mg IV Q 6 h) For impending respiratory distress, concomitant treatment with antibiotics and corticosteroids is recommended 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinue permanently

Sous Dasatinib (SPRYCEL®), ces conditions ne sont pas décrites. Enfin, sous anti-EGFR¹, elles s'appuient uniquement sur les symptômes. Pour l'Erlotinib (TARCEVA®) et le Gefitinib (IRESSA®), il est conseillé d'arrêter le traitement dès que des symptômes pulmonaires apparaissent [100]. En revanche, pour le Lapatinib (TYVERB®), le traitement ne doit être stoppé qu'en cas de symptômes pulmonaires de grade supérieur ou égal à 3 (tableau V) [66].

¹ Epidermal Growth Factor Receptor

Deuxième partie : Matériel et méthode

La chimiothérapie par voie orale représente l'avenir du traitement médicamenteux anticancéreux. En dix ans, neuf spécialités ont été mises sur le marché et de nombreuses molécules sont actuellement à l'étude [96].

Dans les années à venir, les professionnels de santé libéraux, en particulier médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers, seront donc de plus en plus souvent amenés à rencontrer ce type de traitements dans leur exercice.

La prise en charge des patients cancéreux sous chimiothérapie orale est complexe parce qu'elle comprend de nombreux intervenants (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologue, diététiciens,..) hospitaliers et libéraux. Sa qualité et son efficacité dépendent de la formation de chacun d'entre eux.

En tant que professionnel de proximité et spécialiste du médicament, le pharmacien d'officine est le garant de la sécurité d'utilisation de ces traitements. De plus, il doit être à même de gérer leurs risques (effets indésirables, inobservance, erreur de plan de prise, surdosage, interaction médicamenteuse...).

Pour mener à bien ce rôle, il est souvent amené à rechercher de l'information car ses connaissances dans ce domaine sont limitées. Cette recherche est chronophage car le pharmacien ne sait pas toujours où trouver les réponses dont il a besoin. De plus, l'information qui lui est apportée ne lui est pas forcément adaptée. C'est pourquoi il nous a semblé opportun de proposer un outil qui facilite ses recherches, et donc son rôle dans la délivrance de ces thérapies.

Etant dans l'impossibilité de concilier gain de temps au comptoir et exhaustivité des données, nous avons choisi de ne traiter qu'une seule thématique. Celle de la gestion des effets indésirables nous est apparue intéressante car elle influe directement sur l'observance qui est une problématique majeure de la voie orale.

Dans l'optique de faire gagner du temps, nous avons opté pour un outil sous forme de fiches car elles sont pratiques d'utilisation, consultables à tout moment, et elles permettent une présentation synthétique des données.

Il existe une fiche pour chaque thérapie ciblée par voie orale disponible sur le marché, à savoir :

1. **Lapatinib (TYVERB®)** : inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs HER¹ et HER2. Indiqué dans le cancer du sein [77].

2. **Erlotinib (TARCEVA®)** : inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur HER1. Indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules et dans le cancer du pancréas.

3. **Gefitinib (IRESSA®)** : inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur HER1. Cancer bronchique non à petites cellules.

4. **Sunitinib (SUTENT®)** : inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs PDGFR², VEGFR³ 1-2-3, KIT, FLT3, CSF-1R⁴ et RET. Indiqué dans le cancer du rein et les GIST⁵.

5. **Sorafenib (NEXAVAR®)**: inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs PDGFR, VEGFR 2-3, KIT, FLT3, B- et C-RAF. Cancers du rein et du foie.

6. **Everolimus (AFINITOR®)** : inhibiteur de la kinase mTOR. Cancer du rein.

7. **Imatinib (GLIVEC®)**: inhibiteur de la kinase bcr-abl et de la tyrosine kinase des récepteurs c-KIT et PDGFR. LMC⁶ et LAL⁷ chromosome Ph+, syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasiques, hyperéosinophiliques, GIST, dermatofibrosarcome protuberans,

¹ Human Epidermal growth factor Receptor

² Platelet-Derived Growth Factor Receptor

³ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

⁴ Colony Stimulating Factor-1 Receptor

⁵ GastroIntestinal Stromal Tumors

⁶ Leucémie Myéloïde Chronique

⁷ Leucémie Aigüe Lymphoblastique

8. **Nilotinib (TASIGNA®)**: inhibiteur de la kinase bcr-abl et de la tyrosine kinase des récepteurs PDGFR¹ et c-KIT.

LMC² chromosome Ph+.

9. **Dasatinib (SPRYCEL®)** : inhibiteur de la kinase bcr-abl, de la tyrosine kinase des récepteurs c-KIT, PDGFR, des récepteurs de l'éphrine, et des kinases de la famille SRC.

LMC et LAL³ chromosome Ph+.

Notre deuxième but étant de réaliser un outil très pratique, nous avons essayé de sélectionner les effets indésirables les plus fréquents et ceux potentiellement graves qui nécessitent une consultation médicale rapide. Le choix a également été influencé par le fait que le pharmacien d'officine ait un rôle à jouer dans leur gestion (prévention, dépistage, prise en charge).

Nous nous sommes d'abord basé sur les effets recensés dans le Vidal®. Cependant, même après notre sélection, il restait encore beaucoup d'effets indésirables à traiter et nous devions diminuer ce nombre si nous voulions que notre outil reste synthétique et facile d'utilisation au comptoir. Pour cela, nous nous sommes basés sur l'expérience clinique d'oncologues et d'hématologues du CHU⁴ de Grenoble, car il apparaît que certains effets indésirables recensés comme fréquents dans le Vidal® ne sont en fait que rarement vus en clinique.

Le contenu concernant la gestion de ces effets a aussi été difficile à mettre en place étant donné qu'il n'existe pas toujours de recommandations consensuelles. Des disparités sont fréquemment observées dans les pratiques. Nous nous sommes basés d'une part sur les données de la revue bibliographique recueillies à partir d'ouvrages, de revues spécialisées, de sites internet (tel que pubmed), et de documents fournis par les laboratoires fabricants, puis d'autre part sur l'expérience de médecins oncologues, hématologues, dermatologues du CHU de Grenoble.

En dernier lieu et toujours pour que notre outil reste synthétique et facile à utiliser au comptoir, nous avons décidé de retranscrire uniquement les moyens de gestion pouvant être mis en œuvre à l'officine :

¹ Platelet-Derived Growth Factor Receptor

² Leucémie Myéloïde Chronique

³ Leucémie Aigüe Lymphoblastique

⁴ Centre Hospitalier Universitaire

- conseils généraux sur le mode de vie,
- délivrance de spécialités non listées,
- proposition de produits dermocosmétiques,
- détection d'interactions médicamenteuses déconseillées et, le cas échéant, gestion de ces interactions.

Troisième partie : Résultats

I. Fiche Lapatinib TYVERB®

Lapatinib
*TYVERB®**

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux

** Indiqué dans le cancer du sein*

Janvier 2012

Effets cutanés:

Eruption cutanée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
- supprimer tous les produits corporels contenant de l'alcool,
- limiter l'exposition solaire dès l'instauration du traitement et protéger les zones exposées par un écran solaire minéral d'indice SPF ≥ 30 . Renouveler l'application toutes les deux heures.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions:
 - maquillage couvrant,
 - si rash léger: traitement médicamenteux non obligatoire sauf si le patient en fait la demande. Dans ce cas, alerter le médecin.
 - si rash > léger: alerter le médecin
 - les traitements pour l'acné sont déconseillés car ils peuvent aggraver une sécheresse souvent présente.

Rash léger:

- localisé,
- très peu de symptômes,
- pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne (psychologique ou social),
- pas de signe de surinfection.

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplasmine®, Avibon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème mentholée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Syndrome main-pied

Ce syndrome débute par des fourmillements et des engourdissements ressentis dans les mains et les pieds suivis par l'apparition de modifications cutanées (voir grade).

Prévention:

- crème émolliente sans alcool quotidiennement sur les mains et les pieds (p.e. urée < 10%),
- éviter toute activité traumatisante pour les mains et les pieds (certains sports, bricolage, jardinage...),
- se protéger de toute blessure (port de chaussures confortables et souples, de gants et de chaussettes épaisses en coton).

Prise en charge:

- minimiser le contact des mains et des pieds avec l'eau chaude (bains/douches chaudes) qui aggrave les symptômes,
- porter des semelles absorbantes.
- * Grade 1:
 - lésion hyperkératosique: crème kératolytique (p.e. urée de 20 à 40%),
 - lésion non hyperkératosique: émollient (port de chaussettes et de gants après l'application du soir)

Grade 1: changements cutanés minimes (rougeur, œdème et/ou hyperkératose) sans douleur.

Grade 2: changements cutanés modérés (œdème, saignement, phlyctène, ulcération ou hyperkératose) associés à une douleur et à une limitation des activités quotidiennes.

* Grade ≥ 2 :

- mesures de grade 1,
- antalgique de palier 1 si douleurs,
- alerter le médecin.

Effets cutanés:

Paronychies

Prévention:

- * Éviter les traumatismes:
 - mettre des gants pour faire la vaisselle
 - couper les ongles à ras,
 - extraire les ongles incarnés,
 - porter des chaussures confortables.

* Appliquer une pommade à base d'hydrocarbure (effet barrière) : p.e. paraffine dans Excipial Protect® et Cicabiatine®.

Paronychies déf. :

inflammations du pourtour des ongles (rougeur, œdème, peau fragilisée)

Prise en charge:

- * traitement médicamenteux non obligatoire car il arrive que les paronychies guérissent spontanément
- * prévenir une surinfection en réalisant des bains antiseptiques quotidiens
- * si présence de bourgeon, conseiller un crayon au nitrate d'argent
- * en cas de non guérison, de douleur, de gêne dans les activités de la vie quotidienne, ou de surinfection: alerter le médecin
- * en cas de récurrence de surinfection:
 - alerter le médecin
 - éliminer tous les vecteurs potentiels (changer quotidiennement de chaussettes, éventuellement de gants, ...)

Alopécie et modification des cheveux

L'alopécie est de type androgénique et les cheveux deviennent plus fins, plus secs et plus bouclés.



Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopécie (p.e. lotions antichute, Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou compléments alimentaires).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans le traitement de ces effets indésirables à l'heure actuelle mais rassurer le patient car ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, œufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)

- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,

- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadotril),

- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3 :

7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication :

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements \geq 6 par jour

Effets gastro-intestinaux:

Stomatites

Prévention:

- hygiène buccale rigoureuse, brosse à dents souple et dentifrice doux, laver les dents avec précaution, après chaque repas,
- alimentation froide, liquide, facile à avaler, dépourvue d'acidité, éviter les aliments sales et l'alcool,
- hydrater les muqueuses buccales (petites gorgées d'eau fréquentes, vaporisateur buccal)

Prise en charge:

- * Grade 1:
 - bains de bouche quotidiens en supprimant ceux qui contiennent de l'alcool,
 - produits locaux à base d'acide hyaluronique (ex: Bloxaphre® spray).
- * Grade ≥ 2 :
 - alerter le médecin,
 - supprimer les produits contenant du peroxyde d'hydrogène,
 - utiliser des produits locaux à base d'acide hyaluronique pour soulager les douleurs.
- * Suspicion d'infection fongique ou herpétique, alerter le médecin.

Grade 1 : asymptomatique ou douleur légère ; pas de gêne lors de la prise d'aliments.

A Association déconseillée avec les antifongiques azolés : augmentation de la concentration plasmatique du Lapatinib par inhibition du cytochrome 3A4.

Préférer si possible les antifongiques non azolés.

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures, contacter le médecin.

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'anti-émétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),
- modifier le régime alimentaire, bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,
- faire de l'acupuncture,
- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation

Limitier les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait. Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Toxicité pulmonaire:

Pneumopathie interstitielle

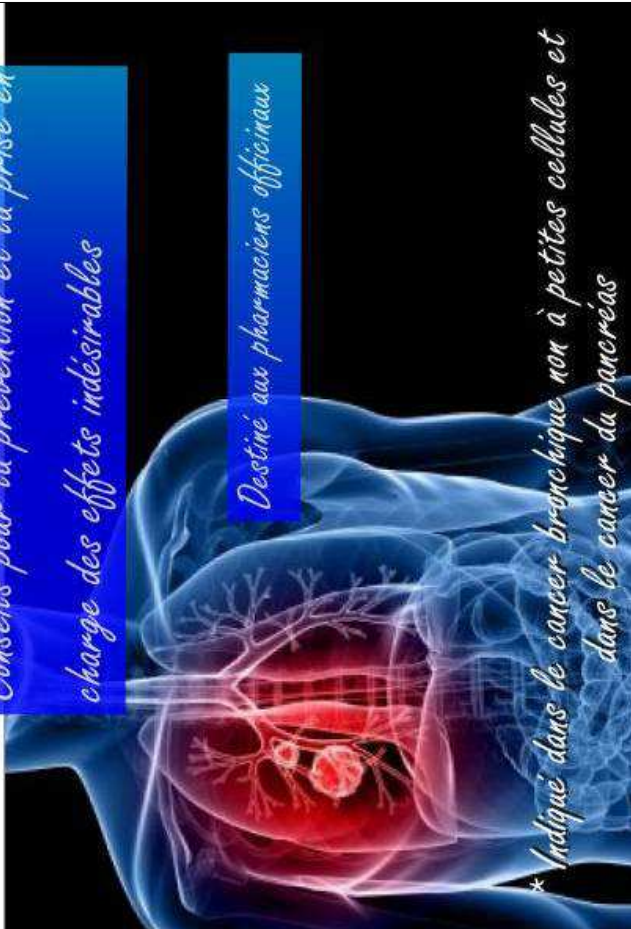
Prévention:

Il n'existe pas de moyen de prévention.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas d'apparition ou d'aggravation :
- d'une toux,
- d'une dyspnée.

II. Fiche Erlotinib (TARCEVA®)



Janvier 2012

Erlotinib
TARCEVA®*

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux

** Indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules et dans le cancer du pancréas*

Effets cutanés:

Eruption cutanée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
- supprimer tous les produits corporels contenant de l'alcool.
- limiter l'exposition solaire dès l'instauration du traitement et protéger les zones exposées par un écran solaire minéral d'indice SPF ≥ 30 . Renouveler l'application toutes les deux heures.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier I
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions:
 - maquillage couvrant,
 - si rash léger * : traitement médicamenteux non obligatoire sauf si le patient en fait la demande. Dans ce cas, alerter le médecin.
 - si rash > léger : alerter le médecin
 - les traitements pour l'acné sont déconseillés car ils peuvent aggraver une sécheresse souvent présente.

D'autant plus si prescription d'une tétracycline en prévention pour diminuer l'intensité du rash (pas l'incidence)

* Rash léger :

- localisé,
- très peu de symptômes,
- pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne (psychologique ou social),
- pas de signe de surinfection.

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplasmine®, Avibon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème mentholée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Alopécie et modification des cheveux

L'alopécie est de type androgénique et les cheveux deviennent plus fins, plus secs et plus bouclés.



Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopécie (p.e. lotions anichute, Minoxidil (p.e. Alopecy®), et/ou compléments alimentaires).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans le traitement de ces effets indésirables à l'heure actuelle mais rassurer le patient car ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Effets cutanés:

Paronychies

Prévention:

- * Éviter les traumatismes :
 - mettre des gants pour faire la vaisselle,
 - couper les ongles à ras,
 - extraire les ongles incarnés,
 - porter des chaussures confortables,
- * Appliquer une pommade à base d'hydrocarbure (effet barrière) : p.e. paraffine dans Excipial Protect® et Cicabialfine®.

Prise en charge:

- * traitement médicamenteux non obligatoire car il arrive que les paronychies guérissent spontanément
- * prévenir une surinfection en réalisant des bains antiseptiques quotidiens
- * si présence de bourgeon, conseiller un crayon au nitrate d'argent
- * en cas de non guérison, de douleur, de gêne dans les activités de la vie quotidienne, ou de surinfection: alerter le médecin
- * en cas de récurrence de surinfection:
 - alerter le médecin,
 - éliminer les vecteurs potentiels (changer quotidiennement de chaussettes, éventuellement de gants, ...)

Paronychies déf. :

inflammations du pourtour des ongles (rougeur, œdème, peau fragilisée)

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)

- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,

- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadotril),

- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3 : 7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication :

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements \geq 6 par jour

Effets gastrointestinaux:

Stomatites

Prévention:

- hygiène buccale rigoureuse, brosse à dents souple et dentifrice doux, laver les dents avec précaution, après chaque repas,
- alimentation froide, liquide, facile à avaler, dépourvue d'acidité, éviter les aliments salés et l'alcool,
- hydrater les muqueuses buccales (petites gorgées d'eau fréquentes, vaporisateur buccal)

Prise en charge:

- * Grade 1:
 - bains de bouche quotidiens en supprimant ceux qui contiennent de l'alcool,
 - produits locaux à base d'acide hyaluronique (ex: Bloxaphic® spray).
- * Grade ≥ 2 :
 - alerter le médecin,
 - supprimer les produits contenant du peroxyde d'hydrogène,
 - utiliser des produits locaux à base d'acide hyaluronique pour soulager les douleurs.
- * Suspicion d'infection fongique ou herpétique, alerter le médecin.

Grade 1 : asymptomatique ou douleur légère ; pas de gêne lors de la prise d'aliments.



Association déconseillée avec les antifongiques azolés : augmentation de la concentration plasmatique d'Erlotinib par inhibition du cytochrome 3A4.

Préférer si possible les antifongiques non azolés.

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures, contacter le médecin

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'anti-émétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),
- modifier le régime alimentaire, bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,
- faire de l'acupuncture,
- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation:

Limitier les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Toxicité pulmonaire:

*P*neumopathie interstitielle

*P*révention:

Il n'existe pas de moyen de prévention.

*P*rise en charge:

Alerter le médecin en cas d'apparition ou d'aggravation :
- d'une toux,
- d'une dyspnée.

III. Fiche Gefitinib (IRESSA®)

Gefitinib
IRESSA®*

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux

** Indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules*

Janvier 2012

Effets cutanés:

Eruption cutanée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
- supprimer tous les produits corporels contenant de l'alcool.
- limiter l'exposition solaire dès l'instauration du traitement et protéger les zones exposées par un écran solaire minéral d'indice SPF ≥ 30 . Renouveler l'application toutes les deux heures.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions:
 - maquillage couvrant,
 - si rash léger : traitement médicamenteux non obligatoire sauf si le patient en fait la demande. Dans ce cas, alerter le médecin.
 - si rash > léger: alerter le médecin
 - les traitements pour l'acné sont déconseillés car ils peuvent aggraver une sécheresse souvent présente.

Rash léger:

- localisé,
- très peu de symptômes,
- pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne (psychologique ou social),
- pas de signe de surinfection.

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplasmine®, Avibon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème mentholée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Alopécie et modification des cheveux

L'alopécie est de type androgénique et les cheveux deviennent plus fins, plus secs et plus bouclés.



Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopécie (p.e. lotions antichute, Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou compléments alimentaires).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans le traitement de ces effets indésirables à l'heure actuelle mais rassurer le patient car ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Effets cutanés:

Paronychies

Prévention:

- *Éviter les traumatismes :
 - mettre des gants pour faire la vaisselle
 - couper les ongles à ras,
 - extraire les ongles incarnés,
 - porter des chaussures confortables,

*Appliquer une pommade à base d'hydrocarbure (effet barrière) :
p.e. paraffine dans Excipial Protect® et Cicabiatine®.

Prise en charge:

- * traitement médicamenteux non obligatoire car il arrive que les paronychies guérissent spontanément
- * prévenir une surinfection en réalisant des bains antiseptiques quotidiens
- * si présence de bourgeon, conseiller un crayon au nitrate d'argent
- * en cas de non guérison, de douleur, de gêne dans les activités de la vie quotidienne, ou de surinfection: alerter le médecin
- * en cas de récurrence de surinfection:
 - alerter le médecin,
 - éliminer les vecteurs potentiels (changer quotidiennement de chaussures, éventuellement de gants, ...)

Paronychies déf. :

inflammations du pourtour des ongles (rougeur, œdème, peau fragilisée)

Effets gastro-intestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épices, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)

- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,
(p.e. loperamide ou racécadotril),

- traitement symptomatique
- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3 :

7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication :

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements ≥ 6 par jour

Effets gastrointestinaux:

Stomatites

Prévention:

- hygiène buccale rigoureuse, brosse à dents souple et dentifrice doux, laver les dents avec précaution, après chaque repas,
- alimentation froide, liquide, facile à avaler, dépourvue d'acidité, éviter les aliments salés et l'alcool,
- hydrater les muqueuses buccales (petites gorgées d'eau fréquentes, vaporisateur buccal)

Prise en charge:

- * Grade 1:
 - bains de bouche quotidiens en supprimant ceux qui contiennent de l'alcool,
 - produits locaux à base d'acide hyaluronique (ex: Bloxaphic® spray).
- * Grade ≥ 2 :
 - alerter le médecin,
 - supprimer les produits contenant du peroxyde d'hydrogène,
 - utiliser des produits locaux à base d'acide hyaluronique pour soulager les douleurs.
- * Suspicion d'infection fongique ou herpétique, alerter le médecin.

Grade 1 : asymptomatique ou douleur légère ; pas de gêne lors de la prise d'aliments.

A Association déconseillée avec les antifongiques azolés : augmentation de la concentration plasmatique du Gefitinib par inhibition du cytochrome 3A4.

Préférer si possible les antifongiques non azolés.

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures contacter le médecin

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'antiémétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),
- modifier le régime alimentaire, bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,
- faire de l'acupuncture,
- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation:

- Limitier les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.
- Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Toxicité pulmonaire:

*P*neumopathie interstielle

*P*révention:

Il n'existe pas de moyen de prévention.

*P*rise en charge:

Alerter le médecin en cas d'apparition ou d'aggravation :
- d'une toux,
- d'une dyspnée.

IV. Fiche Sorafenib (NEXAVAR®)

Janvier 2012

Sorafenib
NEXAVAR®*

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux



* Indiqué dans le cancer du rein et du foie

Effets cutanés:

Dermatite séborrhéique

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- utiliser un émollient plusieurs fois par jour sur le visage,
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool,
- limiter l'exposition solaire dès l'instauration du traitement et protéger les zones exposées par un écran solaire minéral d'indice SPF ≥ 30 . Renouveler l'application toutes les deux heures.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions:
 - maquillage couvrant,
 - produits dermocosmétiques d'hygiène et de soin destinés aux peaux souffrant de dermatite séborrhéique (p.e. Bioderma® Créaline DS; Ducray® Kelual),
 - traitement médicamenteux: non obligatoire sauf si le patient en fait la demande. Dans ce cas, alerter le médecin.

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplasmine®, Avilbon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème mentholée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Syndrome main-pied

Ce syndrome débute par des fourmillements et des engourdissements ressentis dans les mains et les pieds suivis par l'apparition de modifications cutanées (voir grade).

Prévention:

- crème émolliente sans alcool quotidiennement sur les mains et les pieds (p.e. urée < 10%),
- éviter toute activité traumatisante pour les mains et les pieds (certains sports, bricolage, jardinage...),
- se protéger de toute blessure (port de chaussures confortables et couvrantes, de gants et de chaussettes épaisses en coton).

Prise en charge:

- minimiser le contact des mains et des pieds avec l'eau chaude (bains/douches chaudes) qui aggrave les symptômes,
- porter des semelles absorbantes.
- * Grade 1:
 - lésion hyperkératosique: crème kératolytique (p.e. urée de 20 à 40%),
 - lésion non hyperkératosique: émollient (port de chaussettes et de gants après l'application du soir)
- * Grade ≥ 2 :
 - mesures de grade 1,
 - antalgique de palier 1 si douleurs,
 - alerter le médecin.

Grade 1: changements cutanés minimes (rougeur, oedème et/ou hyperkératose) sans douleur.

Grade 2: changements cutanés modérés (oedème, saignement, phlyctène, ulcération ou hyperkératose) associés à une douleur et à une limitation des activités quotidiennes.

Effets cutanés:

Alopécie et modification des cheveux

Alopécie possible mais il n'est pas rare qu'elle ne soit que temporaire. A la repousse, les cheveux deviennent plus fins, plus secs et plus bouclés.

▲ Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopécie (p.e. lotions antichute, Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou compléments alimentaires).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans le traitement de ces effets indésirables à l'heure actuelle mais rassurer le patient car ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Hémorragies sous-unguéales

Ce sont des lignes longitudinales rouges foncées ou noires situées sous la surface des ongles.

▲ Les hémorragies sous unguéales sont bénignes et ne nécessitent pas de traitement. Elles guérissent spontanément.

Il n'y a pas moyen de les prévenir.

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)

- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,

- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadotril),

- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3:

7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication:

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements ≥ 6 par jour

Effets gastro-intestinaux:

Stomatites

Prévention:

- hygiène buccale rigoureuse, brosse à dents souple et dentifrice doux, laver les dents avec précaution, après chaque repas,
- alimentation froide, liquide, facile à avaler, dépourvue d'acidité, éviter les aliments salés et l'alcool,
- hydrater les muqueuses buccales (petites gorgées d'eau fréquentes, vaporisateur buccal)

Prise en charge:

- * Grade 1:
 - bains de bouche quotidiens en supprimant ceux qui contiennent de l'alcool,
 - produits locaux à base d'acide hyaluronique (ex: Bloxaphate® spray).
- * Grade ≥ 2 :
 - alerter le médecin,
 - supprimer les produits contenant du peroxyde d'hydrogène,
 - utiliser des produits locaux à base d'acide hyaluronique pour soulager les douleurs,
 - * Suspicion d'infection fongique ou herpétique, alerter le médecin.

Grade 1 : asymptomatique ou douleur légère ; pas de gêne lors de la prise d'aliments.



Association déconseillée avec les antifongiques azolés : augmentation de la concentration plasmatique du Sorafenib par inhibition du cytochrome 3A4.
Préférer si possible les antifongiques non azolés.

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures, contacter le médecin

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'anti-émétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),
- modifier le régime alimentaire,
- bien mâcher les aliments;
- fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,
- faire de l'acupuncture,
- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation

Limiter les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Effets vasculaires:

Hypertension

Prévention:

- inciter les patients à disposer d'un appareil d'automesure tensionnel dès l'instauration du traitement, ou à venir se faire contrôler la tension à l'officine,
- préférer les appareils d'automesure humérale,
- la fréquence des contrôles sera établie par le médecin.

Prise en charge:

Alerter le médecin si les moyennes des tensions mesurées en ambulatoire sont supérieures à 13 et/ou 8 mmHg.

Conditions de mesure de la pression artérielle:

- trois mesures consécutives,
- à cinq minutes d'intervalle,
- au moment du lever et du coucher,
- sur trois jours consécutifs,
- en période d'activité habituelle.

Toutes ces conditions doivent être remplies.



Inhibiteurs calciques non dihydropyrimidiques contre-indiqués (augmentation de la concentration plasmatique du Sorafénib par inhibition du cytochrome 3A4).

Hématotoxicité:

Myélosuppression

Prévention:

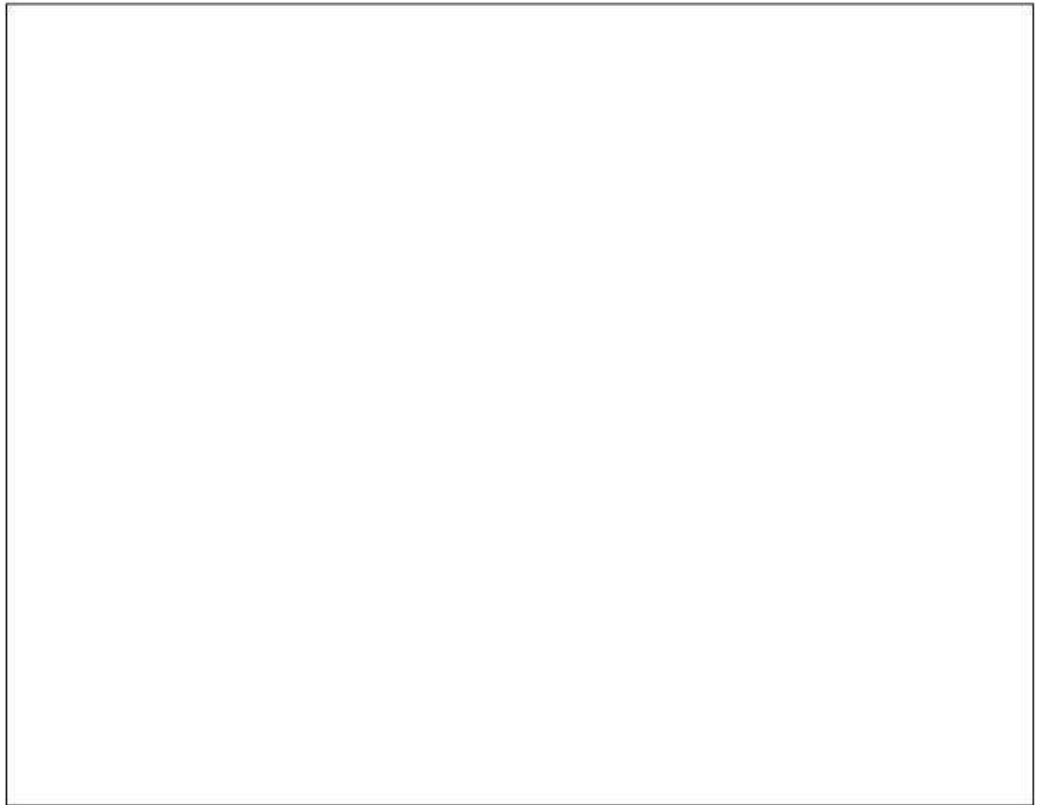
Surveillance de la formule sanguine.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de signe pouvant évoquer :

- une neutropénie (fièvre),
- une anémie (fatigue et/ou essoufflement inhabituel à l'effort et/ou au repos),
- une thrombopénie (hématomes fréquents associés ou non à des gingivorragies ou à des épistaxis).

Notes



V. Fiche Sunitinib (SUTENT®)

Janvier 2012

Sunitinib
SUTENT®*

Conseils pour la prévention et la prise
en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux



* Indiqué dans le cancer du rein et les tumeurs stromales
gastrointestinales

Effets cutanés:

Dermatite séborrhéique

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
 - maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
 - utiliser un émollient plusieurs fois par jour sur le visage,
 - supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool,
 - limiter l'exposition solaire des zones exposées par un écran solaire minéral d'indice SPF ≥ 30 .
- Renouveler l'application toutes les deux heures.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions:
 - maquillage couvrant,
 - produits dermocosmétiques d'hygiène et de soin destinés aux peaux souffrant de dermatite séborrhéique (p.e. Bioderma® Créaline DS; Ducray® Kelual),
 - traitement médicamenteux non obligatoire sauf si le patient en fait la demande. Dans ce cas, alerter le médecin.

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émouillier plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplasmine®, Avilbon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème mentholée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Syndrome main-pied

Ce syndrome débute par des fourmillements et des engourdissements ressentis dans les mains et les pieds suivis par l'apparition de modifications cutanées (voir grade).

Prévention:

- crème émouillante sans alcool quotidiennement sur les mains et les pieds (p.e. urée $< 10\%$),
- éviter toute activité traumatisante pour les mains et les pieds (certains sports, bricolage, jardinage...),
- se protéger de toute blessure (port de chaussures confortables et couvrantes, de gants et de chaussettes épaisses en coton).

Prise en charge:

- minimiser le contact des mains et des pieds avec l'eau chaude (bains/douches chaudes) qui aggrave les symptômes,
- porter des semelles absorbantes.
- * Grade 1:
 - lésion hyperkératosique: crème kératolytique (p.e. urée de 20 à 40%),
 - lésion non hyperkératosique: émoullient (port de chaussettes et de gants après l'application du soir)

Grade 1: changements cutanés minimes (rougeur, œdème et/ou hyperkératose) sans douleur.

Grade 2: changements cutanés modérés (œdème, saignement, phlyctène, ulcération ou hyperkératose) associés à une douleur et à une limitation des activités quotidiennes.

* Grade ≥ 2 :

- mesures de grade 1,
- antalgique de palier 1 si douleurs,
- alerter le médecin.

Effets cutanés:

Alopécie et modification des cheveux

Alopécie possible mais il n'est pas rare qu'elle ne soit que temporaire. A la repousse, les cheveux deviennent plus fins, plus secs et plus bouclés.

- ▶ Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopécie (p.e. lotions antichute, Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou compléments alimentaires).
- Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans le traitement de ces effets indésirables à l'heure actuelle mais rassurer le patient car ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Hémorragies sous-unguérales

Ce sont des lignes longitudinales rouges foncées ou noires situées sous la surface des ongles.

- ▶ Les hémorragies sous unguéales sont bénignes et ne nécessitent pas de traitement. Elles guérissent spontanément.
- Il n'y a pas moyen de les prévenir. Elles guérissent spontanément.

Pigmentation cutanée

Coloration jaune de la peau.

- ▶ Pas de moyen de prévention ni de prise en charge mais réversible rapidement (< 2 semaines) à l'arrêt du traitement.

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)
- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,
- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadornil),

- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3:

7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication:

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements ≥ 6 par jour

Effets gastro-intestinaux:

Stomatites

Prévention:

- hygiène buccale rigoureuse, brosse à dents souple et dentifrice doux, laver les dents avec précaution, après chaque repas,
- alimentation froide, liquide, facile à avaler, dépourvue d'acidité, éviter les aliments salés et l'alcool,
- hydrater les muqueuses buccales (petites gorgées d'eau fréquentes, vaporisateur buccal)

Prise en charge:

- * Grade 1:
 - bains de bouche quotidiens en supprimant ceux qui contiennent de l'alcool,
 - produits locaux à base d'acide hyaluronique (ex: Bloxaphate® spray).
- * Grade ≥ 2 :
 - alerter le médecin,
 - supprimer les produits contenant du peroxyde d'hydrogène,
 - utiliser des produits locaux à base d'acide hyaluronique pour soulager les douleurs,
- * Suspicion d'infection fongique ou herpétique, alerter le médecin.

Grade 1 : asymptomatique ou douleur légère ; pas de gêne lors de la prise d'aliments.



Association déconseillée avec les antifongiques azolés : augmentation de la concentration plasmatique du Sunitinib par inhibition du cytochrome 3A4.
Préférer si possible les antifongiques non azolés.

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures, contacter le médecin

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'anti-émétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),
- modifier le régime alimentaire,
- bien mâcher les aliments,
- fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,
- faire de l'acupuncture,
- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation

Limiter les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Effets vasculaires:

Hypertension

Prévention:

- inciter les patients à disposer d'un appareil d'automesure tensionnel dès l'instauration du traitement, ou à venir se faire contrôler la tension à l'officine,
- préférer les appareils d'automesure humérale,
- la fréquence des contrôles sera établie par le médecin.

Prise en charge:

Alerter le médecin si les moyennes des tensions mesurées en ambulatoire sont supérieures à 13 et/ou 8 mmHg.

Conditions de mesure de la pression artérielle:

- trois mesures consécutives,
- à cinq minutes d'intervalle,
- au moment du lever et du coucher,
- sur trois jours consécutifs,
- en période d'activité habituelle.

Toutes ces conditions doivent être remplies.



Inhibiteurs calciques non dihydropyrimidiques contre-indiqués (augmentation de la concentration plasmatique du Sunitinib par inhibition du cytochrome 3A4).

Hématotoxicité:

Myélosuppression

Prévention:

Surveillance de la formule sanguine.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de signe pouvant évoquer :

- une neutropénie (fièvre),
- une anémie (fatigue et/ou essoufflement inhabituel à l'effort et/ou au repos),
- une thrombopénie (hématomes fréquents associés ou non à des gingivorragies ou à des épistaxis).

Effets endocrinologiques:

Hypothyroïdie

Prévention:

Doser la TSH régulièrement pendant le traitement (éventuellement T3 et T4).

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de:

- fatigue (physique ou intellectuelle),
- perte d'appétit,
- prise de poids,
- frilosité,
- constipation,
- myalgies.

VI. Fiche Everolimus (AFINITOR®)

Janvier 2012

Everolimus
AFINITOR® *

*Conseils pour la prévention et la prise
en charge des effets indésirables*

Destiné aux pharmaciens officinaux



* Indiqué dans le cancer du rein

Effets cutanés:

Eruption cutanée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
- supprimer tous les produits corporels contenant de l'alcool.
- limiter l'exposition solaire dès l'instauration du traitement et protéger les zones exposées par un écran solaire minéral d'indice SPF ≥ 30 . Renouveler l'application toutes les deux heures.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions:
 - maquillage couvrant,
 - si rash léger : traitement médicamenteux non obligatoire sauf si le patient en fait la demande. Dans ce cas, alerter le médecin.
 - si rash > léger: alerter le médecin
 - les traitements pour l'acné sont déconseillés car ils peuvent aggraver une sécheresse souvent présente.

Rash léger:

- localisé,
- très peu de symptômes,
- pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne (psychologique ou social),
- pas de signe de surinfection

Altération des ongles



Pas de moyen de prévention ni de prise en charge mais réversible à l'arrêt du traitement.

Syndrome main-pied

Ce syndrome débute par des fourmillements et des engourdissements ressentis dans les mains et les pieds suivis par l'apparition de modifications cutanées (voir grade).

Prévention:

- crème émolliente sans alcool quotidiennement sur les mains et les pieds (p.e urée < 10%),
- éviter toute activité traumatisante pour les mains et les pieds (certains sports, bricolage, jardinage...),
- se protéger de toute blessure (port de chaussures confortables et couvrantes, de gants et de chaussettes épaisses en coton).

Prise en charge:

- minimiser le contact des mains et des pieds avec l'eau chaude (bains/douches chaudes) qui aggrave les symptômes,
- porter des semelles absorbantes.
- * Grade 1:
 - lésion hyperkératosique: crème kératolytique (p.e. urée de 20 à 40%),
 - lésion non hyperkératosique: émollient (port de chaussettes et de gants après l'application du soir)
- * Grade ≥ 2 :
 - mesures de grade 1,
 - antalgique de palier 1 si douleurs,
 - alerter le médecin.

Grade 1: changements cutanés minimes (rougeur, œdème et/ou hyperkératose) sans douleur.

Grade 2: changements cutanés modérés (œdème, saignement, phlyctène, ulcération ou hyperkératose) associés à une douleur et à une limitation des activités quotidiennes.

Effets cutanés:

Paronychies

Prévention:

- * Éviter les traumatismes:
 - mettre des gants pour faire la vaisselle
 - couper les ongles à ras,
 - extraire les ongles incarnés,
 - porter des chaussures confortables.
- * Appliquer une pommade à base d'hydrocarbure (effet barrière) : p.e. paraffine dans Excipial Protect® et Cicabiatine®.

Prise en charge:

- * traitement médicamenteux non obligatoire car il arrive que les paronychies guérissent spontanément
- * prévenir une surinfection en réalisant des bains antiseptiques quotidiens
- * si présence de bourgeon, conseiller un crayon au nitrate d'argent
- * en cas de non guérison, de douleur, de gêne dans les activités de la vie quotidienne, ou de surinfection: alerter le médecin
- * en cas de récurrence de surinfection:
 - alerter le médecin
 - éliminer tous les vecteurs potentiels (changer quotidiennement de chaussettes, éventuellement de gants, ...)

Paronychies déf. :

inflammations du pourtour des ongles (rougeur, oedème, peau fragilisée)

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplasmine®, Avibon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème mentholée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)

- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,

- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadotril),

- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3:

7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication:

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements \geq 6 par jour

Stomatites

Prévention:

- hygiène buccale rigoureuse, brosse à dents souple et dentifrice doux, laver les dents avec précaution, après chaque repas,

- alimentation froide, liquide, facile à avaler, dépourvue d'acidité, éviter les aliments salés et l'alcool,

- hydrater les muqueuses buccales (petites gorgées d'eau fréquentes, vaporisateur buccal)

Prise en charge:

* Grade 1:

- bains de bouche quotidiens en supprimant ceux qui contiennent de l'alcool,

- produits locaux à base d'acide hyaluronique (ex: Bloxaphte® spray).

* Grade \geq 2:

- alerter le médecin,

- supprimer les produits

contenant du peroxyde d'hydrogène, - utiliser des produits locaux à base d'acide hyaluronique pour soulager les douleurs.

* Suspicion d'infection fongique ou herpétique, alerter le médecin.

Grade 1:

asymptomatique ou douleur légère; pas de gêne lors de la prise d'aliments.



Association déconseillée avec les antifongiques azolés; augmentation de la concentration plasmatique d'Everolimus par inhibition du cytochrome 3A4.

Préférer si possible les antifongiques non azolés.

Effets gastrointestinaux:

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures, contacter le médecin

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'antiémétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),
- modifier le régime alimentaire,
- bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,
- faire de l'acupuncture,
- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation

Limiter les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Dysphagie

Difficulté d'avaler.

- ▲ Pas de moyen de prévention ni de prise en charge mais rassurer les patients parceque réversible à l'arrêt du traitement.

Dysgueusie

Anomalie du goût.

- ▲ Pas de moyen de prévention ni de prise en charge mais rassurer les patients parceque réversible à l'arrêt du traitement.

Effets vasculaires:

Hypertension

Prévention:

- inciter les patients à disposer d'un appareil d'automesure tensionnel dès l'instauration du traitement, ou à venir se faire contrôler la tension à l'officine,
- préférer les appareils d'automesure humérale,
- la fréquence des contrôles sera établie par le médecin.

Prise en charge:

Alerter le médecin si les moyennes des tensions mesurées en ambulatoire sont supérieures à 13 et/ou 8 mmHg.

Conditions de mesure de la pression artérielle:

- trois mesures consécutives,
- à cinq minutes d'intervalle,
- au moment du lever et du coucher,
- sur trois jours consécutifs,
- en période d'activité habituelle.

Toutes ces conditions doivent être remplies.



Inhibiteurs calciques non dihydropyrimidiques contre-indiqués (augmentation de la concentration plasmatique d'Everolimus par inhibition du cytochrome 3A4).

Hématotoxicité:

Myélosuppression

Prévention:

Surveillance de la formule sanguine.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de signe pouvant évoquer :

- une neutropénie (fièvre),
- une anémie (fatigue et/ou essoufflement inhabituel à l'effort et/ou au repos),
- une thrombopénie (hématomes fréquents associés ou non à des gingivorragies ou à des épistaxis).

Toxicité pulmonaire:

Pneumopathie interstitielle

Prévention:

Il n'existe pas de moyen de prévention.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas d'apparition ou d'aggravation :
- d'une toux,
- d'une dyspnée.

VII. Fiche Dasatinib (SPRYCEL®)

Dasatinib
SPRYCEL®*

Janvier 2012

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux

** Indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie positif*

Effets cutanés:

Eruption cutanée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- utiliser un émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions : maquillage couvrant, alerter le médecin.

Oedèmes

Prévention:

- recommander aux patients de surveiller leur poids et d'alerter le médecin en cas de prise de poids rapide,
- éduquer les patients à dépister les signes d'un épanchement pulmonaire.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas d'oedème visible ou en cas de prise de poids rapide.

tout sèche et/ou dyspnée

alerter le médecin !

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Les diarrhées peuvent être réduites si le Dasatinib est pris pendant le repas principal de la journée.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)
- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,
- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadotril),
- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Grade 3 : 7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication :

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements \geq 6 par jour

Effets gastrointestinaux:

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures contacter le médecin

Prévention:

Les nausées peuvent être limitées si le Dasatub est pris pendant le repas principal de la journée.

De plus, voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'anti-émétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Alimentation

Limiter les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),

- modifier le régime alimentaire, bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,

- faire de l'acupuncture,

- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Hématotoxicité:

Myélosuppression

Prévention:

Surveillance de la formule sanguine:

- hebdomadairement le premier mois,

- mensuellement le deuxième et troisième mois,

- trimestriellement le reste du temps.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de signe pouvant évoquer :

- une neutropénie (fièvre),

- une anémie (fatigue et/ou essoufflement inhabituel à l'effort et/ou au repos),

- une thrombopénie

(hématomes fréquents associés ou non à des gingivorragies ou à des épistaxis).

Notes



VIII. Fiche Imatinib (GLIVEC®)

Imatinib
GLIVEC®

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux

Janvier 2012

The graphic features a background of red blood cells. The text is arranged as follows: 'Imatinib' in a cursive font and 'GLIVEC®' in a bold, black, sans-serif font are positioned on the left. Two vertical red text boxes on the right contain the phrases 'Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables' and 'Destiné aux pharmaciens officinaux'. A small red box in the bottom-left corner contains the date 'Janvier 2012'.

Effets catarés:

Eruption catarée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
- utiliser un émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions : maquillage couvrant, alerter le médecin.

Indiqué dans :

- les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie positif ;

Oedèmes

Prévention:

- chez les patients âgés ou insuffisants cardiaques ou rénaux, il est possible de débuter le traitement à 300mg/j puis d'augmenter la dose selon la tolérance.
- recommander aux patients de surveiller leur poids et d'alerter le médecin en cas de prise de poids rapide,
- éduquer les patients à dépister les signes d'un épanchement pulmonaire.

Prise en charge:

- * Oedème périorbitaire :
 - régime pauvre en sel.Si échec alerter le médecin.
- * Autre type d'oedème ou prise de poids rapide
 - alerter le médecin.

toux sèche et/ou dyspnée

alerter le médecin !

Effets cutanés:

Xérose

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- huile de bain,
- émollient plusieurs fois par jour sur le visage et le corps (efficacité meilleure sur peau humide après la douche),
- supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * fissures: crèmes cicatrisantes (p.e. Homeoplastmine®, Avibon® ou Bepanthen®)
- * prurit:
 - application de compresses froides,
 - crème menthoïlée rafraîchissante,
 - antihistaminique par voie orale
- * eczématisation des lésions: alerter le médecin

Alopécie



Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopecie (p.e. lotions antichute, Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou compléments alimentaires).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans cette indication à l'heure actuelle mais cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement.

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Les diarrhées peuvent être réduites si l'Imatinib est pris pendant le repas principal de la journée.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)
- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,
- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racécadotril),
- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Grade 3 : 7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour),

incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication :

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements \geq 6 par jour

Effets gastrointestinaux:

Nausées et vomissements

Si échec de ces mesures, contacter le médecin

Prévention:

Les nausées peuvent être limitées si l'imatinib est pris pendant le repas principal de la journée.

De plus, voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'anti-émétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odours, certains aliments),

- modifier le régime

alimentaire, bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,

- faire de l'acupuncture,

- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Alimentation

Limitier les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Hématotoxicité:

Myélosuppression

Prévention:

Surveillance de la formule sanguine:

- hebdomadairement le premier mois,

- mensuellement les deuxième et troisième mois,

- trimestriellement le reste du temps.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de signe pouvant évoquer :

- une neutropénie (fièvre),

- une anémie (fatigue et/ou essoufflement inhabituel à l'effort et/ou au repos),

- une thrombopénie (hématomes fréquents associés ou non à des gingivorragies ou à des épistaxis).

IX. Fiche Nilotinib (TASIGNA®)

Nilotinib

*TASIGNA®**

Janvier 2012

Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables

Destiné aux pharmaciens officinaux

** Indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Philadelphie positif*

Effets cutanés:

Eruption cutanée

Prévention:

- savon doux (p.e. syndets),
- maquillage/démaquillants hypoallergéniques,
 - utiliser un émoulliant plusieurs fois par jour sur le visage et le corps,
 - supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

Prise en charge:

- * douleurs: antalgique de palier 1
- * prurit: antihistaminique per os
- * lésions: maquillage couvrant, alerter le médecin.

Oedèmes

Prévention:

- recommander aux patients de surveiller leur poids et d'alerter le médecin en cas de prise de poids rapide,
- éduquer les patients à dépister les signes d'un épanchement pulmonaire.



Prise en charge:

- alerter le médecin en cas d'oedème visible ou en cas de prise de poids rapide.

Alopécie



Appliquer les mesures classiques de lutte contre l'alopécie (p.e. lotions antichute, Minoxidil (p.e. Alopexy®), et/ou compléments alimentaires).

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité dans cette indication à l'heure actuelle mais cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement.

Effets gastrointestinaux:

Diarrhées

Prévention:

Il n'y a pas de moyen de prévention.

Alimentation

Privilégier les bananes et le riz dans un premier temps. Puis, réintroduire certains aliments (pâtes, oeufs, viande blanche) à mesure que les symptômes régressent.

Supprimer les produits laitiers jusqu'à une semaine après guérison, les aliments gras, épicés, difficiles à digérer.

Hydratation

Conseiller au patient de boire 3 à 4 L par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale.

Prise en charge:

- écarter toute cause non liée au traitement (prise de laxatifs, d'antiacides, régime riche en fibre, chirurgie intestinale récente...)

- modification du régime alimentaire, augmentation des apports liquidiens,

- traitement symptomatique (p.e. loperamide ou racecadotril),

- alerter le médecin en cas de grade 3 ou en cas de présence d'au moins un facteur de complication

Nausées et vomissements

Prévention:

Voir avec le médecin pour une éventuelle prescription d'antiémétiques si le patient n'a pas d'ordonnance.

Alimentation

Limitier les aliments gras, épicés, les boissons gazeuses et le café au lait.

Privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages, fruits cuits) et les viandes maigres (veau, poulet).

Manger le plus possible des aliments qui font envie ou plaisir.

Prise en charge:

- identifier puis éviter les facteurs déclenchants (odeurs, certains aliments),

- modifier le régime alimentaire, bien mâcher les aliments, fractionner les repas, ne pas s'allonger après un repas,

- faire de l'acupuncture,

- appliquer les mêmes mesures d'hydratation que pour la diarrhée.

Si échec de ces mesures contacter le médecin

Grade 3 : 7 selles de plus que la fréquence habituelle du patient (par jour), incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne.

Facteurs de complication :

- fièvre,
- signes de déshydratation (crampes, vertiges, pli cutané),
- vomissements ≥ 6 par jour

Mélosuppression

Prévention:

Surveillance de la formule sanguine:

- hebdomadairement le premier mois,
- mensuellement les deuxième et troisième mois,
- trimestriellement le reste du temps.

Prise en charge:

Alerter le médecin en cas de signe pouvant évoquer :

- une neutropénie (fièvre),
- une anémie (fatigue et/ou essoufflement inhabituel à l'effort et/ou au repos),
- une thrombopénie (hématomes fréquents associés ou non à des gingivorragies ou à des épistaxis).

Quatrième partie : Discussion

Discussion des résultats

Au vu de nos résultats, nous pouvons faire les remarques suivantes.

Premièrement nous avons choisi deux supports différents du fait qu'ils sont actuellement les plus répandus et les plus appréciés : le format numérique qui permet une diffusion rapide, à grande échelle, et à moindre coût, ainsi qu'une mise à jour facile, et le format papier, pouvant être joint au dossier patient lorsque celui-ci est utilisé.

Deuxièmement, nous avons essayé de faciliter l'identification des fiches en affichant en page de garde une image commune aux spécialités possédant la même indication principale. Cette image est la plupart du temps en rapport avec cette indication (p.e. hématies dans le cas des médicaments indiqués dans les leucémies).

Troisièmement, nous avons harmonisé les couleurs des pages se trouvant à l'intérieur du livret avec celles de la page de garde. Cela permet d'obtenir un ensemble cohérent, moins lourd, et donc plus agréable à la lecture.

Enfin, des repères communs à toutes les fiches permettent d'accéder rapidement aux informations importantes : le panneau danger pour signaler les interactions médicamenteuses, les encadrés sur fond coloré pour les règles diététiques, etc...

Sur le fond, il nous a semblé plus judicieux de réaliser une fiche par spécialité. En effet, l'association des thérapies entre elles n'étant pas à ce jour recommandée, le pharmacien recherche la plupart du temps de l'information sur une spécialité en particulier, et non sur un type d'effet indésirable (p.e. cutané, gastro-intestinal).

Les effets indésirables qui sont traités sont volontairement les plus fréquents et ceux potentiellement graves qui nécessitent une prise en charge médicale précoce. De ce fait, les

fiches ne permettent pas de faciliter la gestion de tous les effets indésirables rapportés sous thérapie ciblée par voie orale. Cependant, ce choix nous a permis d'aborder les effets pour lesquels le pharmacien d'officine sera le plus souvent sollicité, et ceux pour lesquels un renforcement du dépistage est primordial.

En revanche, il est important de noter que cette sélection étant basée en partie sur l'expérience des médecins du CHU¹ de Grenoble, il existe peut-être des effets qui sont vus fréquemment en clinique dans d'autres hôpitaux et qui n'ont pas été traités dans nos fiches.

Concernant la gestion de ces effets, les données contenues dans nos fiches ne sont pas exhaustives, car elles ne regroupent que les solutions à la portée du pharmacien d'officine. Nous n'avons cité ni les moyens exclusivement médicaux, ni les spécialités listées (p.e. Furosémide LASILIX® pour les diurétiques, DERMOVAL® pour les corticoïdes) dont le pharmacien assure pourtant la délivrance. Ce choix a été fait de manière à limiter la quantité de données contenues dans les fiches, car plus celle-ci est importante, plus il faut de temps pour les lire. Or, le pharmacien d'officine en manque souvent dans son travail.

Enfin, il nous a semblé nécessaire de faire apparaître les indications principales de chaque spécialité, pour éviter au pharmacien d'avoir à les rechercher dans un autre document. Toutefois, celles-ci ont été simplifiées pour s'adapter au vocabulaire du pharmacien.

Les fiches ont été validées par des médecins oncologues et hématologues du CHU de Grenoble.

Nous rappelons que le pharmacien n'est pas le seul professionnel présent au comptoir. Le préparateur en pharmacie étant également appelé à donner des conseils, il tient un rôle important dans la prévention et la gestion des effets indésirables liés aux thérapies ciblées. Ces fiches ayant été réalisées par des pharmaciens, pour des pharmaciens, elles ne sont probablement pas adaptées aux préparateurs notamment au niveau du vocabulaire scientifique.

¹ Centre Hospitalier Universitaire

Résultats comparés

Des fiches sur les thérapies ciblées par voie orale comportant des informations sur la gestion des effets indésirables ont été réalisées et validées par le réseau de cancérologie Rhône-Alpes (annexe 17). Pour chaque thérapie ciblée, il existe une fiche destinée aux professionnels de santé et une fiche destinée aux patients.

Ces documents seront utilisés ici en tant que référence pour critiquer les fiches destinées aux pharmaciens qui ont été conçues dans cette thèse. Toutefois, il est important de préciser qu'il n'existe pas de fiches réseau pour le Gefitinib (IRESSA®), il ne sera donc pas possible d'effectuer une comparaison de la fiche pharmacien traitant de ce médicament.

En premier lieu, les fiches du réseau et celles présentées dans ce travail sont toutes deux disponibles sous format électronique et sous format papier.

Pour plus de clarté, nous comparons d'abord le contenu des fiches pharmaciens avec celui des fiches réseau destinées aux professionnels de santé ; puis, avec celui des fiches réseau destinées aux patients

Résultats comparés des fiches destinées aux pharmaciens officinaux avec les fiches destinées aux professionnels de santé élaborées par le réseau de cancérologie Rhône-Alpes :

Concernant le fond, les fiches du réseau comportent en première partie des conseils généraux (p.e. ne pas déconditionner, ni stocker dans un pilulier les gélules), des informations sur le type de produit, ses indications et ses conditions de prescription, ainsi que des alertes portant notamment sur les interactions médicamenteuses.

La plupart de ces informations n'ont pas été retranscrites dans les fiches destinées exclusivement aux pharmaciens puisque leur objectif est de faciliter le rôle du pharmacien officinal dans la gestion des effets indésirables. De plus, l'officinal a facilement accès à la plupart de ces informations depuis son logiciel de travail, ou à partir du Vidal®.

Toujours dans le but de répondre le mieux possible à notre objectif, les interactions médicamenteuses mentionnées dans notre outil concernent uniquement celles qui peuvent avoir lieu entre la thérapie ciblée et les soins médicamenteux de support.

Au sujet des effets indésirables traités, la plupart d'entre eux sont communs aux deux types documents, ce qui est rassurant.

Toutefois, il arrive que pour un même médicament, certains effets soient cités dans la fiche réseau destinée aux professionnels de santé et pas dans celle destinée aux pharmaciens de cette thèse. Ceci peut s'expliquer entre autre par le fait que :

- certains effets peuvent être liés à la maladie cancéreuse et pas seulement au traitement. C'est le cas par exemple de la fatigue, des douleurs, ou encore des insomnies. Dans ce contexte, une prise en charge optimale nécessite une considération de la maladie et de son traitement dans son ensemble qui ne peut être effectuée que par un médecin expérimenté (p.e. oncologue, spécialiste du sommeil ou de la douleur) ;
- certains effets sont retrouvés en clinique mais ne sont pas recensés dans les monographies donc nous avons choisi de ne pas les traiter,
- le rôle du pharmacien officinal dans la prise en charge de certains effets est moins important que pour d'autres. C'est le cas par exemple des allongements de l'intervalle QT. Majoritairement asymptomatiques ils sont quasiment impossibles à dépister à l'officine. De plus, leur prise en charge requiert un avis médical ;
- certains effets sont rapportés comme moins fréquents ou peu fréquents dans les fiches du réseau (p.e. hémorragies, flush).

Il arrive aussi que des effets indésirables soient présents dans la fiche destinée aux pharmaciens et pas dans celle destinée aux professionnels de santé. Ce sont des effets qui sont rapportés comme fréquents dans les monographies et dans les documents qui ont servis à réaliser la bibliographie.

Le contenu concernant la gestion de ces effets est organisé de la même manière dans les deux types de documents, à savoir une partie regroupant les informations relatives à la prévention et une partie sur le traitement.

Il est majoritairement identique. Des différences sont observées parfois dans la manière de classer les mesures en tant que prévention ou prise en charge. Par exemple : les modifications alimentaires conseillées dans la diarrhée doivent être mises en place de manière préventive dans les fiches réseau alors qu'elles ne sont recommandées qu'en curatif dans les fiches pharmaciens. Par ailleurs, les fiches réseau enjoignent à la surveillance des signes évocateurs de myélosuppression qui est une mesure de prévention, alors que les fiches

pharmaciens conseillent d’alerter le médecin en cas de présence de ces signes, ce qui s’apparente déjà à une prise en charge.

On observe aussi des différences dans les critères devant conduire à une consultation médicale.

Fiches réseau de cancérologie Rhône-Alpes	Fiches pharmaciens thèse
Diarrhées	
Alerter l’oncologue si la fréquence des selles est supérieure à quatre par jour.	Alerter le médecin si grade ≥ 3 (plus de 7 selles que la fréquence habituelle du patient par jour, incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne), ou < 3 mais associé à au moins un facteur de complication (fièvre, vomissements ≥ 6 /jour, signes de déshydratation).
Stomatites	
Alerter l’oncologue si présence d’ulcération ou de douleur.	Alerter le médecin en cas de grade de toxicité ≥ 2 qui comprend dans tous les cas la présence d’une douleur modérée à sévère sans parler de la présence ou non d’ulcération.
Hypertension artérielle	
Instaurer un traitement antihypertenseur si PAS ¹ >15mmHg ou si augmentation de plus de 20mmHg ou si hypertension symptomatique.	Alerter le médecin en cas de PAS >13 mmHg ou de PAD ² >8mmHg.

Enfin, de façon générale, les fiches pharmacien développent un peu plus les mesures qui peuvent être réalisées par le pharmacien officinal que les fiches réseau destinées aux professionnels de santé. Par exemple : huile de bain et crème cicatrisante dans la gestion de la xérose, crayon au nitrate d’argent dans celle des paronychies, port de semelles absorbantes dans la prise en charge du syndrome main-pied.

A l’inverse, elles développent un peu moins ce qui est mis en œuvre par le médecin. Par exemple, il n’est presque pas fait mention de spécialités listées (diurétiques, corticoïdes). Ceci concorde avec l’objectif fixé.

¹ Pression Artérielle Systolique

² Pression Artérielle Diastolique

Résultats comparés des fiches destinées aux pharmaciens officinaux avec les fiches destinées aux patients élaborées par le réseau cancérologie Rhône-Alpes:

Ici aussi, les fiches du réseau comportent en première partie des conseils généraux, des informations relatives à la conservation du produit et à ses conditions de prescription, ainsi que des alertes notamment sur des interactions entre le médicament et certains aliments. Pour les mêmes raisons que précédemment, la plupart de ces informations n'ont pas été retranscrites dans les fiches destinées exclusivement aux pharmaciens.

Nous constatons encore que la majorité des effets indésirables sont communs aux deux types de document. Les différences s'expliquent de la même manière.

Le contenu concernant la gestion des effets est organisé de façon identique, à savoir une partie regroupant les informations relatives à la prévention et une partie sur le traitement.

Comme avec les fiches destinées aux professionnels de santé, des différences peuvent être observées dans la manière de classer les mesures en tant que prévention ou prise en charge (régime alimentaire pour les diarrhées, régime pauvre en sel pour les œdèmes), et dans les critères devant conduire à une consultation médicale.

Fiches réseau de cancérologie Rhône-Alpes	Fiches pharmaciens thèse
Diarrhées	
Alerter l'oncologue si la fréquence des selles est supérieure à quatre par jour.	Alerter le médecin si grade ≥ 3 (plus de 7 selles que la fréquence habituelle du patient par jour, incontinence, gêne dans les activités de la vie quotidienne), ou < 3 mais associé à au moins un facteur de complication (fièvre, vomissements ≥ 6 /jour, signes de déshydratation)

Globalement, les fiches pharmaciens sont plus détaillées que les fiches réseau (présence de spécialités non listées et de quelques unes listées).

Pour finir, des informations figurant dans les fiches réseau pourraient être reprises dans les nôtres, bien qu'elles ne soient pas directement en rapport avec la prise en charge des effets indésirables :

- thrombopénie : éviter les AINS¹,
- neutropénie : éviter les contacts avec les personnes malades ; désinfecter les plaies.

Discussion générale

A partir du moment où un traitement médicamenteux est mis en place, et ce quelle que soit la pathologie, l'apparition d'effets indésirables expose à une diminution de l'efficacité de celui-ci.

Dans le cas particulier des thérapies ciblées par voie orale, des effets délétères tels le syndrome main-pied, les rashes cutanés et les stomatites peuvent entraîner un handicap fonctionnel et/ou psychosocial majeur. La gêne occasionnée dans la réalisation des activités de la vie quotidienne peut potentiellement être à l'origine d'une diminution de l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. D'autres facteurs inhérents au patient (motivation, niveau socioculturel, représentation de la maladie...), au traitement (nombre de prises par jour, plan de prise...), et au soignant (relation patient-soignant) entrent aussi en ligne de compte, mais l'observance étant intimement liée à la réussite du traitement, on comprend aisément qu'une bonne gestion des effets indésirables est indispensable [102].

La présence de ces effets indésirables génère également la prescription de soins de support. Ceux-ci engendrent une augmentation du coût de la prise en charge, déjà onéreuse du fait entre autres de la durée importante des traitements, de leur prix, et du risque de rechute. Par ailleurs, plus le délai entre l'apparition des effets et leur prise en charge est long, plus cette dernière risque de coûter chère (pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation). Une mauvaise observance liée à des effets indésirables peut enfin être à l'origine de dépenses supplémentaires, car elle risque d'entraîner une aggravation de la maladie, un allongement de la durée des soins et/ou un changement de traitement suite à un échec thérapeutique.

¹ Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien

L'outil réalisé dans cette thèse ayant pour but d'optimiser la prise en charge des effets indésirables, il permettrait de potentialiser l'efficacité des soins et de faire des économies. Cette démarche s'inscrit dans le cadre du plan cancer 2009-2013 qui préconise d'améliorer la formation des professionnels de proximité en particulier pharmaciens, médecins généralistes, infirmiers [103].

Attention toutefois car cette prise en charge ne se résume pas à la mise en place de soins de support. Elle comprend d'abord la recherche et la correction de facteurs ayant pu favoriser la survenue des effets, tels qu'une erreur de plan de prise, un surdosage, une interaction médicamenteuse,....

D'un point de vue plus vaste, la formation des professionnels de santé de proximité est le fondement d'une meilleure collaboration entre le milieu hospitalier et celui de la ville, qui doit permettre d'assurer plus de continuité au parcours de soin des patients [103].

Les objectifs fixés par le plan cancer 2009-2013 pour satisfaire à ce besoin sont : la création de postes de soignants coordonnateurs, le renforcement de l'implication du médecin traitant et des autres professionnels de santé de proximité, le développement d'outils de coordination et de partage entre les professionnels.

Les modalités du renforcement de l'implication des pharmaciens ne sont pas décrites, en revanche, le dossier médical personnel apparaît comme un support logique de partage de l'information. Lancé en janvier 2011, ce service n'est pas encore disponible pour l'ensemble des professionnels de santé, mais à terme il permettra à tous d'accéder, depuis leur ordinateur de travail, à des données de santé pertinentes pour la prise en charge des patients : résultats d'analyse, comptes-rendus d'hospitalisation, résultats d'imagerie... [104]. Pour le pharmacien en particulier, certaines de ces données renforceraient la sécurisation de la délivrance (p.e. résultats d'analyse).

Enfin, le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient cancéreux, et des patients en général, est aussi amené à évoluer dans le sens d'une revalorisation de ses compétences sanitaires.

Premièrement, l'article 39 du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2012, propose l'introduction progressive d'une part de rémunération des activités du pharmacien qui ne sera pas liée à la marge réalisée sur le médicament, mais à la réalisation d'objectifs de santé publique (et d'efficience des dépenses) [107]. Ces objectifs pourront

porter sur la participation à des actions de dépistage ou de prévention, l'accompagnement des patients atteints de maladie chronique, et des actions destinées à favoriser la continuité et la coordination des soins.

Deuxièmement, l'article 38 de la loi HPST¹ lui offre la possibilité d'être désigné par le patient comme correspondant au sein de l'équipe de soins [108]. A ce titre, il peut, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster au besoin leur posologie et effectuer des bilans de médication. Le même article prévoit également la participation du pharmacien d'officine à l'éducation thérapeutique du patient, dont le but défini selon le code de la santé publique est de rendre le patient plus autonome en favorisant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.

Dans ce contexte, on pourrait imaginer que le pharmacien d'officine puisse contribuer à améliorer l'accompagnement du patient cancéreux en ville, en participant à des actions d'éducation thérapeutique vis-à-vis des chimiothérapies par voie orale, et en renouvelant ou en ajustant la posologie de soins de support médicamenteux (p.e. antihypertenseurs, corticoïdes, etc..)

Perspectives

La gestion des effets indésirables liés aux thérapies ciblées par voie orale ne se basant pas toujours sur des recommandations consensuelles, il sera intéressant par la suite, de soumettre le contenu des fiches réalisées dans cette thèse à l'évaluation d'autres praticiens, tels que des hospitaliers et des cliniciens d'une autre ville, ou d'une autre région de France, le but étant que ce contenu puisse faire écho aux pratiques d'un maximum de soignants.

Dans un avenir proche, il sera également primordial de recueillir l'avis et les remarques des professionnels directement concernés par ce travail, à savoir les officinaux. On pourra distribuer les fiches à un nombre choisi d'officines, en contact régulier avec un ou plusieurs patients sous thérapie ciblée par voie orale, et recueillir les remarques des pharmaciens, positives et négatives, après un laps de temps suffisant pour que l'évaluation

¹ Hôpital, Patients, Santé, Territoires.

soit représentative. Il sera ainsi possible de confirmer ou d'infirmier l'utilité de notre outil, et de dégager les principaux points à améliorer pour répondre au mieux aux besoins des pharmaciens.

Le travail résultant de ces deux axes d'investigation, permettra de renforcer la valeur ajoutée des fiches, dans l'optique de faciliter leur diffusion à terme, auprès de tous les pharmaciens officinaux.

Le choix de la méthode de diffusion est important. Les fiches élaborées par le réseau de cancérologie Rhône-Alpes sont destinées à être mises en ligne gratuitement, sous forme de fichiers téléchargeables, sur le site internet du réseau. Celui-ci a l'intérêt d'être accessible à tous, patients comme professionnels, depuis leur domicile ou leur lieu de travail. Les pharmaciens officinaux seront informés de la mise à disposition des fiches par l'intermédiaire de leur syndicat au niveau de chaque département de la région. Ne pourrait-on pas avoir recours à la même méthode pour diffuser nos fiches destinées exclusivement aux pharmaciens ?

Si c'est le cas, il sera alors nécessaire d'élaborer une procédure d'actualisation des documents, afin que leur contenu évolue en fonction des pratiques. De plus, de nouvelles fiches devront être créées à mesure que de nouvelles thérapies ciblées par voie orale disponibles en ville arriveront sur le marché.

THESE SOUTENUE PAR : Nathalie Ziener

TITRE : Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale :
Quel type d'outil pour le pharmacien d'officine ?

CONCLUSION

La mise sur le marché des thérapies ciblées représente un grand pas dans le domaine de la cancérologie, aussi bien en termes de traitement du cancer que de qualité de vie pour les patients (spectre d'effets indésirables réduit par rapport aux chimiothérapies classiques).

L'arrivée des thérapies ciblées par voie orale a permis d'augmenter encore cette qualité de vie en rendant possible la prise du traitement anticancéreux à domicile.

Cependant, bien qu'étant administrées par voie orale et disposant d'un mode d'action plus ciblé que les chimiothérapies classiques, ces nouvelles thérapies exposent aussi à des risques. Ils comprennent notamment la présence d'effets indésirables parfois graves.

L'idéal serait d'inventer de nouvelles spécialités avec un spectre d'effets indésirables encore plus réduit. Pour y parvenir, l'une des pistes serait de restreindre le spectre d'action des molécules en supprimant les cibles dites « off » qui n'ont pas de rôle dans la physiopathologie cancéreuse mais qui peuvent générer des effets indésirables si leur fonctionnement est altéré.

En attendant, les professionnels de santé doivent être avertis au mieux des moyens de gestion de ces effets pour permettre une prise en charge optimale de leurs patients.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse dont l'objectif général est de contribuer à améliorer la prise en charge des patients sous thérapie ciblée par voie orale à l'officine, et plus spécifiquement de déterminer quel type d'outil serait susceptible de faciliter le rôle du pharmacien officinal dans la gestion des principaux effets indésirables liés à ces traitements.

Des fiches ont été élaborées et validées par des praticiens hospitaliers. Il reste maintenant à les tester auprès des pharmaciens officinaux pour les consolider, et envisager de plus près leur diffusion.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23/2/2012



LE DOYEN


Professeur Christophe RIBBOT



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
DE
PHARMACIE
* GRENOBLE 1 *

LE PRESIDENT DE LA THESE

Références bibliographiques

I. Articles de périodiques:

[1] Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy.

Journal of clinical oncology ; 2002, **20** (21) : 4368-80.

[2] P. Fumoleau, M. Campone, B. Coudert *et al.* Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER).

Bulletin du cancer ; 2007, **94** (Suppl. 7) : 147-70

[3] G. Zalcmán. Biologie du cancer bronchique : de la pailleuse aux thérapeutiques innovantes.

Médecine thérapeutique ; 2001, **7** (7) : 528-44.

[4] Magné N., Chargari C., Conforti R., *et al.* Mécanismes de résistance aux thérapeutiques moléculaires ciblées dans le cancer du sein : constats et perspectives.

Bulletin du cancer ; 2010, **97** (3) : 385-95.

[5] A. Italiano, B. Bui. Aspects moléculaires et stratégies thérapeutiques des tumeurs stromales gastro-intestinales.

Bulletin du cancer ; 2008, **95** (1) : 107-16.

[6] L. Doucet. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales.

Bulletin du cancer; 2006, **93** (numéro spécial) : 157-65.

[7] H. Joensuu, P.J. Roberts, M. Sarlomo-Rikala *et al.* Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor.

New England Journal of Medicine ; 2001, **344** (14): 1052-56.

[8] P. Rousselot, H. Rochant, A.G. Turhan *et al.* Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique.

Médecine thérapeutique ; 2000, **6** (2) : 129-140.

[9] Kevin D. Courtney, Ryan B. Corcoran, Jeffrey A. Engelman. The PI3K Pathway As Drug Target in Human Cancer.

Journal of clinical oncology ; 2010, **28** (6) : 1075-83.

[10] Vignot S., Soria JC., Spano JP., *et al.* Protéines kinases C : une nouvelle cible cytoplasmique.

Bulletin du cancer ; 2008, **95** (7) : 683-89.

[11] Malouf G., Dreyer C., Guedj N., *et al.* Facteurs pronostiques des cholangiocarcinomes : apport des données récentes de biologie moléculaire.

Bulletin du cancer ; 2009, **96** (4) : 405-15.

[12] Roopali Roy, Jiang Yang, Marsha A. Moses. Matrix Metalloproteinases As Novel Biomarkers and Potential Therapeutic Targets in Human Cancer.

Journal of clinical oncology ; 2009, **27** (31): 5287-97.

[13] Pécuchet N., Cluzeau T., Thibault C., *et al.* Inhibiteurs des histone-désacétylases : la régulation épigénétique sort de l'ombre.

Bulletin du cancer ; 2010, **97** (8) : 917-35.

[14] C. Gridelli, P. Maione, D. Amoroso, *et al.* Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting.

Critical Reviews in Oncology/Hematology ; 2008, **66** (2) : 155-62.

[15] J. Autier, C. Mateus, J. Wechsler, *et al.* Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib.

Annales de dermatologie et de vénéréologie ; 2008, **135** (2) : 148-53.

[16] Marin D., Dragana M., Bua M., *et al.* The use of Dasatinib in chronic myeloid leukemia: some practical considerations.

Clinical leukemia ; 2007, **1** (4) : 229-33.

[17] G. Etienne, B. Milpied, D. Réa, *et al.* Recommandations du groupe Fi-LMC pour la gestion des effets indésirables du traitement par nilotinib (Tasigna®) au cours de la leucémie myéloïde chronique.

Bulletin du cancer ; 2010, **97** (8) : 997-1009.

[18] Morse L., Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity.

Seminars in oncology nursing; 2006, **22** (3) : 152-62.

[19] Pérez-Soler R., Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining?

Journal of Clinical Oncology ; 2005, **23** (22) : 5235-46.

[20] Sarah E. Dick, Glen H. Crawford. Managing cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) inhibitors.

Community oncology ; 2005, **2** : 492-96.

[21] Thomas J. Lynch, JR., ED S. Kim, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitor–associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management.

The Oncologist ; 2007, **12** (5) : 610–21.

[22] Tsimboukis S., Merikas I., Karapanagiotou E. *et al.* Erlotinib-induced skin rash in patients with non–small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management.

Clinical Lung Cancer, 2009, **10** (2) : 106-11.

[23] Fléchon A., Boyle H., Négrier S. Gestion des toxicités des antiangiogéniques dans le traitement des cancers du rein.

Bulletin du cancer, 2010, **97** (numéro spécial) : S73-S82.

[24] Guilhot F. Indications for Imatinib mesylate therapy and clinical management.

The Oncologist ; 2004, **9** (3) : 271-81.

- [25] Eng Hooi Tan, Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors.
The Annals of Pharmacotherapy ; 2009 : **43** (10) : 1658-66.
- [26] Lucy C. Scott, Jeff D. White, Robin Reid, *et al.* Management of skin toxicity related to the use of imatinib mesylate (STI571, Glivec™) for advanced stage gastrointestinal stromal Tumours.
Sarcoma ; 2005, **9** : 157–60.
- [27] Jabbour E., Deininger M., Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia.
Leukemia ; 2011, **25** (2) : 201-10.
- [28] Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules anti-angiogéniques.
Bulletin du Cancer ; 2007, **94** (numéro spécial) : S260-64.
- [29] Lacouture M. E., Reilly L. M., Gerami P. *et al.* Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib.
Annals of Oncology ; 2008, **19** (11) : 1955–61.
- [30] Lacouture M. E., Wu S., Robert C., *et al.* Evolving strategies for the management of hand–foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors Sorafenib and Sunitinib.
The Oncologist ; 2008, **13** (9) : 1001–11.
- [31] Asmane I., Barthélémy P., Kim S., *et al.* Les effets secondaires des nouveaux traitements du cancer du rein.
Médecine thérapeutique ; 2008, **14** (5-6) : 277-86.
- [32] Peggy A. Wu, Yevgeniy Balagula, Mario E. Lacouture, *et al.* Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors.
Current Opinion in Oncology ; 2011, **23** (4) : 343-51.

[33] Robert C., Gimel P. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques.

Bulletin du Cancer ; 2011, **98** (suppl 3) : S35-46.

[34] Loriot Y., Perlemuter G., Malka D., *et al.* Drug Insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy.

Nature clinical practice oncology, 2008, **5** (5) : 268-78.

[35] Moy B., Goss P. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations.

The Oncologist ; 2007, **12** (7) : 756–65.

[36] V. Hirsh. Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer.

Current Oncology, 2011, **18** (3) : 126-38.

[37] Cony-Makhoul P., Bergeron A., Corm S., *et al.* Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par Dasatinib (SPRYCEL®) au cours de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies aigües lymphoblastiques à chromosome Philadelphie.

Bulletin du cancer, 2008, **95** (9) : 805-11.

[38] Davin J-L, Ducrotté P., Houédé N. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs.

Bulletin du cancer, 2011, **98** (suppl 3) : S69-78.

[39] Porta C., Osanto S., Ravaud A., *et al.* Management of adverse events associated with the use of Everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma.

European journal of cancer ; 2011, **47** (9) : 1287-98.

[40] Sonis S., Treister N., Chawla S., *et al.* Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients.

Cancer ; 2010, **116** (1) : 210-15.

[41] Bhojani N., Jeldres C., Patard J., *et al.* Toxicities associated with the administration of Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma.

European urology ; 2008, **53** (5) : 917-30.

[42] Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies.

The Oncologist ; 2011, **16** (suppl. 2) : 32–44.

[43] KY Ho, JW Chiu. Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling.

Annals Academy of Medicine ; 2005, **34** (2) : 196-05.

[44] Bouché O., Scaglia E., Lagarde S. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées (hors dermatologiques).

HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive ; 2010, **17** (numéro spécial) : 15-23.

[45] Kumar R., Crouthamel M-C., Rominger DH. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors.

British Journal of Cancer ; 2009, **101** (10) : 1717-23.

[46] Thanopoulou E., Judson I. The safety profile of Imatinib in CML and GIST : long-term considerations.

Archives of toxicology ; 2012, **86** (1) : 1-12.

[47] Thibault F. Aspects pratiques de la prescription du Sunitinib.

Progrès en urologie-FMC, 2010, **20** (1) : F6-12.

[48] Halimi J-M., Azizi M., Bobrie G., *et al.* Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD).

Néphrologie & Thérapeutique ; 2008, **4** (7) : 602-15.

[49] Keefe D., Bowen J., Gibson R., *et al.* Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer : a review.

The oncologist ; 2011, **16** (4) : 432-44.

[50] Ropert S., Mir O., Armand J-P. Les inhibiteurs oraux de la voie du VEGF.

Bulletin du cancer ; 2007, **94** (numéro spécial) : S180-90.

[51] Widakowich C., De Castro G., JR., *et al.* Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers.

The Oncologist ; 2007, **12** (12) : 1443-55.

[52] Helen X. Chen, Jessica N. Cleck. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway.

Nature reviews Clinical oncology ; 2009, **94** (6) : 465-77.

[53] White D., Camus P., Endo M., *et al.* Noninfectious pneumonitis after Everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ; 2010, **182** (3) : 396-403.

[54] Bergeron A., Réa D., Levy V., *et al.* Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia a case series.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ; 2007, **176** (8) : 814-18.

II. Cours :

[55] Cours 4 ème année de pharmacie. Faculté de pharmacie de Grenoble. Cancer et anticancéreux, stratégies thérapeutiques.

Dr LARAMAS M. ; ACC oncologie médicale pôle de cancérologie CHU Grenoble, 8 janvier 2008.

[56] Cours 4 ème année de pharmacie. Faculté de pharmacie de Grenoble. Pharmacologie des anticancéreux. Marie Faure ; laboratoire HP2 Inserm.

[57] Cours cycle 2 DCEM1. Faculté de médecine d'Amiens. Hématopoïèse et son exploration. Guillaume Nicolas ; praticien hospitalier, 2008/2009.

[58] Effets secondaires cutanés des anti-EGFR. Sébastien Barbarot ; CHU Nantes.

III. Documents fournis par les laboratoires :

[59] Des chimiothérapies conventionnelles aux thérapies ciblées. H.CURE.

Institut Jean-Godinot REIMS et Université d'Auvergne.

Séminaire ROCHE, Abbaye des Vaux de Cernay, le 20 mars 2008.

[60] Breilh D. ; Pinguet F. Les bases de la réceptologie, Abbaye des Vaux de Cernay, France, 19-20 Mars 2008.

[61] Penault-Llorca F. La participation des voies de signalisation dans l'oncogénèse.

Comprendre les nouvelles cibles en cancérologie, Abbaye des Vaux de Cernay, France, 19-20 Mars 2008

[62] EGFR et VEGF : 2 voies essentielles et distinctes de la croissance tumorale.

Document du Laboratoire Roche, Neuilly sur Seine Cedex, 2007.

[63] Monographie glivec. Document du Laboratoire Novartis, Reuil-Malmaison, 2002

[64] Principales voies d'activation des tumeurs endocrines pancréatiques

Document du laboratoire Pfizer. Avec la participation du Pr Sandrine Faivre, Oncologue, Hôpital Beaujon, Clichy.

[65] *Tasigna*®.

Dossier de référencement hospitalier. Novartis Oncologie, janvier 2008.

[66] Conduite à tenir face à une diarrhée, un rash cutané ou une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Document du laboratoire GSK, Marly-le-roi Cedex.

[67] Tyverb, carnet de suivi.

Document du laboratoire GSK, Marly-le-roi Cedex.

[68] Traitement par voie orale dans le cancer poumon un guide pour vous informer.

Document du laboratoire Roche, Neuilly-sur-Seine cedex, 2009.

[69] TARCEVA tracer une nouvelle voie.

Document du laboratoire Roche, Neuilly-sur-Seine cedex, 2010.

[70] Mieux vivre les effets cutanés de mon traitement : trucs et astuces autour du maquillage.

Document du laboratoire Roche, Neuilly-sur-Seine cedex, 2008.

IV. Ouvrages :

[71] Kahn A., Gisselbrecht S. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007.

[72] Depierre A., Lagrange J-L, Theobald S. *et al. Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2002.

[73] Bahleda R., Besse B., Barlesi F. *et al. Thérapies moléculaires ciblées en oncologie thoracique*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2008.

[74] Delamare J., Delamare F., Gélis-Malville E, *et al. Dictionnaire illustré des termes de médecine 29^e édition*, Maloine, Paris, 2006.

[75] Talbert M., Willoquet G., Gervais R. *Le guide pharmacoclinique*, Wolters Kluwer France, 2009.

V. Sites internet :

[76] La situation du cancer en France en 2010. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

<http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/rapports-et-expertises/sante-publique>

[77] La radiothérapie : du radium aux accélérateurs linéaires et ions lourds dans le traitement du cancer : apport de l'UCL. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

<http://www.md.ucl.ac.be/histoire/livre>

[78] Site web About.com

URL: <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---T/tyrosyl.htm>

[79] Mécanismes de transduction du signal. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

URL: http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/biochimie/transduction_2005-06.pdf

[80] Site web Programme de greffe de cellules hématopoïétiques de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont

URL: <http://www.gmo-hmr.org/fr/leucemieMyeloide.php>

[81] Site web Weblo

URL: http://www.weblo.com/website/available/asset_image/1144040/22209118/roche.de

[82] Site web Weblo

URL: http://www.weblo.com/website/available/asset_image/1144040/22209116/roche.de

[83] Site web Weblo

URL: http://www.weblo.com/website/available/asset_image/1144040/22209117/roche.de

[84] Site web Univadis

URL: <http://www.vidalpro.net/accueil.asp?site=2>

[85] Site web: Institut national du cancer

URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancers-du-poumon/les-differents-types-de-tumeurs-bronchiques/cancers-bronchiques-non-a-petites-cellules-cbnpc>

[86] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancers-du-poumon/les-differents-types-de-tumeurs-bronchiques/cancers-bronchiques-a-petites-cellules-cbpc>

[87] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancers-du-poumon/facteurs-de-risque/tabagisme>

[88] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein>

[89] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein/le-sein>

[90] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein/les-maladies-du-sein/les-cancers-du-sein>

[91] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque>

[92] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/lexposition-aux-hormones>

[93] URL: <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-predispositions-genetiques>

[94] Site web Futura-Sciences

URL: <http://forums.futura-sciences.com/exercices-concours-examens/63692-bio-l2-m1-transduction-signal-cancerogenese-3.html>

[95] Site web Life Raft Group

URL: http://www.liferaftgroup.org/gist_news/component/zine/article/161-hsp90-inhibitors-and-gist-why-this-target-could-work - mai 2009

[96] Site web Thériaque

URL: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php

[97] Fiche de prescription : thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

<http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche%20Antiemetiques.pdf>

[98] Gérer les effets secondaires des chimiothérapies : personnalisation du traitement. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

<http://www.oncobretagne.fr/telechargt/digestif/2009/mugnier.pdf>

[99] Recommendations for the management of Imatinib-resistant/intolerant chronic myeloid leukemia (CML) patients with the kinase inhibitor, SPRYCEL (Dasatinib). Accessible en pdf à l'adresse suivante :

<http://www.canadianhematologysociety.org/PDF-documents/Sprycel-Consensus.pdf>

[100] EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective management. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

http://www.womenagainstlungcancer.eu/public/Introduction_to_%20EGFR_Inhibitors.pdf

[101] Site web UpToDate.

URL: http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-associated-with-antineoplastic-therapy-molecularly-targeted-agents?source=see_link

[102] Observance médicamenteuse. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2010_2011/169/OBSERVANCE%20POLYCOPIE.pdf

[103] Plan cancer 2009-2013. Accessible en pdf à l'adresse suivante :

<http://www.sante.gouv.fr/plan-cancer-2009-2013.html>

[104] Site web dmp.gouv

URL : <http://dmp.gouv.fr/web/dmp/plan-du-site>

[105] Site web clinicaltrials.gov

URL: <http://clinicaltrials.gov>

[106] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)Version 4.0. Accessible en pdf à l'adresse suivante:

<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

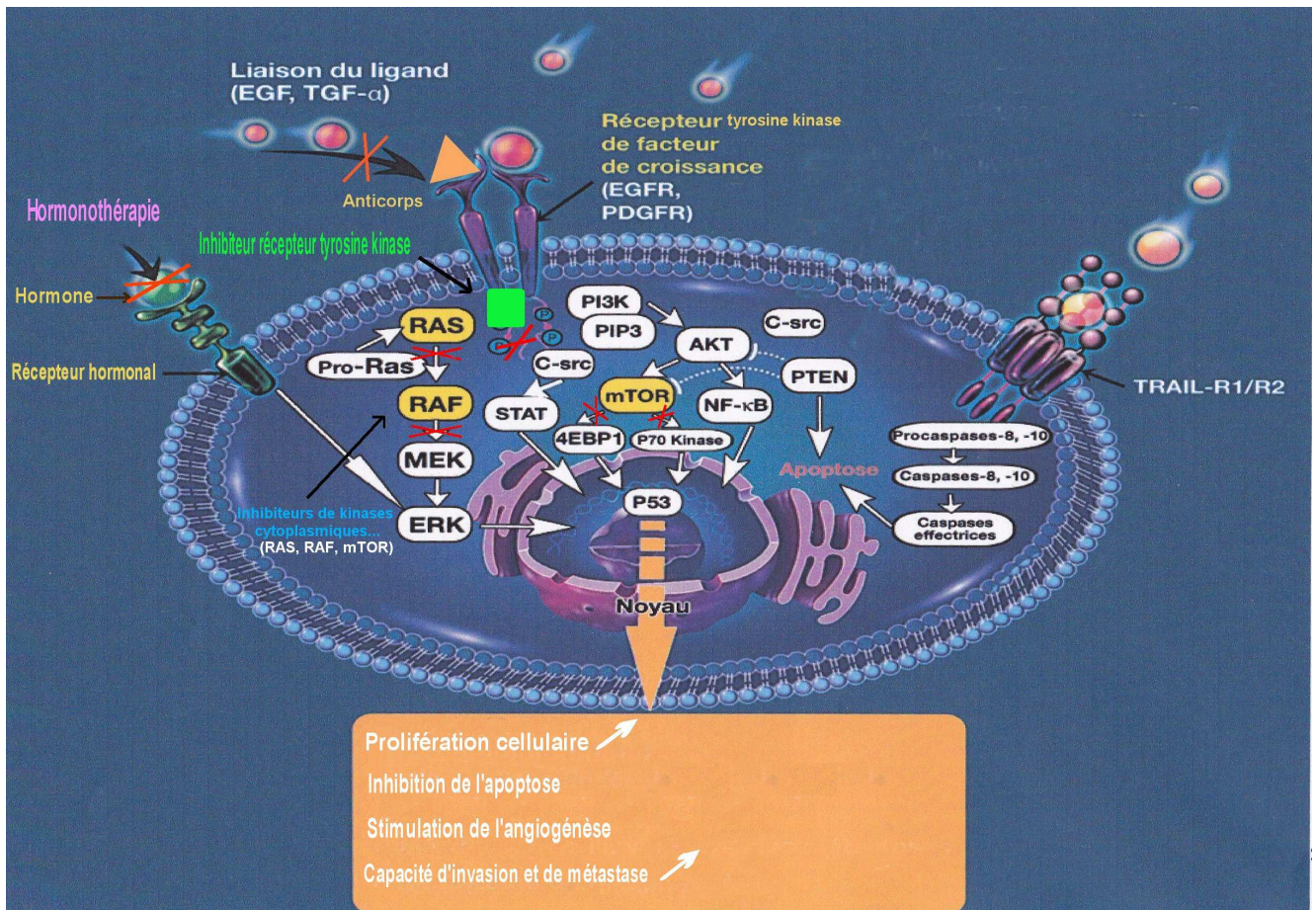
VI. Textes officiels :

[107] Loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 relative au financement de la sécurité sociale pour 2012 (J.O. 22 décembre 2011).

[108] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (J.O. 22 juillet 2009).

ANNEXES

Annexe 1 : Quelques cibles thérapeutiques de la transduction du signal



Annexe 2 : Inhibiteurs de Raf actuellement à l'étude [105].

Noms	Cibles	Stade de développement clinique	Voie d'administration
PLX 4032/R 05185426	B-Raf	Phase III et ATU ¹ dans mélanome depuis le 16/05/2011.	Orale
GSK 21186	B-Raf	Phase III: mélanome.	Orale
BMS-90862/XL 281	B et C-Raf	Phase II: cancer colorectal.	Orale

¹ Autorisation Temporaire d'Utilisation

Annexe 3 : Inhibiteurs de la voie PI3K en essai clinique [105].

Noms	Cibles	Stade de développement	Voie d'administration
XL-765	PI3K/mTOR	Phase II : cancer du sein.	Orale
SF-1126	PI3K/mTOR	Phase I : tumeurs solides.	Intraveineuse
PX-866	PI3K	Phase II : gliome, cancer de la prostate, de la tête et du cou, colorectal.	Orale
XL-147	PI3K	Phase II : cancer du sein et de l'endomètre.	Orale
CAL-101	PI3K	Phase II : leucémie.	Orale
GDC-0941	PI3K	Phase I : lymphome, CBNPC ¹ , cancer du sein.	Orale
MK-2206	Akt	Phase II : gliome, leucémie, lymphome, cancer du foie, pancréas, de l'ovaire/endomètre/prostate, de l'estomac/œsophage, du rein, du poumon, tête et cou.	Orale

¹ Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

Annexe 4 : Inhibiteurs de CDK¹ en essais cliniques [105].

Noms	Cibles	Stade de développement	Voie d'administration
Seliciclib/CYC202	CDKs	Phase II : CBNPC ² .	Orale
Flavopiridol/HMR 1275	CDK 1, 2, 4, 6, 9 PKC ³ s	Phase II : lymphome, myélome, leucémie, mélanome, sarcome, cancer de l'ovaire, des testicules, du pancréas, de l'estomac, de l'œsophage, du rein, du sein, de la tête et du cou.	Intraveineuse
UCN-01/7-hydroxystaurosporine	CDK2, PDK1	Phase II : lymphome, leucémie, mélanome, cancer de l'ovaire, du pancréas, du rein, CBPC ⁴ .	Intraveineuse
Bryostatine-1	CDK2, PKCs	Phase II : lymphome, myélome, leucémie, cancer de l'ovaire, du pancréas, de l'estomac, de l'œsophage, du rein, du sein, de la tête et du cou, du col, de la prostate, colorectal, CBNPC.	Intraveineuse

Annexe 5 : Inhibiteurs de MEK en développement [105].

Noms	Stade de développement clinique	Voie d'administration
GSK 1120212	Phase III : Mélanome.	Orale
AZD 6244/ARRY-142886	Phase II: cancer du pancréas, du sein, de l'ovaire, du foie, du rein, colorectal, mélanome, myélome, CBNPC et sarcome.	Orale
MSC 1936369B	Phase II: cancer du pancréas et colorectal.	Orale

¹ Cyclin-Dependent Kinase

² Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

³ Protéines Kinases C

⁴ Cancer Bronchique à Petites Cellules

Annexe 6 : Inhibiteurs de PKC¹ à l'étude [105].

Noms	Cibles	Stade de développement	Voie d'administration
Enzastaurin/LY317615	PKC-β	Phase III : gliome, lymphome.	Orale
Aprinocarsen/ISIS 3521	PKC-α	Phase III : CBNPC ² .	Intraveineuse
PKC412/ N-benzoyl-staurosporine	PKCs, VEGFR ³ 2, PDGFR ⁴ , KIT, FLT3, MDR	Phase III : leucémie.	Orale
Flavopiridol/HMR 1275	CDK ⁵ 1, 2, 4, 6, 9 PKCs	Phase II : lymphome, myélome, leucémie, mélanome, sarcome, cancer de l'ovaire, des testicules, du pancréas, de l'estomac, de l'œsophage, du rein, du sein, de la tête et du cou.	Intraveineuse
UCN-01/7-hydroxystaurosporine	PKCs, CDK2, PDK1	Phase II : lymphome, leucémie, mélanome, cancer de l'ovaire, du pancréas, du rein, CBPC ⁶ .	Intraveineuse
Bryostatine-1	CDK2, PKCs	Phase II : lymphome, myélome, leucémie, cancer de l'ovaire, du pancréas, de l'estomac, de l'œsophage, du rein, du sein, de la tête et du cou, du col, de la prostate, colorectal, CBNPC.	Intraveineuse

Annexe 7 : Agonistes des récepteurs de mort TRAIL-R1/2 à l'essai [105].

Noms	Stade de développement	Voie d'administration
AMG 951	Phase II : CBNPC.	Intraveineuse
Mapatumumab	Phase II : CBNPC, lymphome, myélome, cancer du foie, et du col de l'utérus.	Intraveineuse

¹ Protéines Kinases C

² Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

³ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

⁴ Platelet Derived Growth Factor Receptor

⁵ Cyclin-Dependent Kinase

⁶ Cancer Bronchique à Petites Cellules

Annexe 8 : Inhibiteurs de métalloprotéinases en développement [105].

Noms	Stade de développement clinique	Voie d'administration
Prinomastat	Phase III: CBNPC ¹ , prostate.	Orale
COL3	Phase II: sarcome, cancer du cerveau et du SNC ² .	Orale

Annexe 9 : Inhibiteurs des histones désacétylase à l'étude [105].

Noms	Stade de développement clinique	Voie d'administration
Vorinostat	Phase III: myélome, CBNPC, cancer du cerveau/SNC.	Orale
Belinostat	Phase II : myélome, lymphome, cancer de l'ovaire, LAM ³ , CBNPC, sarcome, thymome.	Orale
Panobinostat	Phase III: myélome, lymphome, LMC ⁴ .	Orale
4SC-201	Phase II: lymphome, cancer du foie et colorectal.	Orale
Romidepsin	Phase II : myélome, lymphome, CBNPC, mélanome, leucémie, sarcome, cancer colorectal, du rein, de la vessie, du sein, de l'ovaire, du pancréas, du cerveau/SNC, de la tête et du cou.	Intraveineuse
Mocetinostat	Phase II : lymphome, leucémie.	Orale

¹ Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

² Système Nerveux Central

³ Leucémie Aigüe Myéloïde

⁴ Leucémie Myéloïde Chronique

Annexe 10 : Critères terminologiques pour la cotation des rashes selon les critères de l'institut national du cancer v4.03 [106]

Skin and subcutaneous tissue disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10 - 30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL	Papules and/or pustules covering >30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest and back.					
Rash maculo-papular	Macules/papules covering <10% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Macules/papules covering 10 - 30% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental ADL	Macules/papules covering >30% BSA with or without associated symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of macules (flat) and papules (elevated). Also known as morbilliform rash, it is one of the most common cutaneous adverse events, frequently affecting the upper trunk, spreading centripetally and associated with pruritus.					

BSA : Body Surface Area ; ADL Activities of Daily Living.

Annexe 11 : Classification des rashes selon Lynch 07 [66]

Grades		
Rash léger	Rash modéré	Rash sévère
<ul style="list-style-type: none"> Localisé Très peu de symptômes Pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne Pas de signe de surinfection 	<ul style="list-style-type: none"> Généralisé Symptômes légers Impact minimal sur les activités de la vie quotidienne Pas de signe de surinfection 	<ul style="list-style-type: none"> Généralisé Symptômes sévères Impact significatif sur les activités de la vie quotidienne Surinfection potentielle

1 Nettoyage du visage

La préparation de la peau est très importante : Elle doit être bien démaquillée, nettoyée et parfaitement hydratée avec une crème de jour pour recevoir le "maquillage correcteur".

- Pour un nettoyage efficace, appliquer le lait démaquillant à l'aide de vos mains préalablement lavées sur l'ensemble de votre visage et le cou.



Avant d'appliquer quoi que ce soit sur votre visage, assurez-vous toujours que vos mains soient propres.



- L'appliquer délicatement à l'aide de mouvements circulaires du bout des doigts en commençant par le cou et en montant jusqu'au front.

Bien tirer ses cheveux vers l'arrière.

- Rincer à l'eau avec un coton. Puis sécher la peau en tapotant avec un mouchoir en papier.



Les disques de coton sont idéalement conçus pour permettre un nettoyage en douceur de votre peau. Ils ne peluchent pas, leur texture est douce et non agressive pour l'épiderme. Pratiques, vous pouvez les emporter en voyage où que vous alliez.

2 Application d'une crème de protection

Bien hydrater la peau peut prévenir un dessèchement. Appliquer uniformément une crème de protection hydratante sur le visage et le cou facilite le maquillage.

Visage et cou

- Choisir une crème de protection
(crème de jour hydratante, crème émolliente)
bien adaptée à votre type de peau.
- Déposer une petite noisette de crème sur le front, le nez, le menton, les joues et le cou, en évitant les yeux.
- Étaler délicatement la crème d'un mouvement ascendant
(cf. schéma page de droite)

Éviter le contour de l'œil car c'est une zone très fragile.



3 Correction des rougeurs

Utiliser un correcteur de teint vert en stick ou en crème sous ou sur le fond de teint permet de masquer les rougeurs de la peau.

- Déposer le produit sur le dos de votre main, puis l'appliquer en tapotant du bout des doigts en l'estompant sur les rougeurs.



Il contribue à neutraliser les rougeurs.

4 Application d'un fond de teint

Les nouvelles textures de fonds de teint sont couvrantes et s'adaptent parfaitement au résultat que nous voulons obtenir.

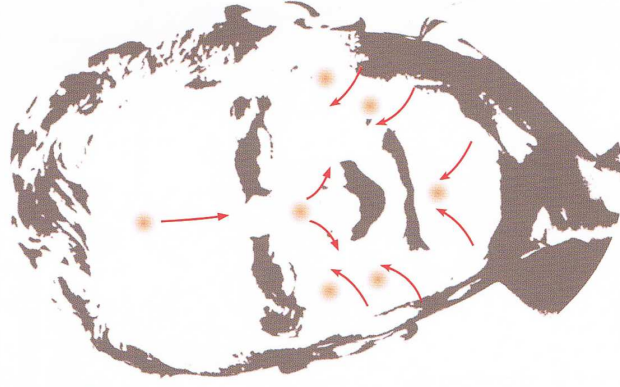


● Choisir un fond de teint fluide ou de type "compact" et harmoniser la nuance de votre fond de teint avec la couleur de votre peau.

● Pour appliquer le fond de teint, utiliser un coton légèrement humide. Appliquer en tapotant avec le coton sur le cou et le visage.

Utiliser un coton humide permet d'obtenir un fini plus léger.

● Partir du cou en esquissant des mouvements vers le bas en allant vers l'intérieur du visage.



● Bien estomper le fond de teint à la naissance des cheveux et à la mâchoire.

Estomper : tel est le secret d'un maquillage parfait.

5 Correction des imperfections éventuelles

S'il reste des imperfections, appliquer localement de la même façon un stick ou une crème de couleur peau.



Il contribue à neutraliser les imperfections.

En résumé

1 Nettoyer le visage

- Appliquer un lait démaquillant sur le nez, le menton, le front, les joues et le cou.
- Rincer avec un coton imbibé d'eau.
- Sécher en tapotant avec un mouchoir en papier.

2 Appliquer une crème de jour

- Déposer une noix de crème de protection sur le visage et le cou, puis étaler délicatement du bout des doigts.

3 Corriger les rougeurs

- Appliquer le stick vert ou la crème sur la peau, puis tapoter avec l'annulaire pour que la couleur s'estompe.

4 Appliquer un fond de teint

- Utiliser un coton légèrement humide pour appliquer le fond de teint.

5 Corriger les imperfections éventuelles

- S'il reste des imperfections, les corriger en appliquant un stick ou une crème de couleur peau.

Annexe 13 : Critères terminologiques pour la cotation du syndrome main-pied selon l'institut national du cancer v4.03 [106]

Skin and subcutaneous tissue disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care ADL	-	-

Definition: A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet.

ADL : Activities of Daily Living.

Annexe 14 : Critères terminologiques de l'institut national du cancer pour la cotation des diarrhées v4.03 [106]

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.

Annexe 15 : Critères terminologiques de l'institut national du cancer pour la cotation des vomissements v4.03 [106]

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach).

Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.

Annexe 16 : Critères terminologiques de l'institut national du cancer pour la cotation des stomatites v4.03 [106]

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.

Annexe 17 : Fiches réseau de cancérologie Rhône-Alpes (versions non finalisées)

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS

Évérolimus AFINITOR

Présentation et conditions de prescription

- Boîte de 30 comprimés dosés à 5mg ou 10mg
- Conservation à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité, de la lumière. Tenir hors de portée des enfants.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

L'afinitor^{se} prend une fois par jour à la même heure chaque jour avec un verre d'eau. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Laisser les comprimés dans leur emballage initial jusqu'à la prise.
- ne pas écraser ou mâcher les comprimés.
- Lavez - vous les mains avant et après chaque manipulation de comprimé.
- Si vous avez oublié de prendre votre Afinitor^o, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le jour suivant. Noter l'oubli dans le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident sur le carnet de suivi.
- N'oubliez pas de faire pratiquer les prises de sang prescrites.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.



Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
▶ <u>fréquents</u>		
Nausées, vomissements	Boire beaucoup Prenez les antiémétiques prescrits	Contactez votre médecin si besoin.
Diarrhées	Évitez les aliments trop chauds, épicés et frits. Évitez le café, le lait, l'alcool. Buvez beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Prendre les anti diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin si diarrhée importante : plus de 2 à 4 selles par jour.
Inflammation de la bouche, aphtes	Maintenez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dents souple et un dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas. Utilisez le bain de bouche prescrit par votre oncologue.	Si ulcérations ou bouche douloureuse, contactez votre médecin
Eruptions, plaques rouges, démangeaisons, sécheresse cutanée ; altération des ongles Picotement, gonflement, rougeur, douleur de la paume des mains et de la plante des pieds Ongles fragilisés.	Utilisez un savon doux. Appliquez souvent une crème hydratante sur vos pieds et vos mains. Évitez l'exposition au soleil (écran total) et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains (jardinage, bricolage, bijoux serrés...) Portez des chaussures amples.	En cas de gêne, de douleurs ou si vos activités sont affectées, contactez votre médecin.
Fièvre, frisson	Reposez vous souvent, limitez le contact avec les personnes malades, lavez vous les mains, désinfectez vos plaies.	Contactez votre médecin en cas de température > 38°C.
Toux, dyspnée		Contactez votre médecin

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS

Evérolimus AFINITOR

Présentation et conditions de prescription

- Boîte de 30 comprimés dosés à 5mg ou 10mg
- Conservation à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité, de la lumière. Tenir hors de portée des enfants.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

L'afinitor[®] se prend une fois par jour à la même heure chaque jour avec un verre d'eau. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Laisser les comprimés dans leur emballage initial jusqu'à la prise.
- ne pas écraser ou mâcher les comprimés.
- Lavez - vous les mains avant et après chaque manipulation de comprimé.
- Si vous avez oublié de prendre votre Afinitor[®], prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le jour suivant. Noter l'oubli dans le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident sur le carnet de suivi.
- N'oubliez pas de faire pratiquer les prises de sang prescrites.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.



Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
▶ <u>fréquents</u>		
Nausées, vomissements	Boire beaucoup Prenez les antiémétiques prescrits	Contactez votre médecin si besoin.
Diarrhées	Evitez les aliments trop chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool. Buvez beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Prendre les anti diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin si diarrhée importante : plus de 2 à 4 selles par jour.
Inflammation de la bouche, aphtes	Maintenez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dents souple et un dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas. Utilisez le bain de bouche prescrit par votre oncologue.	Si ulcérations ou bouche douloureuse, contactez votre médecin
Eruptions, plaques rouges, démangeaisons, sécheresse cutanée ; altération des ongles Picotement, gonflement, rougeur, douleur de la paume des mains et de la plante des pieds Ongles fragilisés.	Utilisez un savon doux. Appliquez souvent une crème hydratante sur vos pieds et vos mains. Evitez l'exposition au soleil (écran total) et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains (jardinage, bricolage, bijoux serrés...) Portez des chaussures amples.	En cas de gêne, de douleurs ou si vos activités sont affectées, contactez votre médecin.
Fièvre, frisson	Reposez vous souvent, limitez le contact avec les personnes malades, lavez vous les mains, désinfectez vos plaies.	Contactez votre médecin en cas de température > 38°C.
Toux, dyspnée		Contactez votre médecin

**FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS DESTINEE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTE
Lapatinib TYVERB**

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Le Lapatinib est un inhibiteur des protéines kinase
- Indications 2010 : cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2)
 - ✓ En association avec la Capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant du Trastuzumab en situation métastatique.
 - ✓ En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas actuellement envisagée.
- La posologie est de 1250 mg/j (5 comprimés) en cas d'association à la Capécitabine et de 1500 mg/j (6 comprimés) en cas d'association aux antiaromatases. Le traitement se prend en continu. Les comprimés sont pris avec un grand verre d'eau, à une distance d'une heure des repas. Il s'agit d'une forme orale stricte.
- TYVERB est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier oncologue ou hématologue. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville (comprimés à 250 mg).

Conseils généraux

- Ne pas déconditionner, ni stocker les comprimés dans un pilulier.
- En cas d'oubli d'une prise, prendre la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le soir ou le jour suivant. Noter l'oubli dans le carnet de suivi
- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la suivante. Noter l'incident dans le carnet de suivi
- En cas d'apparition d'effets secondaires gênants, avertir le médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter le traitement ou de la poursuivre à dose adaptée.



Alertes

- Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Interactions médicamenteuses (retrouvées dans les RCP) :
 - o Substrats inducteurs ou inhibiteurs du CYP 3A4 comme les antifongiques azolés, les macrolides, les antirétroviraux, les anticonvulsivants, le jus de pamplemousse, le millepertuis....
 - o Vaccins vivants atténués.
 - o L'administration de substances augmentant le pH gastrique peut diminuer l'absorption du lapatinib.

Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>▸ fréquents</p> <p>Picotement, gonflement, rougeur, douleur de la paume des mains et de la plante des pieds</p>	<p>Eviter l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains. Repos en évitant la station debout, porter des chaussures amples, utiliser un savon doux. Appliquer souvent une crème hydratante sur les pieds et les mains.</p>	<p>Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. En cas de symptômes de grade >2 (érythème douloureux, et œdème et/ou gêne dans les activités quotidiennes). Alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.</p>
<p>Diarrhée / nausées / vomissements</p>	<p>Eviter les aliments chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)</p>	<p>Faire prendre les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin oncologue référent si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour). Si besoin, réévaluer le traitement antiémétique.</p>
<p>Ulcération de la bouche</p>	<p>Maintient d'une bonne hygiène buccale, utilisation d'une brosse à dents souple et un dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas.</p>	<p>Alerter le médecin oncologue référent si présence d'ulcérations ou d'une bouche douloureuse. Prescription de bains de bouche au bicarbonate, sans alcool.</p>
<p>Toxicité cardiaque (diminution de la FEV)</p>	<p>FEVG contrôlée à la mise en place et tout le long du traitement.</p>	<p>Effet asymptomatique dans 90% des cas. Alerter le médecin oncologue référent pour revoir la posologie.</p>
<p>Toxicité hépatique</p>	<p>Enzymes hépatiques évaluées mensuellement</p>	<p>Alerter le médecin oncologue référent si nécessaire</p>
<p>Toxicité pulmonaire</p>	<p>Surveillance</p>	<p>Arrêt du traitement en urgence si nécessaire et Alerter le médecin oncologue référent.</p>

Pour plus d'information, consulter le RCP du médicament

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS Lapatinib TYVERB

Présentation et conditions de prescription

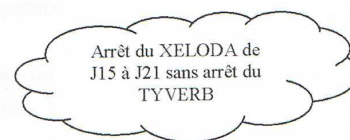
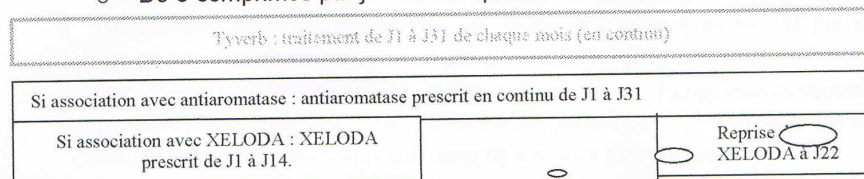
- Une présentation est disponible :
 - o Boîtes de 70 ou de 84 comprimés jaunes clairs dosés à 250 mg.

Conserver ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière et tenir hors de portée des enfants.

- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

- Le Lapatinib se prend une fois par jour, avec un verre d'eau, 1 heure avant ou après un repas. Respectez au mieux l'intervalle de 24h entre chaque prise. Le traitement se prend en continu. La posologie est :
 - o De 6 comprimés par jour si le Lapatinib est associé à un « inhibiteur de l'aromatase » (FEMARA, ARIMIDEX, AROMASINE)
 - o De 5 comprimés par jour si le Lapatinib est associé à la Capécitabine XELODA



Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne pas écraser ou mâcher les comprimés.
- Laissez les comprimés dans leur emballage jusqu'au moment de la prise
- Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de Tyverb, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le soir ou le jour suivant. Notez l'oubli dans le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident dans le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent sans attendre. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement et le reprendra à dose adaptée.

Alerte

- Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Evitez le jus de pamplemousse ou de millepertuis au cours de votre traitement par Tyverb.

Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>▶ fréquents</p> <p>Picotement, gonflement, rougeur, douleur de la paume des mains et de la plante des pieds. Eruption cutanée.</p>	<p>Evitez l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains (jardinage, bricolage, bijoux serrés), reposez vous souvent, portez des chaussures amples, utilisez un savon doux. Appliquez souvent une crème hydratante sur vos pieds et vos mains.</p>	<p>Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. En cas de douleurs ou si vos activités sont affectées, appelez votre médecin.</p>
<p>Diarrhée</p>	<p>Evitez les aliments trop chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool. Buvez beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)</p>	<p>Prenez les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour, si vous allez à la selle plus de 4 fois par jour appelez votre médecin.</p>
<p>Ulcération et infections de la bouche</p>	<p>Maintenez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dents souple et un dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas. Utilisez les bains de bouche prescrits par votre oncologue.</p>	<p>Si vous avez des ulcérations douloureuses ou si votre bouche vous fait souffrir, appelez votre médecin.</p>
<p>Difficulté à respirer, toux, palpitations cardiaques</p>		<p>Appeler votre médecin</p>
<p>Fatigue ou faiblesse, anorexie, insomnie, céphalées, douleurs au niveau des extrémités, douleurs dorsales.</p>	<p>Reposez vous souvent. Pratiquez des exercices modérés (marche). Ayez une bonne hygiène de vie.</p>	<p>Organisez vous pour vous reposer fréquemment, prudence si vous devez conduire.</p>
<p>Nausées et vomissements, douleurs abdominales</p>	<p>Continuez à boire beaucoup, reposez vous. Prenez les antiémétiques prescrits.</p>	<p>Appeler votre médecin si besoin</p>

**FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS DESTINEE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTE
Erlotinib TARCEVA**

Type de produit, indications et conditions de prescription

- L'erlotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (EGFR)
- Indications 2011 :
 - ✓ Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une ligne de chimiothérapie
 - ✓ Cancer du pancréas métastatique en association à la gemcitabine (indication où Tarceva[®] non remboursée)
- La posologie est de 100 à 150 mg/jour en une seule prise de préférence à la même heure, une heure avant ou deux heures après un repas.
- Prescription hospitalière par spécialistes en oncologie médicale, hématologie ou compétents en cancérologie.
- Forme orale stricte. Comprimés rond dosé à 25, 100 et 150 mg.
- Disponible en pharmacie de ville.

Conseils généraux



- Ne pas déconditionner, ni stocker dans un pilulier les comprimés/gélules
- En cas d'oubli de prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, ni doubler la prise suivante.
- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la suivante. Notez l'incident.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, avertir le médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter le traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.

Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Interactions médicamenteuses (retrouvés dans RCP) :
 - substrats, inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4 comme antifongiques azolés, macrolides, antirétroviraux, anticonvulsivants, jus de pamplemousse, millepertuis...
 - vaccins vivants atténués
 - Le tabac diminue les concentrations plasmatiques. Inciter les fumeurs à arrêter de fumer.

Gestion des principaux effets secondaires

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>› fréquents</p>		
Eruption cutanée, acné, démangeaisons, assèchement Prédicatif de l'efficacité (avant 4-8 semaines)	Eviter l'exposition au soleil et utilisation d'une protection solaire adaptée. Utiliser un savon doux et une crème émolliente. Possibilité d'une prévention des surinfections par antibiothérapie Diminution sévérité toxicité cutanée par administration doxycycline.	Alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement. Démangeaisons peuvent être traitées par antihistaminique oral et/ou dermocorticoïdes.
Paronychies		
Diarrhée / nausées / vomissements	Eviter les aliments trop chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Faire prendre les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin oncologue référent si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour). Evaluer le besoin d'un traitement antiémétique.
Dyspnée, toux	Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie	En cas de majoration rechercher pneumopathie interstitielle et contacter le médecin oncologue référent
<p>› moins fréquents</p>		
Toxicité neurologique (fatigue ou faiblesse, céphalées, vertiges...)	Repos fréquent. Exercices modérés (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.

Pour plus d'information, consulter le RCP du médicament

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS

Erlotinib TARCEVA

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Boite de 30 comprimés dosés à 25, 100, 150 mg
- Conservation à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité, de la lumière et tenir hors de portée des enfants.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

L'administration se fait en une prise par jour, au même moment tous les jours, de préférence à distance des repas.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Laissez le comprimé dans son emballage jusqu'au moment de la prise
- Ne pas écraser ou mâcher les comprimés.
- Si vous avez oublié de prendre vos comprimés, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le jour suivant. Notez l'oubli dans le carnet de suivi
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident dans le carnet de suivi
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement et le reprendra à dose adaptée.



Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Evitez le jus de pamplemousse et le millepertuis.

Gestion des principaux effets secondaires

▸ Fréquents

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Eruption cutanée, acné, démangeaisons, assèchement (peut être prédictif de l'efficacité du traitement)	Utilisez un savon doux. Appliquez souvent une crème hydratante sur vos mains et sur vos pieds Evitez l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains (jardinage, bricolage, bijoux serrés)	Contactez votre médecin si besoin .
Ongles fragilisés		
Nausées / vomissements	Eviter les aliments trop chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Evaluer le besoin d'un traitement antiémétique.
Diarrhée		Faire prendre les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alertez le médecin si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour).
Dyspnée, toux	Evitez le contact avec les personnes malades	Contactez votre médecin

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS

Dasatinib SPRYCEL

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Présentations disponibles : Comprimés à 20, 50, 70 et 100 mg.

Conserver ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière et tenir hors de portée des enfants.

- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

L'administration se fait en une ou deux prises par jour pendant ou en dehors des repas.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien. Ne prendre aucun nouveau médicament sans l'accord de votre médecin.
- Ne pas écraser ou mâcher les comprimés.
- Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de dasatinib, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le soir ou le jour suivant. Notez l'oubli sur le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets secondaires gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent
- Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement et le reprendra à dose adaptée.
- Evitez le jus de pamplemousse et le millepertuis.



Gestion des principaux effets secondaires

▶ Fréquents	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Diarrhée	Evitez les aliments trop chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool. Buvez beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Prenez les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour ; Alerter le médecin si diarrhée importante : plus de 2 à 4 selles par jour.
Nausées et vomissements	Continuez à boire beaucoup, reposez vous. Prenez les antiémétiques prescrits	Contactez le médecin si besoin
Rétention hydrique	Maintenez une alimentation à faible teneur en sel.	Surveiller le poids. Contactez votre médecin si prise de poids rapide et inattendue
Diminution des plaquettes	Eviter les anti-inflammatoires et l'aspirine	Contactez rapidement le médecin si saignements inhabituels (ex : nez, gencive...).
Fièvre, frisson et toux	Reposez vous souvent, limitez le contact avec les personnes malades, lavez vous les mains, désinfectez vos plaies.	Contactez le médecin en cas de température > 38°C.
Eruption cutanée	Evitez l'exposition au soleil. Ecran total.	Contactez le médecin.

**FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS DESTINEE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTE
Dasatinib SPRYCEL**

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Inhibiteur de tyrosine kinase
- Indications 2011 :
 - LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
 - LAL à chromosome Philadelphie (Ph+) et LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.
- posologie usuelle : 100 à 200 mg par jour en 2 prises dans la journée de préférence à la même heure matin et soir pendant ou en dehors des repas.
- Prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou hématologie.
- Comprimés à 20, 50, 70 et 100 mg. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Conseils généraux

- Ne pas déconditionner, ni stocker dans un pilulier les gélules.
- En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la suivante. Noter l'incident dans le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets secondaires gênants, avertir le médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter le traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.
- Ne pas écraser ou mâcher les comprimés

Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Interactions médicamenteuses (retrouvés dans RCP) :
 - o substrats, inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4 comme antifongiques azolés, macrolides, antirétroviraux, anticonvulsivants, jus de pamplemousse, millepertuis...
 - o vaccins vivants atténués
- L'administration de substance augmentant le pH gastrique peut diminuer l'absorption du dasatinib.

Gestion des principaux effets secondaires

Fréquents

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Diarrhée / nausées / vomissements	Eviter les aliments trop chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Faire prendre les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin oncologue référent si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour). Si besoin réévaluer le traitement antiémétique.
Rétention hydrique : œdème périphérique, œdème pulmonaire	Surveiller le poids	Traitement symptomatique par diurétique et corticoïdes. Alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.
Toxicité neurologique (fatigue ou faiblesse, céphalées, vertiges...)	Repos fréquent. Exercices modérés (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Neutropénie Fièvre, frisson	Hygiène générale. NFP avant chaque cure. Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Alerter le médecin oncologue référent en cas de température > 38°C qui décidera de la conduite à tenir.
Anémie, thrombopénie	NFP avant chaque cure. Surveillance des signes évocateurs.	Alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.
Rash cutané, photosensibilisation	Eviter les expositions solaires. Ecran total.	Effet réversible à l'arrêt du traitement. Crème hydratante pour soulager les symptômes.

• Peu fréquents

Allongement de l'espace QT	Surveillance de la kaliémie surtout chez les patients à risque	Correction de l'hypokaliémie
-----------------------------------	--	-------------------------------------

Pour plus d'information, consulter le RCP du médicament

**FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS DESTINEE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTE
Nilotinib TASIGNA**

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Inhibiteur de tyrosine kinase
- Indications 2011 :
 - LMC chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- posologie usuelle : 400 mg par jour en 2 prises dans la journée de préférence à la même heure matin et soir en dehors des repas.
- Prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou hématologie.
- Gélules à 200 mg. Il est disponible exclusivement dans les pharmaciens de ville.

Conseils généraux

- Ne pas déconditionner, ni stocker dans un pilulier les gélules.
- En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la suivante. Noter l'incident dans le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets secondaires gênants, avertir le médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter le traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.
- Ne pas ouvrir les gélules
- Aucun aliment ne doit être consommé dans les 2 heures avant la prise, ni dans l'heure qui suit.

Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Interactions médicamenteuses (retrouvés dans RCP) :
 - o substrats, inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4 comme antifongiques azolés, macrolides, antirétroviraux, anticonvulsivants, jus de pamplemousse, millepertuis...
 - o vaccins vivants atténués
- L'administration de substance augmentant le pH gastrique peut diminuer l'absorption du nilotinib.

Gestion des principaux effets secondaires

▸ **Fréquents**

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Diarrhée / nausées / vomissements	Eviter les aliments trop chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Faire prendre les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin oncologue référent si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour). Si besoin réévaluer le traitement antiémétique.
Rétention hydrique : œdème périphérique, œdème pulmonaire	Surveiller le poids	Traitement symptomatique par diurétique et corticoïdes. Alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.
Neutropénie Fièvre, frisson	Hygiène générale. NFP avant chaque cure. Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Alerter le médecin oncologue référent en cas de température > 38°C qui décidera de la conduite à tenir.
Anémie, thrombopénie	NFP avant chaque cure. Surveillance des signes évocateurs.	Alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.
Rash cutané, photosensibilisation	Eviter les expositions solaires. Ecran total.	Effet réversible à l'arrêt du traitement. Crème hydratante pour soulager les symptômes.

• **Peu fréquents**

Allongement de l'espace QT	Surveillance de la kaliémie surtout chez les patients à risque	Correction de l'hypokaliémie
-----------------------------------	--	------------------------------

Pour plus d'information, consulter le RCP du médicament

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS

Nilotinib TASIGNA

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Boite de 28 ou 112 gélules dosées à 200mg
- Conservation à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité, de la lumière et tenir hors de portée des enfants.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

L'administration se fait en deux prises de 400 mg par jour toutes les 12 heures et à distance des repas (ne pas consommer d'aliment dans les 2 heures précédents la prise, ni dans l'heure qui suit la prise).

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Lavez vous les mains avant et après chaque manipulation des gélules.
- Laisser la gélule dans son emballage jusqu'au moment de la prise
- Si vous avez oublié de prendre vos gélules de Tasigna®, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le jour suivant. Notez l'oubli dans le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident dans le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement et le reprendra à dose adaptée.

Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Evitez le jus de pamplemousse et le millepertuis.

Gestion des principaux effets secondaires

▸ Fréquents

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Diarrhée / nausées / vomissements	Eviter les aliments trop chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...)	Prendre les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin si diarrhée importante : plus de 2 à 4 selles par jour .
Rétention hydrique : œdème périphérique, œdème pulmonaire	Limiter la consommation de sel dans l'alimentation	Surveiller votre poids Si prise de poids rapide et inattendue : contactez votre médecin.
Neutropénie Fièvre, frisson	Eviter le contact avec des personnes malades. Lavez vous les mains, désinfectez les plaies.	Contactez le médecin référent en cas de température > 38°C
Eruption cutanée	Evitez l'exposition au soleil (écran total) et à la chaleur	Contactez le médecin si besoin.

FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS DESTINEE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTE

SUNITINIB SUTENT[®]

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Le sunitinib est une thérapie ciblée, inhibiteur de tyrosines kinases.
- Indications : Cancers du rein avancés et/ou métastatiques. Tumeurs stromales gastro – intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques. Tumeurs neuro-endocriniennes
- La posologie usuelle est de 50mg par jour en 1 prise quotidienne pendant 4 semaines suivies d'une pause de 2 semaines ou de 37,5mg par jour en 1 prise quotidienne en continu. Le Sunitinib peut être pris en dehors ou au cours d'un repas, toujours à la même heure. Il s'agit d'une forme orale stricte. Les gélules ne peuvent pas être ouvertes (diminution activité sous effet suc gastrique).
- Le Sunitinib est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier oncologue. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville (gélules à 50 mg, 25mg, 12,5mg).

Conseils généraux

- En cas d'oubli d'une prise, prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant (pas de dose supplémentaire le jour suivant). Noter l'oubli sur le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la suivante. Noter l'incident sur le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, bien avertir le patient de prévenir son médecin oncologue référent sans attendre le terme des 4 semaines de traitement. Celui-ci pourra demander d'arrêter le traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.

Alertes

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter toute grossesse pendant le traitement.
- Interactions médicamenteuses :
 - o Augmentation des taux plasmatiques d'anticoagulants.
 - o Augmentation des taux plasmatiques de sunitinib : ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse
 - o Diminution de l'efficacité du sunitinib : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis.

Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>▸ fréquents</p> <p>Pigmentation cutanée (jaunâtre), pigmentation ou dépigmentation capillaire ; xérose ; rash ; syndrome mains-pieds ; hémorragie en flammèche sur ongles ; œdème périorbitaire</p>	<p>Problème de pigmentation : avertir patient ; réversible à l'arrêt tt.</p> <p>Problèmes de xérose : utiliser un savon doux. Appliquer souvent une crème hydratante sur les pieds et les mains.</p> <p>Flammèche : non douloureux ; aucun tt ; réversibilité en quelques mois même si poursuit tt.</p>	<p>Si syndrome mains-pieds de grade >2 (érythème douloureux, et œdème et/ou gêne dans les activités quotidiennes), alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.</p> <p>Si œdème périorbitaire gênant, alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.</p>
Neutropénie, anémie, thrombopénie	NFP avant chaque cure. Hygiène générale. Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Alerter le médecin oncologue référent en cas de température > à 38°C qui décidera de la conduite à tenir.
Hypothyroïdie	Dosage TSH par médecin oncologue avant mise en route tt et en cas de fatigue.	Lévothyroxine si besoin
Arthralgies, myalgies		Prescription de paracétamol
Hypertension artérielle	Surveillance de la tension artérielle une fois par semaine, voire + fréquente si augmentation.	Traitement antihypertenseur si tension diastolique supérieure 150mm hg ou augmentation de plus de 20mm ou hypertension symptomatique. Ne pas le stopper pendant la pause de 2 semaines.
Diarrhée/nausées,vomissements/ dyspepsie Dysgueusie	stomatite/ Evitez les aliments chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup (bouillons, tisane, thé...) Maintenez une bonne hygiène buccale, brosse à dents souple et dentifrice doux (sans menthol) Dysgueusie réversible à l'arrêt du traitement	Faire prendre les anti - diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin oncologue référent si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour). Si besoin réévaluer le traitement antiémétique.
<p>▸ peu fréquents</p> <p>Douleur thoracique (infarctus, angine de poitrine, troubles du rythme...) Ostéonécrose machoire (+biphosphonates)</p>		

FICHE D'INFORMATION PATIENT SUR LES MEDICAMENTS

SUTENT^o SUNITINIB

Présentation et conditions de prescription

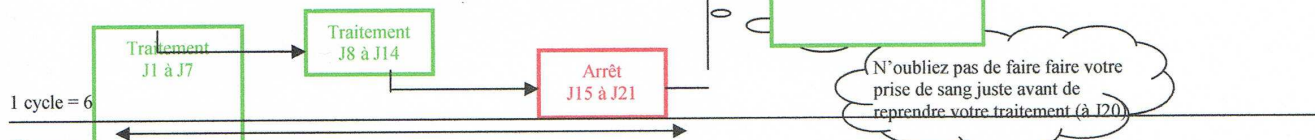
- Boîtes de 28 gélules : 3 dosages disponibles : 50mg ; 25mg ; 12,5mg

Conserver ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière et tenir hors de portée des enfants.

- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

- le Sutent^o se prend une fois par jour, toujours au même moment, pendant ou en dehors d'un repas, en continu pendant 28 jours suivi d'une pause de 14 jours. Les gélules ne doivent pas être ouvertes.



Conséquences générales

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien. Laissez les gélules dans leur emballage initial jusqu'à la prise.
- Lavez vous les mains avant et après chaque manipulation des gélules.
- Si vous avez oublié de prendre votre Sutent^o, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le jour suivant. Notez l'oubli sur le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident sur le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.



Gestion des principaux effets indésirables

PREVENTION

CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE

▸ fréquents

Pigmentation de la peau (jaunâtre), pigmentation ou dépigmentation des cheveux ; Sécheresse cutanée ; rash. Picotement, gonflement, rougeur, douleur de la paume des mains et de la plante des pieds.	Pigmentation et dépigmentation réversibles à l'arrêt du traitement. Utiliser un savon doux. Appliquer souvent une crème hydratante sur les pieds et les mains. Evitez l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains Non douloureux ; réversible en quelques mois même si poursuite traitement.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. En cas de douleurs ou si vos activités sont affectées, contactez votre médecin.
Hémorragie en flammèche sur ongles.		
Diarrhée	Evitez les aliments chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool.	Buvez beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...) Prenez les anti-diarrhéiques prescrits si selles liquides. Alerte votre médecin traitant si plus de 4 selles par jour.
Ulcération de la bouche	Bonne hygiène buccale, utilisez brosse à dents souple et dentifrice doux (sans menthol) Réversible à l'arrêt de traitement.	Bain bouche sans alcool (+anesthésique local) Si ulcérations ou bouche douloureuse, contactez votre médecin.
Altération du goût possible		
Arthralgie, myalgie		Prise de paracétamol.
Fatigue importante	Reposez vous souvent	Alertez votre médecin traitant pour contrôle biologique fonction thyroïdienne.

▸ moins fréquents

Fièvre, frisson et toux	Reposez vous souvent, limitez le contact avec les personnes malades, lavez vous les mains, désinfectez vos plaies.	Contactez votre médecin en cas de température > 38°C.
Nausées, vomissements	Continuez à boire beaucoup, reposez vous	Contactez votre médecin si les vomissements persistent au-delà de 24h.

▸ peu fréquents

Douleur thoracique		Cessez votre traitement et appelez votre médecin
--------------------	--	--

NEXAVAR^o SORAFENIB

Présentation et conditions de prescription

- Boîte de 112 comprimés à 200mg
- Conserver ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière et tenir hors de portée des enfants.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

Le Nexavar^o se prend deux fois par jour à 12h d'intervalle avec un verre d'eau, toujours au même moment. Il peut être pris pendant le repas si celui-ci est pauvre en graisses. Si le repas est riche en graisses, le prendre 1 heure avant, ou 2 heures après. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux vendus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Laisser les comprimés dans l'emballage initial jusqu'à la prise
- Lavez - vous les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Si vous avez oublié de prendre votre Nexavar^o, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le soir ou le jour suivant. Noter l'oubli sur le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident sur le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.



Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>► <u>fréquents</u></p>		
Diarrhées, nausées, vomissements, stomatite / mucites	Evitez les aliments trop chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool. Buvez beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons...) Maintenez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dents souple et un dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas. Utilisez le bain de bouche prescrit par votre oncologue.	Prenez les anti-diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Si vous allez à la selle plus de 4 fois par jour, contactez votre médecin . Si ulcérations ou bouche douloureuse, contactez votre médecin .
Rash, érythème, prurit, sécheresse cutanée	Utilisez un savon doux. Appliquez souvent une crème hydratante sur vos pieds et vos mains. Evitez l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains (jardinage, bricolage, bijoux serrés). Portez des chaussures amples.	
Picotement, gonflement, rougeur, douleur de la paume des mains et de la plante des pieds Alopécie partielle possible Hypertension		Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. En cas de douleurs ou si vos activités sont affectées, appelez votre médecin .
<p>► <u>moins fréquents</u></p>		
Fièvre, frisson et toux	Reposez vous souvent, limitez le contact avec les personnes malades, lavez vous les mains, désinfectez vos plaies.	Contactez votre médecin en cas de température > 38°C.
Arthralgies, myalgies Céphalées		Prise de paracétamol si besoin.
Fatigue	Reposez vous souvent	
<p>► <u>peu fréquents</u></p>		
Flush Saignements		Appelez votre médecin

**FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS DESTINEE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTE**

SORAFENIB NEXAVAR®

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Le sorafenib est une thérapie ciblée, inhibiteur de tyrosines kinases.
- Indications 2010 :
 - ✓ Carcinome rénal en 2nde ligne
 - ✓ Carcinome hépato cellulaire
- La posologie usuelle est de 400 mg par jour en 2 prises quotidiennes. Le Sorafenib peut être pris pendant le repas si celui-ci est pauvre en graisses. Si le repas est riche en graisses, le prendre 1 heure avant, ou 2 heures après. Il s'agit d'une forme orale stricte. Les comprimés ne doivent pas être écrasés.
- Le Sorafenib est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier oncologue. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville (comprimés à 200mg).

Conseils généraux



- En cas d'oubli d'une prise, prendre la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le soir ou le jour suivant. Noter l'oubli sur le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la dose suivante. Noter l'incident sur le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, bien avertir le patient de prévenir son médecin oncologue référent. Celui-ci pourra demander d'arrêter le traitement ou de le poursuivre à dose adaptée.

Alertes

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter toute grossesse pendant le traitement.
- Interactions médicamenteuses
 - o Augmentation des taux plasmatiques d'AVK et de digoxine possible.
 - o Diminution des taux plasmatiques de sorafenib : néomycine
 - o Diminution des taux plasmatiques de sorafenib (induction enzymatique) : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis.
 - o Diminution solubilité gastrique avec antiacides et antisécrétoires

Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>▸ fréquents</p> <p>Digestifs : diarrhée/nausées,vomissements/ stomatite/</p>	<p>Evitez les aliments chauds, épicés et frits. Evitez le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup (bouillons, tisane, thé...) Maintenez une bonne hygiène buccale, brosse à dents souple et dentifrice doux (sans menthol)</p>	<p>Faire prendre les anti - diarrhéiques prescrits si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin oncologue référent si diarrhée grade > 2 (plus de 4 selles par jour). Si besoin réévaluer le traitement antiémétique.</p>
<p>Cutanés : Rash, érythème, prurit, sécheresse cutanée syndrome mains pied</p> <p>Alopécie possible</p>	<p>Eviter l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains. Repos. <i>en évitant la station debout</i>, éviter de porter des bijoux, des chaussures trop serrés, utiliser un savon doux. Appliquer souvent une crème hydratante sur les pieds et les mains.</p>	<p>Si syndrome mains-pieds de grade >2 (érythème douloureux, et œdème et/ou gêne dans les activités quotidiennes), alerter le médecin oncologue référent qui décidera ou non de la modification du traitement.</p>
<p>Neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombopénie</p>	<p>NFP toutes les 4 semaines Hygiène générale. Surveillance des signes évocateurs d'infection.</p>	<p>Alerter le médecin oncologue référent en cas de température > à 38°C qui décidera de la conduite à tenir.</p>
<p>Cardiovasculaire : Hypertension artérielle</p>	<p>Surveillance de la tension artérielle une fois par semaine, voire + fréquente si</p>	<p>Traitement antihypertenseur si tension diastolique supérieure 150mm hg ou</p>

augmentation.

augmentation de plus de 20mm ou hypertension symptomatique.

- Flush
 - Hémorragie
 - Céphalées
 - Arthralgies, myalgies
-
-



Serment des Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.