

THERAPIES « CIBLÉES » EN CANCEROLOGIE : effets indésirables



UE 124, 5^{ème} année officine, 2024-2025

Dr Joël Schofield

Dr Tony Zhao

Objectifs

- ▶ Connaître les principaux EI des thérapies « ciblées »
- ▶ Prise en charge des EI à l'officine
- ▶ Entretiens pharmaceutiques « anticancéreux oraux »

Sommaire

- I. Pharmacologie des thérapies ciblées anticancéreuses
 - A. Inhibiteurs de protéine kinase
 - B. Autres inhibiteurs
 - C. Hormonothérapie
- II. Effets indésirables des thérapies ciblées anticancéreuses
 - A. Toxicité hématologique
 - B. Toxicité cutanée
 - C. Toxicité digestive
 - D. Toxicité cardiovasculaire
- III. Exemples de chimio *per os*
 - 1. Crizotinib
 - 2. Sunitinib

Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

- ▶ Autosuffisance en facteurs de croissance
- ▶ Ignore les signaux inhibiteurs de croissance
- ▶ Capacité à éviter l'apoptose
- ▶ Capacité à se multiplier indéfiniment
- ▶ Induction de l'angiogenèse
- ▶ Capacité à former des métastases

Les anticancéreux oraux ont-ils moins d'effets indésirables que ceux par intraveineuses ?

Quelles sont les intérêts des thérapies « ciblées » ?



Conditions de prescription et de délivrance

- ▶ Ordonnance bizona
- ▶ Ordonnance d'exception
- ▶ Ordonnance sécurisée

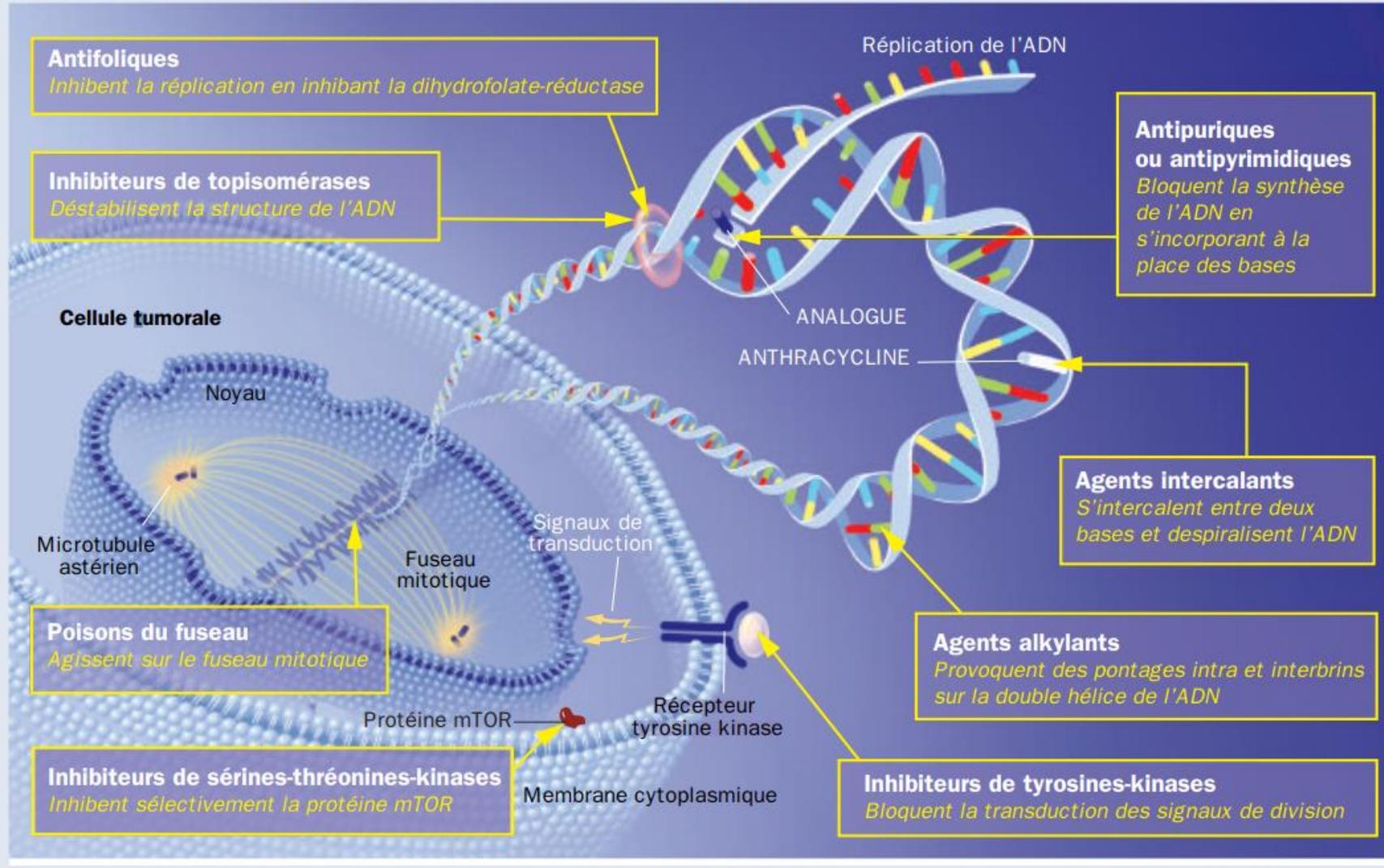
Thérapies « ciblées » ?



I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

Moniteur des pharmacies n° 2835, p.7

Comment agit la chimiothérapie orale ?



Illustrations : Claire Witt-Deguilaine

Objectifs des thérapies ciblées

- ▶ Arrêter la croissance des cellules cancéreuses (facteurs de croissance)
- ▶ Utiliser le système immunitaire contre les cellules cancéreuses
- ▶ Bloquer l'angiogenèse
- ▶ Stimuler l'apoptose

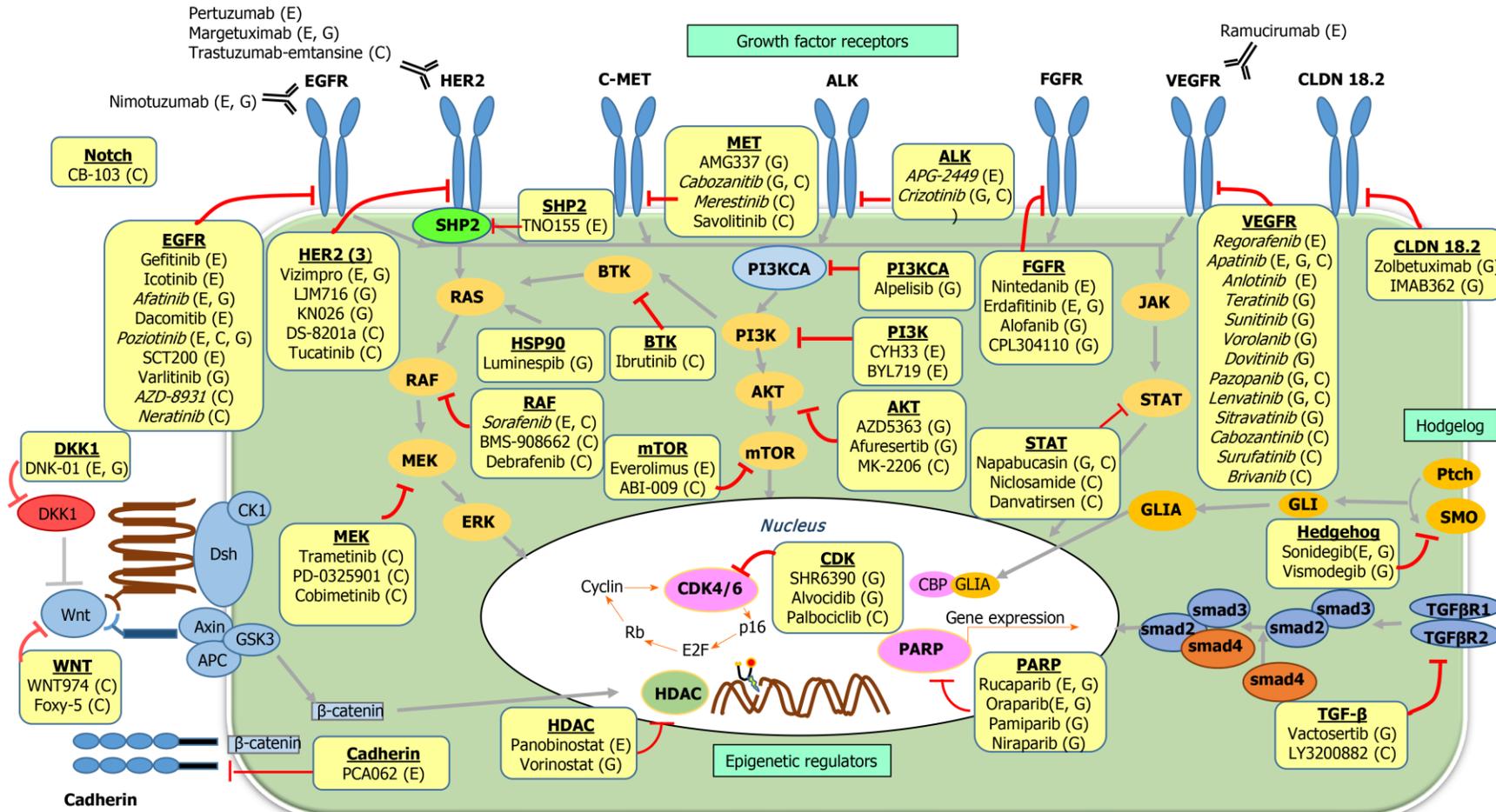
I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

A. Inhibiteurs de protéine kinase

- ▶ Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) -tinib
- ▶ Inhibiteur de BRAF kinase -rafénib
- ▶ Inhibiteur de kinase du système MEK -metinib
- ▶ Inhibiteur des protéines kinases CDK 4 et 6 -cyclib
- ▶ Inhibiteur de mTOR -rolimus
- ▶ ...

I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

World J Gastrointest Oncol 2021; 13(5): 366-390



I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

A. Inhibiteur de protéine kinase

- ▶ BCR-ABL : imatinib (GLIVEC[®]), dasatinib (SPRYCEL[®]), nilotinib (TASIGNA[®]), bosutinib (BOSULIF[®]), ponatinib (ICLUSIG[®]) ... → EI hématologiques
- ▶ Anti EGFR : erlotinib (TARCEVA[®]), géfitinib (IRESSA[®]), afatinib (GIOTRIF[®]), lapatinib (TYVERB[®]), osimertinib (TAGRISSO[®]) ... → EI dermatologiques
- ▶ Anti VEGF/VEGFR (souvent multi-cibles) : sorafénib (NEXAVAR[®]), sunitinib (SUTENT[®]), pazopanib (VOTRIENT[®]), vandétanib (CAPRELSA[®]), axitinib (INLYTA[®]), cabozantinib (CABOMETYX[®]), régorafénib (STIVARGA[®]), lenvatinib (LENVIMA[®]) ... → EI cardiovasculaires, dermatologiques

I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

A. Inhibiteur de protéine kinase

- ▶ Anti BRAF kinase : vémurafénib (ZELBORAF[®]), dabrafénib (TAFINLAR[®]), encorafénib (BRAFTOVI[®]) ... → EI dermatologiques
- ▶ Anti MEK kinase (multi-cibles) : tramétinib (MEKINIST[®]), cobimétinib (COTELLIC[®]) ... → EI dermatologiques
- ▶ Inhibiteur de mTOR : évérolimus (AFINITOR[®] ou VOTUBIA[®]) → EI généraux (asthénie, digestifs, anomalies biologiques)
- ▶ Inhibiteur de la kinase 4/6 dépendante des cyclines (CDK4/6) : ribociclib (KISQALI[®]), palbociclib (IBRANCE[®]), abémaciclib (VERZENIOS[®]) → EI hématologiques et digestifs

I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

B. Autres inhibiteurs

- ▶ Inhibiteur de PARP : olaparib (LYNPARZA®), rucaparib (RUBRACA®), niraparib (ZEJULA®), talazoparib (TALZENNA®) → EI hématologiques et digestifs
- ▶ Inhibiteur du protéasome : ixazomib (NINLARO®)
- ▶ Inhibiteur de la protéine anti-apoptose BCL-2 : vénétoclax (VENCLYXTO®)
- ▶ ETC !

I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

C. Hormonothérapie

- ▶ Anti-œstrogènes ou modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes par inhibition compétitive : tamoxifène (NOLVADEX®)
- ▶ Inhibiteur de l'aromatase : anastrozole (ARIMIDEX®), létrozole (FEMARA®) etc
- ▶ Anti-androgène ou antagonistes compétitifs des récepteurs prostatiques aux androgènes : bicalutamide (CASODEX®) etc
- ▶ Agoniste de la GnRH : triptoréline (DECAPEPTYL®), leuproréline (ENANTONE®) ...
- ▶ Inhibiteur du cytochrome P450 17 α -hydroxylase/12,20 lyase (CYP17) : abiratérone (ZYTIGA®)

I. Pharmacologie des anticancéreux oraux

C. Hormonothérapie

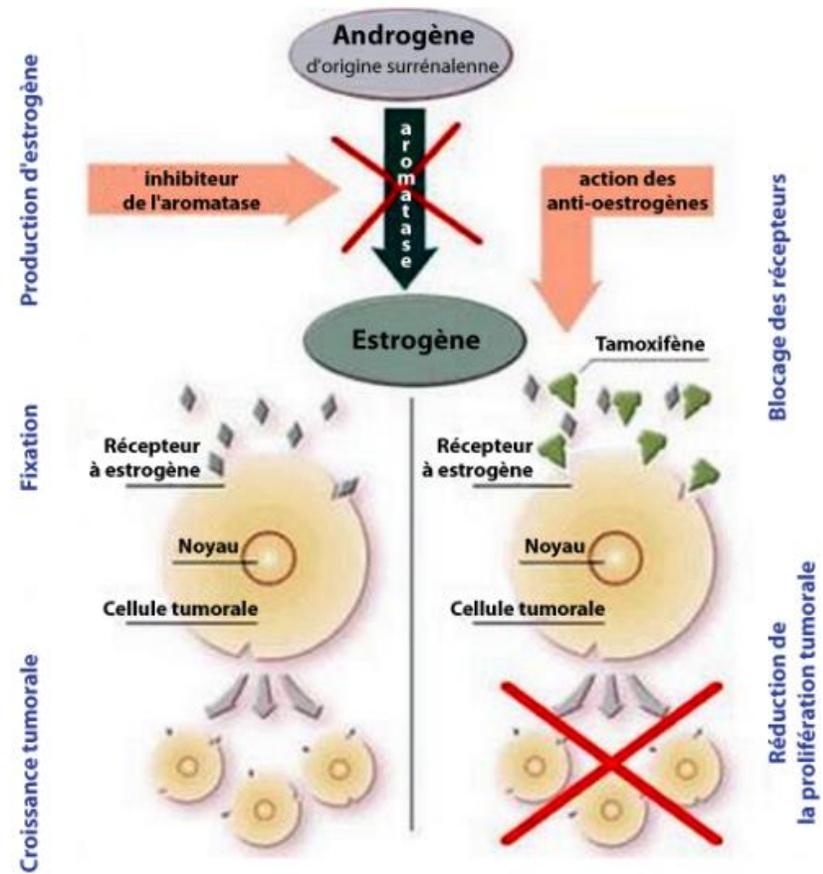


Schéma de l'action des anti-oestrogènes et des anti-aromatase

II. Effets indésirables des chimio. orales

A. Toxicité hématologique

- ▶ Anémie : $< 10\text{g/dL}$; objectif $[10-12\text{g/dL}]$
 - Avis médical, dérivés EPO et/ou transfusion, surveillance de la NFS et clinique

- ▶ Thrombopénie : plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Avis médical, transfusion ($10-50\text{G/L}$), surveillance de la NFS/plq et clinique

- ▶ Leucopénie : PNN $< 1,0\ \text{G/L}$ et $T^{\circ}\text{C} > 38,3^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises avec 1H d'intervalle
 - Avis médical, dérivés facteurs de croissance granulocytaire, surveillance NFS et clinique

II. Effets indésirables des chimio. orales

- Un langage commun pour grader les effets indésirables des chimiothérapies :
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Grade	Degré de toxicité	Effet
0	Absence de toxicité	Aucun
1	Toxicité légère	Bénin (inconfort, gêne)
2	Toxicité modérée	Modéré (inconfort prolongé, lésion ou atteinte réversible, nécessité d'un ttt médical, handicap temporaire)
3	Toxicité sévère	Sévère (conséquence retardée mais lourde pour le patient, lésion ou atteinte irréversible, handicap permanent)
4	Toxicité mettant le patient en danger	Grave, menaçant la vie du patient (conséquence mortelle à court terme, risque vital engagé)
5	Décès	

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Syndrome « main-pied » ou érythrodysesthésie palmo-plantaire

- ▶ Réaction inflammatoire touchant préférentiellement les paumes des mains et/ou la plante des pieds, bilatérale, localisée sur les zones de pressions ou frottements avec un aspect hyperkératosique, bulleux ou desquamant délimité par un halo inflammatoire. Sensation +/- douloureuse, paresthésie (brûlure)
- ▶ Généralement au cours du 1^{er} mois mais peut survenir plus tard. Dose dépendant
- ▶ Réversible à l'arrêt du traitement
- ▶ Surtout avec les anti-VEGF (sorafénib NEXAVAR[®], sunitinib SUTENT[®] etc) et la capécitabine

Hyperkératose circonscrite digitale et plantaire sur zone de pressions ou d'appuis



Copyright AFSOS, version validée le 02/12/2011



Réseau d'
Etude et de
Recours sur les
Inhibiteurs de l'
Angiogénèse

Grade du syndrome main pied et adaptation posologique

Grade Description	Image	Conduite à tenir
1 Modification cutanée minime. Pas de douleur. Paresthésie légère		Pas d'adaptation posologique
2 Modifications cutanées (ampoule, cloque, desquamation, œdème) avec douleur, sans gêne fonctionnelle		Diminuer la posologie de 50% pendant 15 jours puis reprise à la dose pleine si possible
3 Modifications cutanées ou dermatite ulcéreuse avec douleur entraînant une gêne fonctionnelle		Arrêt du traitement pendant 7 jours puis reprise à demi-dose pendant 15 jours puis reprise à pleine dose si possible

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Syndrome « main-pied » ou érythrodysesthésie palmo-plantaire : prévention

- ▶ Toilette avec un nettoyant surgras, rinçage à l'eau fraîche/tiède, séchage par tamponnement, sans frotter
- ▶ Chaussette en coton, chaussures larges, semelles orthopédiques en gel ou mousse
- ▶ Eviter le soleil, exposition à la chaleur, station debout et marche prolongées
- ▶ Eviter les activités engendrant une friction ou une pression sur la peau (jouer un instrument de musique ...)
- ▶ Eviter les travaux irritants pour les mains ainsi que les pansements adhésifs
- ▶ Hydratation quotidienne au moins 1,5L par jour
- ▶ Soins pédicure si hyperkératose préexistante
- ▶ Appliquer un émollient quotidiennement

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Syndrome « main-pied » ou érythrodysesthésie palmo-plantaire : traitement

- ▶ Lésions hyperkératosiques : kératolytique à l'urée, acide salicylique (30%) ...
- ▶ Lésions inflammatoires : dermocorticoïdes d'activité forte ou très forte 2 fois par jour puis décroissance sur 1 semaine.
- ▶ Occlusion possible
- ▶ Prise en charge de la douleur par antalgique

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

- ▶ 1-3 semaines de traitement : éruption acnéiforme, folliculite surtout au niveau du visage et du tronc
- ▶ 2-4 mois de traitement : xérose cutanée et fissure, périonyxis
- ▶ > 4 mois de traitement : modification des cheveux et des cils

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Folliculite :

- ▶ Concerne surtout les anti-EGFR : erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®) ...
- ▶ Papules, pustules, nodules centrés sur le follicule pilo-sébacé d'où « acné » mais sans lésion rétentionnelle
- ▶ Touche le visage, le cuir chevelu, le haut du tronc
- ▶ Dose dépendante
- ▶ Touche jusqu'à 80% des patients !



II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Echelle CTCAE pour la prise en charge du rash acnéiforme

Grade	Description	Conduite à tenir
1	Eruption papulo-pustuleuse <10% de la surface corporelle sans symptôme associé	Local : métronidazole et érythromycine
2	Eruption papulo-pustuleuse <50% de la surface corporelle avec prurit, desquamation	Local : dermocorticoïde d'activité forte Oral : doxycycline 100 mg/jour
3	Eruption douloureuse, confluente couvrant plus de 50% de la surface corporelle	Diminution ou arrêt de l'anticancéreux Doxycycline 200 mg/jour
4	Dermatose généralisée, exfoliative, ulcéralive	Dermocorticoïde d'activité forte ou très forte

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Folliculite : prévention

- ▶ Toilette avec un nettoyant surgras, sans savon
- ▶ Protection contre le soleil
- ▶ Bonne hydratation cutanée
- ▶ Ne pas utiliser de topique comédogène, parfumé, alcoolisé etc
- ▶ Voir un dermatologue si besoin

II. Effets indésirables des chimio. orales

B. Toxicité cutanée

Périonyxis

- ▶ Inflammation des tissus péri-unguéaux et sous unguéal
- ▶ Anti-VEGFR
- ▶ Environ 10-20% des patients
- ▶ Survient environ 2-3 mois après le début du traitement
- ▶ Simple rougeur, ongle incarné ou bourgeon charnu inflammatoire
- ▶ Surtout le 1^{er} rayon
- ▶ Prévention : couper les ongles au carré et pas trop court, éviter les microtraumatismes, port de chaussures larges et confortables, pas de manucure excessive
- ▶ Traitement : bain de pied antiseptique, dermocorticoïde d'activité très forte

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Mucites

- ▶ Inflammation des muqueuses de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux
- ▶ Peut être fréquentes avec les chimio. orales +/- selon la molécule
- ▶ Peut concerner toutes les classes (anti-VEGFR, anti-EGFR, inhibiteur BCR-ABL, inhibiteur de mTOR etc)
- ▶ Vérifier qu'il n'y a pas de candidose
- ▶ Conséquences potentiellement lourdes



Mucite : échelle CTCAE, OMS et conduite à tenir

Grade	OMS	Description	Conduite à tenir
0	Pas de mucite	Pas de douleur, alimentation solide	RHD
1	Erythème sensation désagréable	Douleur modérée, alimentation solide	Antalgique palier 1 ou 2 BdB bicarbonate 1,4%
2	Erythème, ulcère, douleur	Douleur, ulcération non confluyente, alimentation solide	Antalgique palier 2 voir 3 BdB lidocaïne 1% + méthylprednisolone Tamponnement sucralfate
3	Ulcère + douleur + alimentation liquide	Douleur, ulcération confluyente, alimentation liquide	Antalgique palier 3 BdB lidocaïne 1% + méthylprednisolone et sulcralfate, Tamponnement lidocaïne visqueuse 2%
4	Ulcère +++, douleur +++)	Alimentation entérale ou parentérale	Idem + alimentation artificielle

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Mucites / aphtoses : prévention

- ▶ Bilan bucco-dentaire avant traitement si possible
- ▶ Brossage des dents après chaque repas avec brosse à dent très souples (7/100^{ème} à 15/100^{ème})
- ▶ Dentifrice sans menthol, sans laurylsulfate de sodium ou autres agents agressifs, bien rincer
- ▶ Usage des bâtonnets glycélinés ou non si le brossage est impossible
- ▶ Bain de bouche antiseptique et antifongique systématique à proscrire
- ▶ Eviter de consommer les aliments acides, les noix, le gruyère, ananas ...

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Nausées et vomissements

- ▶ +/- fréquents selon les molécules :
 - Moyennement émétisants (30-90% de vomissements) : imatinib (GLIVEC®), vinorelbine (NAVELBINE®), cyclophosphamide (ENDOXAN®) ...
 - Faiblement émétisants (10-30% de vomissements) : fludarabine (FLUDARA®), sunitinib (SUTENT®), nilotinib (TASIGNA®) ...
 - Très faiblement émétisants (<10% de vomissements) : erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), sorafenib (NEXAVAR®) ...
- ▶ Facteurs de risque personnels : âge < 55 ans, sexe féminin, antécédents (mal de transport, grossesse, précédente chimio), anxiété ...
- ▶ Echelle CTCAE : grade 3 correspond à 6 vomissements/jour ou plus → apport calorique et hydrique insuffisant → consultation d'urgence



II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Nausées et vomissements : prévention

- ▶ Fractionner l'alimentation, manger lentement et en petite quantité mais fréquemment
- ▶ Privilégier des repas froids/tièdes pour éviter les fortes odeurs
- ▶ Eviter les aliments trop gras, frits, épicés
- ▶ S'hydrater correctement 1,5L/jour (eau, infusion, jus ...)
- ▶ Rester assis ou debout dans l'heure qui suit le repas

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Nausées et vomissements : traitement

- ▶ Prise de métoprololamide (ou autres antiémétiques de la même famille)
- ▶ Sétrons
- ▶ Si vomissement, se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1-2h avant de s'alimenter
- ▶ Imatinib : fractionner la dose en 2 prise

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Diarrhées

- ▶ Concerne de nombreuses molécules
- ▶ EI très fréquents
- ▶ Echelle CTCAE ou OMS
- ▶ Interférence avec la vie quotidienne et déshydratation possible
- ▶ Consultation si > 3 selles sous traitement antidiarrhéique

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Diarrhées : échelle CTCAE (/état initial) et prise en charge

Grade	Description	Conduite à tenir
1	Augmentation \leq 4 selles / 24h	RDH + lopéramide
2	Augmentation entre 4 et 6 selles / 24h	RDH + lopéramide forte dose + ttt symptomatique
3	Augmentation $>$ 7 selles / 24h et interférences sur la vie quotidienne	Arrêt anticancéreux +/- hospitalisation pour réhydratation + traitement symptomatique
4	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Idem en hospitalisation
5	Décès	

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Diarrhées : prévention

- ▶ Hydratation importante > 2L/jour (eau, thé, tisane ...)
- ▶ Eviter café, boissons glacées, laitages, fruits et légumes crus, céréales, alcool, cuisine grasse et/ou épicée
- ▶ Privilégier une alimentation pauvre en fibres : féculents, carotte, banane, jambon blanc, œuf ...
- ▶ Attendre 1 semaine après les derniers symptômes avant de réintroduire le lait
- ▶ Soluté de réhydratation

II. Effets indésirables des chimio. orales

C. Toxicité digestive

Diarrhées : traitement

- ▶ Lopéramide
- ▶ Racécadotril
- ▶ Diosmectite

- ▶ Probiotique antidiarrhéique ?

II. Effets indésirables des chimio. orales

D. Toxicité cardiovasculaire

Hypertension artérielle (HTA)

- ▶ Concerne surtout les anti-VEGF
- ▶ Très fréquents (20-90% selon les molécules)
- ▶ Souvent rapide (dans le mois qui suit l'initiation du traitement)
- ▶ Bilan dans le mois précédent la chimio orale avec valeur de référence
- ▶ Objectif identique à la population générale
- ▶ Automesure 1 fois/semaine
- ▶ Surveillance néphrologique
- ▶ Traitement : IEC, ARA II, β -bloquants ...



II. Effets indésirables des chimio. orales

- ▶ Fatigue
- ▶ Douleurs
- ▶ Pulmonaires
- ▶ Rénales
- ▶ Biologiques
- ▶ Thromboemboliques
- ▶ Allongement QT
- ▶ Etc !

III. Exemples de chimio *per os*

A. Crizotinib - XALKORI®



n°14485*01

Ordonnance bizone

Articles L.322-3, 3° et 4°, L.324-1et R.161-45 du Code de la sécurité sociale

Identification de la structure

Groupe Hospitalier Privé Ambroise Paré - Hartmann, 48 Ter
Boulevard Victor Hugo
92200 Neuilly-Sur-Seine

Identification du patient

NE
1957



le 21/07/2023

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

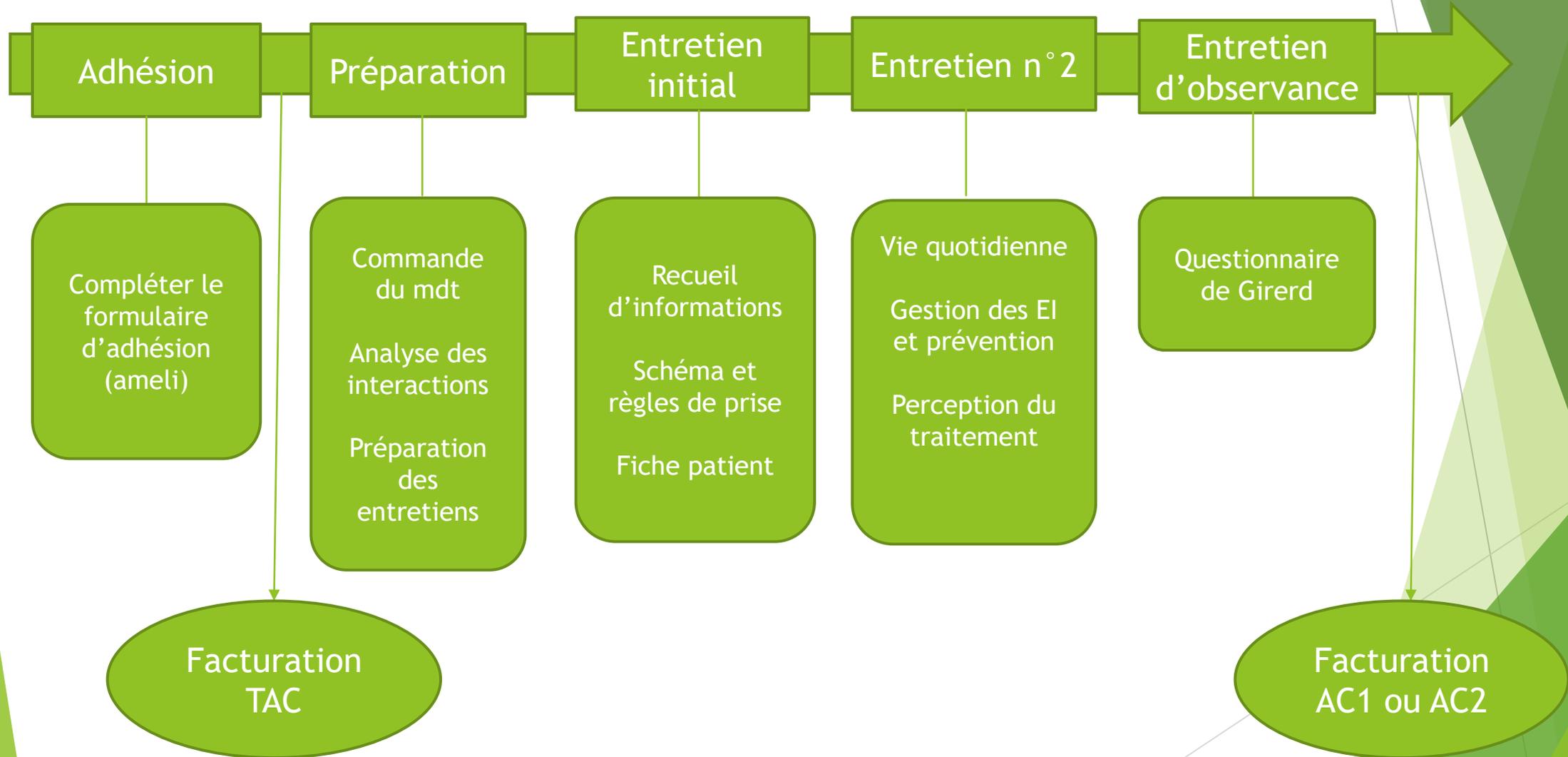
- XALKORI 250 mg
1 cpm matin et soir. QSP 1 mois - renouvelable 2 fois
- SOLUPRED 20 mg
40mg le matin. QSP 1 mois - renouvelable 2 fois
- KEPPRA 500 mg
1 cpm matin et soir. QSP 1 mois - renouvelable 2 fois
- LANSOPRAZOLE ALMUS PHARMA 15 mg
1 par jour. QSP 1 mois - renouvelable 2 fois

DEVIANCE SECURISEE

Prescriptions **SANS RAPPORT** avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

III. Exemple de chimio *per os*

A. Crizotinib - XALKORI®



III. Exemples de chimio *per os*

A. Crizotinib - XALKORI®

Où trouver les informations ?

- ▶ Connaissance du traitement
 - Base de données publique des médicaments
 - Vidal
- ▶ Fiche de synthèse sur les anticancéreux oraux
 - Oncolien (SFPO)
 - OMEDIT
 - (INCa)

III. Exemples de chimio *per os*

B. Sunitinib - SUTENT®

Dr Alain B.
CHU SACLAY
3 Rue des peupliers
91190 Gif-sur-Yvette
911245674

Le 15/09/2022
Mme Françoise P.
73 ans, 1m65, 70 kg

Prescription relative au traitement de l'affection de longue durée
reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

SUTENT 50 mg : 1 gélule par jour pendant 28 jours puis 14 jours
d'arrêt (1 cycle = 6 semaines)

En cas de diarrhées :

Lopéramide 2 mg : 1 gélule, maximum 6 fois/jour

SMECTA : 1 sachet, 3 fois/jour

En cas de nausées :

PRIMPERAN 10 mg : 1 comprimé, 3 fois/jour

Surveiller sa tension

QSP 3 mois

Prescription SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURENTES)

SIGNATURE

III. Exemples de chimio *per os*

B. Sunitinib - SUTENT®

Autres traitements :

- ▶ Metformine 1000 mg : 1 cp, 3 fois/jour
- ▶ Ramipril 5 mg : 1 cp/jour
- ▶ Amlodipine 5 mg : 1 cp/jour
- ▶ Glimépiride 1 mg : 1 cp le matin

III. Exemples de chimio *per os*

B. Sunitinib - SUTENT®

1 mois après le début du traitement, Mme P. vous demande :

- ▶ Millepertuis
- ▶ Oméprazole

Sa tension a augmenté et il a ce matin, comme hier environ : 150 mmHg/95 mmHg/75 pulsations

Conclusion

TOUT CA POUR QUOI ?

Bibliographie

- ▶ OMEDIT (Pays de la Loire, Bretagne, Normandie)
- ▶ INCa
- ▶ AFSOS
- ▶ SFPO
- ▶ Vidal
- ▶ InfoCancer - arcagy.org
- ▶ Pharmacomedicale.org

MERCI DE VOTRE ATTENTION !

