

# Effets secondaires des nouvelles thérapies

Dr Marie-Pascale Graas  
Chef de Service d'onco-hématologie  
CHC, Liège

# Plan de la présentation

---

## Effets secondaires des nouvelles thérapies

1. Les Anciennes Thérapies
2. Les Nouvelles Thérapies
3. Take home message
4. Conclusions

# 1. Les Anciennes Thérapies

*L' hormonothérapie et la chimiothérapie,  
des effets secondaires bien connus souvent identiques  
avec quelques particularités selon la classe du médicament*

# 1. Les anciennes thérapies

---

## **a) Hormonothérapies**

## b) Chimiothérapies

1. Toxicités
2. Exemple pratique

# 1.a. Hormonothérapies

---

## Effets secondaires Immédiats

- Bouffées de chaleur
- Douleurs musculaires, articulaires
- Accidents thromboemboliques
- Quelques troubles digestifs
- Prise de poids

## Effets secondaires Tardifs

- Cancer utérin
- Ostéoporose

### Cerveau

- Céphalées
- Vertiges

### Vasculaire

- Accidents thrombo-emboliques (>Tam)

### Estomac – Intestins

- Constipation
- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements

### Foie

- Altération des tests hépatiques (>Tam)

### Autres

- **Bouffées de chaleur**
- Prise de poids
- Fatigue



### Yeux

- Troubles oculaires



### Glandes hormonales

- Ménopause Induite



### Musculo-squelettique

- Arthralgies (>AA)
- Myalgies (>AA)
- Canal-carpien
- Perte de densité osseuse



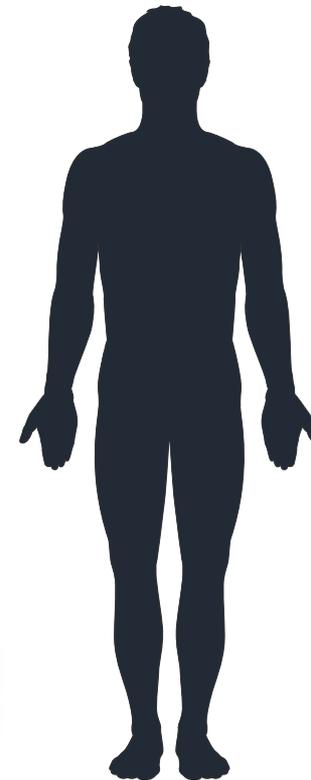
### Gynéco

- Sécheresse
- Cancer endomètre (Tam)
- Pertes vaginales



### Peau - Cheveux

- Sécheresse
- Fibrose (Tam post radique)
- Éruptions cutanées
- Chute de cheveux



# 1. Les anciennes thérapies

---

a) Hormonothérapies

**b) Chimiothérapies**

1. Toxicités

2. Exemple pratique

# 1.b.1. Chimiothérapies: toxicités

---

- La toxicité sur les tissus dépend de la vitesse de prolifération

RAPIDE	LENTE	ABSENTE
Moelle osseuse	Foie	Muscles
Épithélium digestif	Poumons	Os
Follicules pileux	Rein	SNC
Ovaires	Glandes endocrines	Cartilage
Testicules	Endothélium vasculaire	

# 1.b.1. Chimiothérapies : toxicités

- La toxicité de la chimiothérapie: un langage commun - CTCAE

TABLE 18 : COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS V3.0

GRADE	DEGRE DE TOXICITE	UN EXEMPLE: LA NEUTROPENIE
GRADE 0	Absence de toxicité	Taux normal de neutrophiles
GRADE 1	Toxicité légère	> 1500 neutros/mm <sup>3</sup>
GRADE 2	Toxicité modérée	Entre 1000 et 1500 neutros/mm <sup>3</sup>
GRADE 3	Toxicité sévère	Entre 500 et 1000 neutros/mm <sup>3</sup>
GRADE 4	Toxicité mettant le patient en danger	< 500 neutros/mm <sup>3</sup>
GRADE 5	Décès	Décès

# 1.b.1. Chimiothérapies : toxicités

---

- Effets toxiques immédiats de la chimiothérapie

DELAI D'APPARITION	EFFETS COMMUNS A LA PLUPART DES PRODUITS
Quelques heures à quelques jours	Nausées / vomissements
	Nécrose tissulaire au point d'injection
	Phlébites
	Hypersensibilité immédiate
	Rash cutané

# 1.b.1. Chimiothérapies : toxicités

---

- Effets toxiques précoces de la chimiothérapie

DELAI D'APPARITION	EFFETS COMMUNS A LA PLUPART DES PRODUITS
Quelques heures à quelques jours	Leucopénie
	Thrombopénie
	Anémie
	Alopécie (anthracyclines, taxanes)
	Mucite
	Fatigue

# 1.b.1. Chimiothérapies : toxicités

---

- Effets toxiques tardifs de la chimiothérapie

DELAI D'APPARITION	EFFETS COMMUNS A LA PLUPART DES PRODUITS
Quelques mois à quelques années	Stérilité
	Ménopause précoce
	Néoplasie secondaire

### SNP

- Paresthésies
- Céphalées
- Poly-neuropathies périphériques

### Coeur

- Cardiotoxicité (anthracycline)

### Estomac – Intestins

- Constipation
- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements

### Foie

- Hépatotoxicité

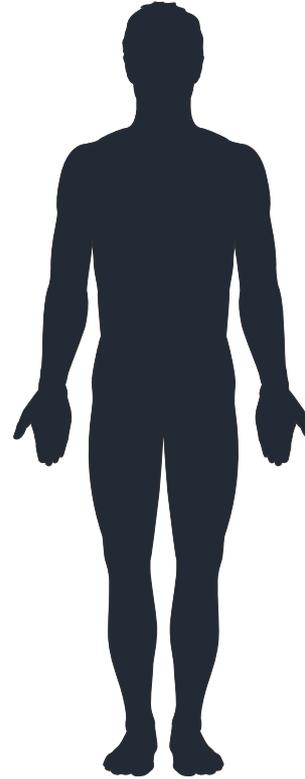
### Autres

- Fatigue
- Néoplasie secondaire



### Bouche

- Mucite



### Moelle

- Aplasie



### Glandes hormonales

- Ovaires → Ménopause précoce
- Testicules → Stérilité



### Poumon

- Fibrose (rare)



### Rein

- Insuffisance rénale (cisplatine)



### Peau - Cheveux

- Sécheresse
- Photosensibilité
- Éruptions cutanées
- Syndrome mains-pieds
- Extravasation
- Alopécie

## 1.b.2. Les chimiothérapies: un exemple pratique

---

- Un exemple pratique, une nouvelle chimio : Eribuline (Halaven®)
  - Extrait d'une éponge marine
  - Bloqueur de la mitose
  - Neurotoxicité, toxicité hématologique, toxicité hépatique, ...

### Cerveau et SNP

- Céphalées (17%)
- **Neuropathies périphériques (36%)**



### Estomac – Intestins

- Constipation (19%)
- Diarrhées (17%)
- Nausées (33%)
- Vomissements (17%)
- Perte d'appétit (21%)



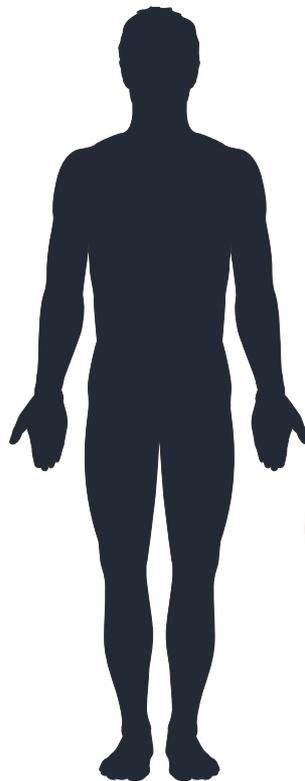
### Foie

- Altération des tests hépatiques (rare)



### Autres

- **Fatigue (47%)**



### Poumon

- Dyspnée (13%)
- Toux (13%)



### Moelle

- **Neutropénie (57%)**
- Risque d'infections augmenté
- Anémie (20%)



### Musculo-squelettique

- Arthralgies (19%)
- Myalgies (19%)



### Peau - Cheveux

- **Alopécie (44%)**

% = pourcentage d'effets secondaires classifiés grade 3 et grade 4

# 2. Les Nouvelles Thérapies

*Thérapies ciblées*

## 2. Les nouvelles thérapies

---

### a) **Thérapies ciblées**

b) Nomenclature

c) Liste des nouvelles thérapies avec :

- Leur cible
- Leur indication
- Leur administration

d) Les effets secondaires

1. Langage commun
2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
3. Deux problèmes particuliers:
  1. Complications de la chirurgie
  2. Interactions médicamenteuses
4. Trois toxicités majeures fréquentes
  - a) Les mucites
  - b) Les toxicités dermatologiques
  - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.a. Thérapies Ciblées

---

- Thérapies ciblées sur la tumeur
  - Anticorps
    - Ciblent des antigènes présents à la surface cellulaire (récepteurs transmembranaires)
    - Ciblent des facteurs de croissance extracellulaires
  - Petites molécules
    - Ciblent l'activité enzymatique d'une protéine cible à l'intérieur de la cellule
- Immunothérapie: thérapie ciblée sur l'hôte

## 2. Les nouvelles thérapies

---

a) Thérapies ciblées

**b) Nomenclature**

c) Liste des nouvelles thérapies avec :

- Leur cible
- Leur indication
- Leur administration

d) Les effets secondaires

1. Langage commun
2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
3. Deux problèmes particuliers:
  1. Complications de la chirurgie
  2. Interactions médicamenteuses
4. Trois toxicités majeures fréquentes
  - a) Les mucites
  - b) Les toxicités dermatologiques
  - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.b. Nomenclature

---

- Nom = préfixe + sous-racine + racine

↓  
Variable

└─┬─>  
- mab = anticorps monoclonal  
- ib = petite molécule inhibitrice

### Anticorps monoclonaux

#### *Cible*

- ci(r)- = circulant
- li(m)- = système immunitaire
- t(u) = tumeur

#### *Source*

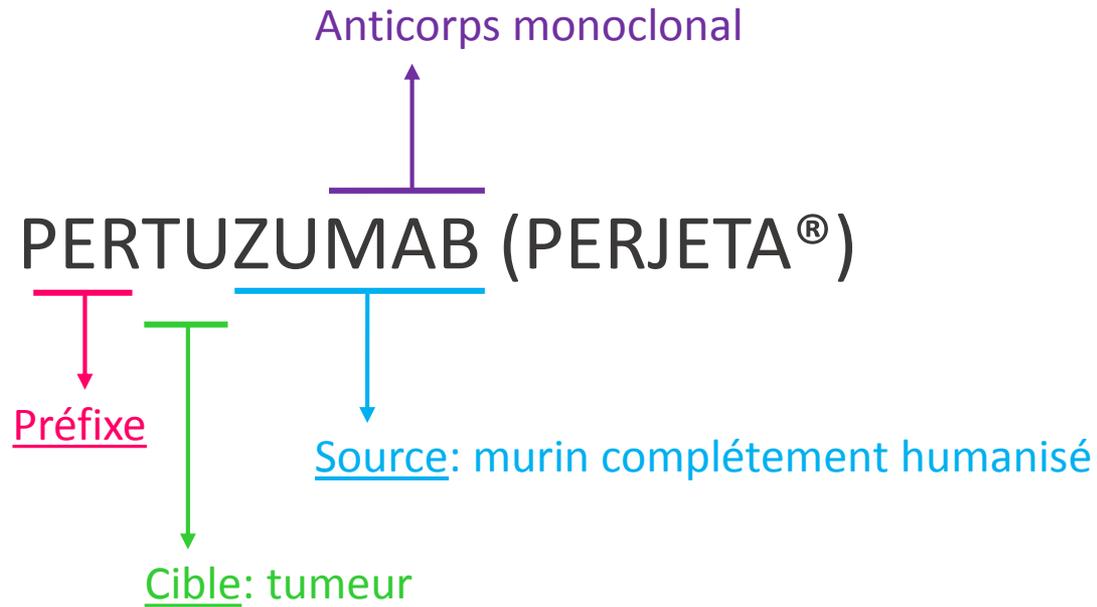
- ximab = chimérique humain-murin
- zumab = murin complètement humanisé
- Mumab = complètement humain

### Petites molécules

- *tin-* = inhibiteur de tyrosine kinase
- *zom-* = inhibiteur du protéasome (*Bortelomib, Velcade*)
- *cicl* = inhibiteur des kinases dépendants des cyclines
- *par-* = inhibiteur de PARP
- *limus-* = activités dans les voies de signalisation m-Tor

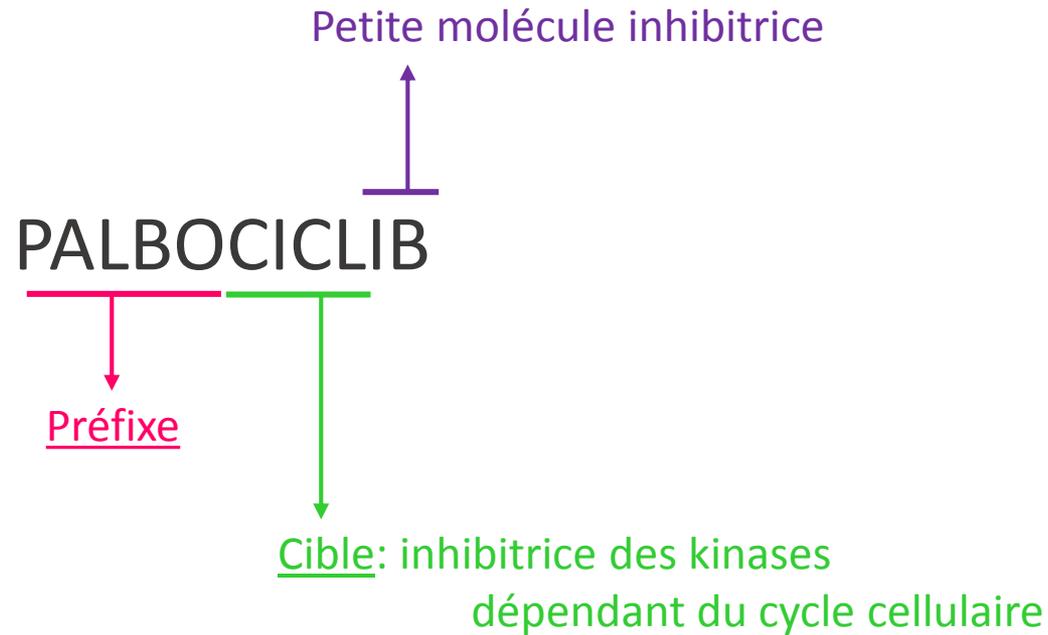
## 2.b. Nomenclature: Exemple 1

---



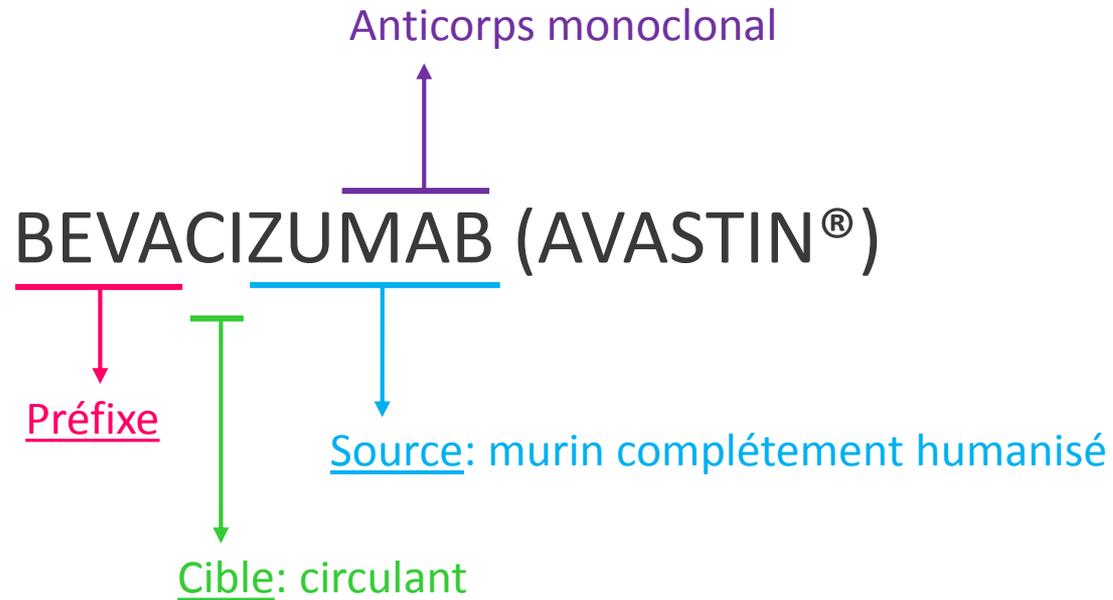
## 2.b. Nomenclature: Exemple 2

---



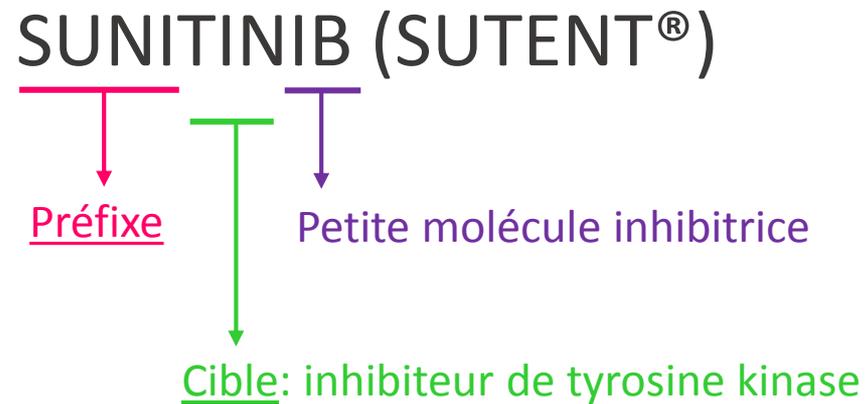
## 2.b. Nomenclature: Exemple 3

---



## 2.b. Nomenclature: Exemple 4

---



## 2.b. Nomenclature: remarques

---

- Nom = préfixe + sous-racine + racine



Les anticorps monoclonaux avec pour cible « li » (=système immunitaire), étaient utilisés pour des pathologies immunologiques

- *INFLEXIMAB = REMICADE® dans maladie de Crohn*

- *ADALIMUMAB = HUMIRA® dans polyarthrite rhumatoïde*

Puis aujourd'hui, nouvelle ère : l'**Immunothérapie**

**Ipilimumab** → Mélanome métastatique

**Nivolumab** → Mélanome avancé / métastatique

Tumeur pulmonaire NSCL avancée / métastatique

Tumeur rénale avancée / métastatique

## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :**
  - **Leur cible**
  - **Leur indication**
  - **Leur administration**
- d) Les effets secondaires
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.c. Liste des traitements

Traitements Anti-angiogéniques				
DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
Bevacizumab	Avastin®	Ac anti-VEGF	IV	Rein, sein, colon et rectum
Sunitinib	Sutent®	Molécule ITK du récepteur au VEGF	<b>PO</b>	Rein, thyroïde
Sorafenib	Nexavar®	Molécule ITK du récepteur au VEGF	<b>PO</b>	Rein, foie
Pazopanib	Votrient®	Molécule ITK du récepteur au VEGF, au PDGF et au c-Kit	<b>PO</b>	Rein
<u>Nintedanib</u>	<u>Vagartef®</u>	Triple blocage des récepteurs au VEGF, au FGF et au PDGF	<b>PO</b>	Tumeur pulmonaire non à petites cellules en 2 <sup>ème</sup> ligne

## 2.c. Liste des traitements

### Traitements Anti- HER1/HER2

DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
Lapatinib	Tyverb <sup>®</sup>	Molécule ITK des récepteurs HER2 et à l'EGF	<b>PO</b>	Sein
Trastuzumab	Herceptin <sup>®</sup>	Anticorps anti-récepteur HER2	IV	Sein, Estomac
Erlotinib	Tarceva <sup>®</sup>	Molécule ITK du récepteur à l'EGF (1 <sup>ère</sup> génération)	<b>PO</b>	Poumon, Pancréas
Gefitinib	Iressa <sup>®</sup>	Molécule ITK du récepteur à l'EGF (1 <sup>ère</sup> génération)	<b>PO</b>	Poumon
Panitunumab	Vectibix <sup>®</sup>	Anticorps anti-récepteur à l'EGF	IV	Colon et rectum
Cetuximab	Erbitux <sup>®</sup>	Anticorps anti-récepteur à l'EGF	IV	Colon et rectum, voies aéro-digestives
Afatinib	Giotrif <sup>®</sup>	Molécule ITK du récepteur à l'EGF (2 <sup>ème</sup> génération)	<b>PO</b>	Tumeur pulmonaire NSCLC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR-TK
<u>Osimertinib</u> (remboursement en Belgique 01/12/2016)	<u>Tagrisso<sup>®</sup></u>	Molécule ITK du récepteur à l'EGF (3 <sup>ème</sup> génération)	<b>PO</b>	Tumeur pulmonaire NSCLC localement avancé ou métastatique avec mutation T790M de EGFR-TK après Tarceva ou Giotrif

## 2.c. Liste des traitements

---

Voies de Signalisation mTOR				
DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
Temsirolimus	Torisel <sup>®</sup>	Molécule inhibitrice sélective de la protéine mTOR	IV	Rein
Everolimus	Afinitor <sup>®</sup>	Molécule inhibitrice sélective de la protéine mTOR	<b>PO</b>	Rein, Sein

## 2.c. Liste des traitements

Traitements Autres				
DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
Imatinib	Glivec®	Molécule ITK du récepteur c-Kit	<b>PO</b>	Tumeurs stromales gastro-intestinales, leucémie myéloïde chronique
Crizotinib	Xalkori®	Molécule ITK du récepteur Alk	<b>PO</b>	Tumeur poumon NSCLC avancé ou métastatique avec mutation ALK
<u>Ceritinib</u> (rem. 1/12/2016 Belgique)	<u>Zykadia®</u>	Molécule ITK du récepteur Alk (2 <sup>ème</sup> génération)	<b>PO</b>	Tumeur poumon NSCLC avancé ou métastatique avec mutation ALK après Xalkori

## 2.c. Liste des traitements

Traitements Autres				
DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
Venurafenib ou Darafenib	Zelboraf <sup>®</sup> ou Tafinlar <sup>®</sup>	Molécule inhibitrice de la protéine mutée BRAF V600E (inhibition des MAP kinases)	<b>PO</b>	Mélanomes non résecables ou métastatiques porteur de la mutation BRAF V600E
+	+			
Cobemetinib ou Trabectinib	Cotellic <sup>®</sup> ou Mekinist <sup>®</sup>	Molécule inhibitrice de la voie des MAPK en ciblant MEK1 et MEK2 avec inhibition de phosphorylation d'ERK1 et 2	<b>PO</b>	Mélanomes non résecables ou métastatiques porteur de la mutation BRAF V600E
		→ Action en aval de l'autre BRAF pour bloquer la prolifération cellulaire		

## 2.c. Liste des traitements

Traitements Autres				
DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
<u>Olaparib</u>	Lynparza <sup>®</sup>	Molécule inhibitrice des enzymes PARP et altère le processus de réparation de l'ADN dans les cellules cancéreuses	<b>PO</b>	Traitement d'entretien dans le cancer de l'ovaire avancé, récidivant, avec une mutation BRCA chez des patientes en rémission complète ou partielle avec tumeur sensible au platine

## 2.c. Liste des traitements

---

Traitements Autres				
DCI	Nom Commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Cancers indiqués
<u>Palbociclib</u>	Ibrance <sup>®</sup>	Molécule inhibitrice de l'activité de 2 enzymes impliquées dans la division cellulaire (Cycline CD4 et CD6) → Ralentit la prolifération cellulaire	<b>PO</b>	Tumeur du sein métastatique hormono-sensible et HER2 – En association avec une hormonothérapie (letrozole ou fulvestran)

## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun**
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.d.1. Les effets secondaires en langage commun

---

Ces effets indésirables peuvent apparaître à différentes fréquences, qui sont listées comme ci-dessous:

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

## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?**
  - 3. Deux problèmes particuliers:
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

### Neurologique

- Vertiges
- Dysgeusie
- Polyneuropathie périphérique
- Céphalées

### Vasculaire

- Accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels
- Accidents hémorragiques

### Coeur

- HTA
- Insuffisance cardiaque
- Troubles du rythme

### Estomac – Intestins

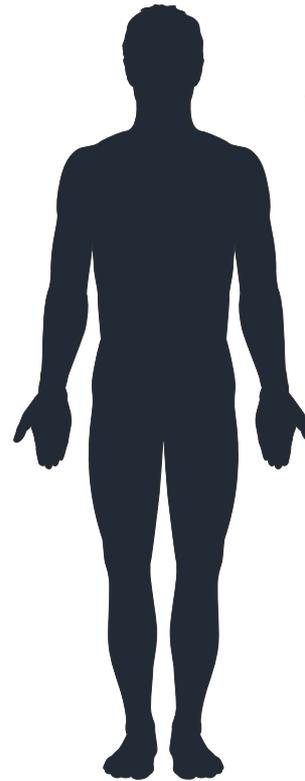
- Constipation, diarrhées
- Nausées, vomissements
- Mucite, aphtose
- Douleurs abdominales
- Perforation gastro-intestinale
- Fistule digestive
- Hémorragie digestive
- RGO
- Brulures épigastriques
- Cholécystite, ictère (rare)

### Foie

- Hépatotoxicité

### Autres

- Fatigue
- Dyslipidémie (↑cholestérol, ↑triglycéride)



### Yeux

- Troubles de la vision, rétinopathie

### Glandes hormonales

- Dysthyroïdie
- Hyperglycémie

### Poumon

- Pneumopathies interstitielles
- Pleurésie
- Bronchospasme
- Hémoptysie

### Rein

- Protéinurie

### Peau - Cheveux

- Syndrome mains-pieds
- Folliculite
- Xérose, eczéma
- Fissure
- Tumeurs secondaires
- Inflammation perlinguale
- Ulcération des muqueuses
- Alopecie
- Changement de couleur des cheveux

### Moelle

- Atteinte des 3 lignées possible

## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

Traitements Anti-angiogéniques												
Nom Commercial	Fatigue	HTA	Protéinurie	Insuffisance cardiaque	Risque thrombo-embolique	Toxicité hématologique	Toxicité dermatologique	Dysthyroïdie	Dyslipidémie	Hyperglycémie	Effets secondaires digestifs	Effets secondaires pulmonaires
Avastin®		X	X		X						X	X
Sutent®	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
Nexavar®	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
Votrient®	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
<u>Vargatef®</u>	X			X		X					X	X

## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

### **Vargatef®**

! contre-indication pour les patients ayant une hypersensibilité connue au Nintedanib, aux noix et au soja

SYSTÈME / ORGANE IMPLIQUÉ	TRÈS FRÉQUENT (≥1/10)	FRÉQUENT (≥1/100<1/10)	RARE (≥1/1000<1/100)
Infections & infestations		Neutropénie fébrile, abcès, choc septique	
Troubles du système sanguin et lymphatique	Neutropénie (y compris neutropénie fébrile)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit, déséquilibre électrolytique	Déshydratation	
Troubles du système nerveux	Neuropathies périphériques		
Troubles vasculaires	Saignements	Thrombo-embolie veineuse, hypertension	
Problèmes gastro-intestinaux	Diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales		Perforation
Affections hépatobiliaires	Alanines Aminotransférases ↗ Aspartates Aminotransférases ↗ Phosphatases alcalines sanguines ↗	Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Mucosite, éruptions cutanées		



## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

Traitements Anti- HER1/HER2												
Nom commercial	Fatigue	HTA	Protéinurie	Insuffisance cardiaque	Risque thrombo-embolique	Toxicité hématologique	Toxicité dermatologique	Dysthyroïdie	Dyslipidémie	Hyperglycémie	Effets secondaires digestifs	Effets secondaires pulmonaires
Tyverb <sup>®</sup>				X			X				X	
Herceptin <sup>®</sup>				X								X
Tarceva <sup>®</sup>							X				X	X
Iressa <sup>®</sup>							X				X	X
Vectibix <sup>®</sup>							X				X	
Erbitux <sup>®</sup>							X				X	X
Giotrif <sup>®</sup>				X			X				X	X
<u>Tagrisso<sup>®</sup></u>						X	X	X			X	

## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

Voies de Signalisation mTOR												
Nom Commercial	Fatigue	HTA	Protéinurie	Insuffisance cardiaque	Risque thrombo-embolique	Toxicité hématologique	Toxicité dermatologique	Dysthyroïdie	Dyslipidémie	Hyperglycémie	Effets secondaires digestifs	Effets secondaires pulmonaires
Torisel®	X					X	X		X	X	X	X
Afinitor®	X					X	X		X	X	X	X

## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

---

### Traitements Autres

Nom Commercial	
Xalkori <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Affections oculaires (troubles de la vision)</li><li>- SN: vertiges, neuropathies, dysgueusies</li><li>- Augmentation des transaminases</li><li>- Fatigue</li><li>- Perte d'appétit</li><li>- Œdèmes</li><li>- Bradycardie</li></ul>
<u>Zykadia</u> <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bradycardie (augmentation du QT)</li><li>- Augmentation des transaminases</li><li>- Pneumopathie</li><li>- Diarrhée, nausée, perte d'appétit</li><li>- Hyperglycémie</li><li>- Fatigue</li></ul>

## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

### Traitements Autres

Nom Commercial	
Zelboraf <sup>®</sup> ou Tafiniar <sup>®</sup> + Cotellic <sup>®</sup> ou Mekinist <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fatigue</li><li>- Diarrhées</li><li>- Douleurs articulaires et musculaires</li><li>- Rétinopathie séreuse</li><li>- Altération des tests hépatiques</li><li>- Troubles cardiaques</li><li>- Troubles cutanés: photosensibilité, chute des cheveux, éruptions, apparition de petites tumeurs cutanées bénignes ou non (spinocellulaire)</li></ul>
<u>Lymparza<sup>®</sup></u>	<p>(&gt;1/10)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Perte d'appétit</li><li>- Dysgueusie</li><li>- Maux de tête</li><li>- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées</li><li>- Fatigue</li><li>- Toxicité hématologique: anémie, leucopénie</li></ul> <p>! Cas de SMD et LMA rare mais possible</p>

## 2.d.2. Quels effets secondaires pour quel traitement?

---

### Traitements Autres

Nom Commercial	
<u>Ibrance</u> ®	<ul style="list-style-type: none"><li>- Éruptions</li><li>- Troubles hématologiques : neutropénie (55% grade 3 et 10% grade 4), anémie, thrombopénie</li><li>- Perte d'appétit</li><li>- Troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhées</li><li>- Mucite</li><li>- Alopécie (55%), rash cutané (16%)</li><li>- Fatigue (39%)</li></ul>

## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:**
    - 1. Complications de la chirurgie**
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.d.3. Complications de la chirurgie

---

### **Perforations intestinales**

#### Médicaments concernés:

❑ **Anti VEGF** (Avastin<sup>®</sup>, Nexavar<sup>®</sup>, Sutent<sup>®</sup> et Votrient<sup>®</sup>)

- Le risque de cette complication est de 1 à 2%
- Celui-ci justifie un examen clinique chez tout patient se plaignant de douleurs abdominales.
- **Perforation habituellement précoce, au cours des 3 premiers mois de traitement.**
- Survient le + souvent sur une muqueuse inflammatoire (diverticulite, colite, ulcère gastro-duodéal, tumeur en place, carcinose péritonéale)
- Prise en charge si possible conservatrice avec aspiration digestive sans chirurgie.
- **Risque de perforation plus élevé chez les patients avec tumeur abdo-pelvienne en place (>5% si cancer colique).**

## 2.d.3. Complications de la chirurgie

---

### **Troubles de la cicatrisation**

Càd retard de cicatrisation, collections et abcès, lâchage de sutures ou éventrations.

#### Médicaments concernés:

- Anti VEGF** (Avastin<sup>®</sup>, Nexavar<sup>®</sup>, Sutent<sup>®</sup> et Votrient<sup>®</sup>)
  - Avastin:** <3% de troubles de la cicatrisation lorsque le délai entre le début du traitement et la pose d'une chambre implantable est < 10 jours
  - Nexavar et Sutent:** variable selon les publications, entre 1 et 8%

## 2.d.3. Complications de la chirurgie

---

### **Troubles de la cicatrisation**

#### Délai entre 1 chirurgie et l'initiation du traitement par antiangiogénique

- ❑ **Bevacizumab :**
  - Chirurgie lourde:
    - 4 semaines;
    - 6 semaines si patient porteur de comorbidité (diabète, obésité, artérite, ...)
  - Petite chirurgie:
    - Attendre si possible 10 à 14 jours après la mise en place d'une chambre implantable
  
- ❑ **Sorafenib et sunitinib :**
  - Attendre la cicatrisation en cas de chirurgie majeure

## 2.d.3. Complications de la chirurgie

---

### Troubles de la cicatrisation

#### Délai entre l'arrêt d'un traitement antiangiogénique et la chirurgie

- ❑ Fonction de la  $\frac{1}{2}$  vie du produit
  
- ❑ **Bevacizumab:**  $\frac{1}{2}$  vie de +/- 22 jours
  - 6 à 8 semaines pour une chirurgie programmée
  - En cas de nécessité d'une chirurgie urgente, surveillance accrue des complications post-op
- ❑ **Sunitinib:**  $\frac{1}{2}$  vie entre 40 et 60 heures
  - 4 jours
- ❑ **Sorafenib:**  $\frac{1}{2}$  vie entre 25 et 48 heures
  - 2 jours
- ❑ **Pazopanib®:**
  - 7 jours

## 2.d.3. Complications de la chirurgie

---

### **Ostéonécrose de la mâchoire**

- Quelques cas décrits avec bevacizumab et sunitib, chez des patients ayant précédemment reçu ou en cours de traitement par biphosphonates.

### **Conduite à tenir:**

- Eviter les soins dentaires invasifs.
- Un examen dentaire et des soins appropriés sont à réaliser avant mise en route du traitement

## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:**
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses**
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.d.3. Interactions médicamenteuses

	SUNITINIB/ SORAFENIB / PAZOPANIB	INHIBITEUR DE L'EGFR (GEFITINIB/ ERLOTINIB)	LAPATINIB	INHIBITEUR MTOR (TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS)
<b>Inhibiteurs CYP3A4 et glycoprotéine P</b> (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritronavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée ⇒ <b>TOXICITE EST AUGMENTEE</b>			
<b>Inducteurs CYP3A4 et glycoprotéine P</b> (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis, alcool, tabac)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée ⇒ <b>EFFICACITE EST DIMINUEE</b>			
<b>Médicaments substrat de la glycoprotéine P</b> (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-	Augmentation de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P ⇒ <b>TOXICITE EST AUGMENTEE</b>		
<b>Médicaments induisant des torsades de pointe</b> (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, domperidone, antifongiques azolés)	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	Augmentation du risque de torsade de pointe	-
<b>Traitements anti-Vitamine K</b>	<b>Surveillance de l'INR</b>			-
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2</b>	-	<b>Diminution de l'absorption</b> de la thérapie ciblée. Si nécessaire, la prendre 2h avant ou 10h après. Déconseiller la cimétidine (inhibe CYP3A4)		-

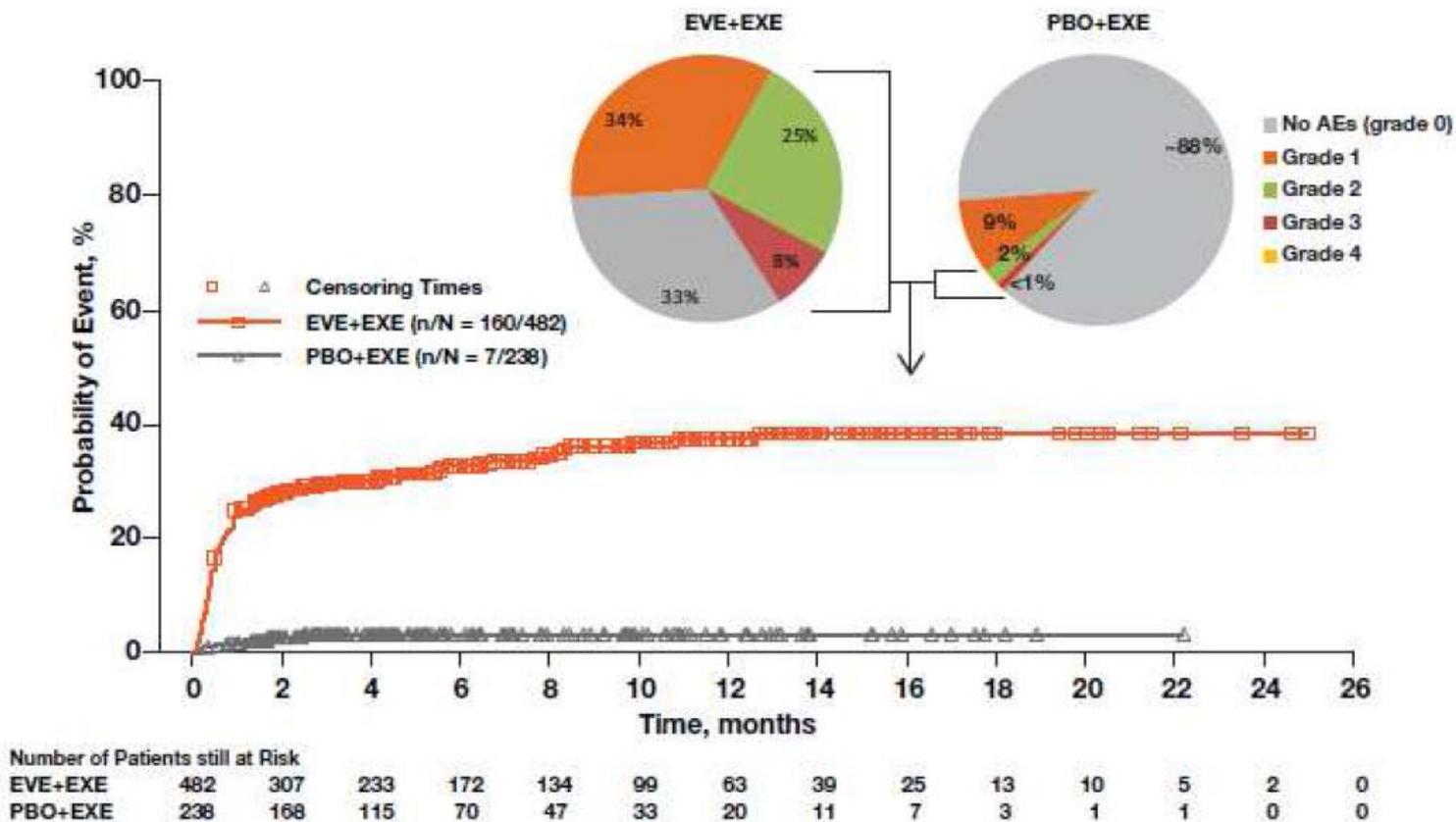
## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes**
    - a) Les mucites**
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.d.4.a. Toxicités majeures: les mucites

- Par exemple, suite à l'Afinitor®
  - Incidence de 44 à 64% (rarement grade 3 et 4)
  - Généralement précoce et réversible



## 2.d.4.a. Les Mucites: les grades

### Échelle de gradation pour la pratique quotidienne

#### Mucite légère ou modérée (grade 1 et 2)



- Grade 1
- Rougeur
  - Douleur



- Grade 2
- Rougeur
  - Douleur
  - Ulcères
  - Solides OK

#### Mucite sévère (grade 3 et 4)



- Grade 3
- Douleur
  - Ulcères
  - Liquides OK



- Grade 4
- Douleur
  - Ulcères
  - Incapable de manger et parler

## 2.d.4.a. Les Mucites: la prévention

---



### À conseiller:

- Bilan et soin dentaire avant le traitement.
- Brossage des dents après chaque repas avec une brosse à dents souple et dentifrice doux.
- Bain de bouche au bicarbonate avec antiseptique pendant et après le traitement (Oral Seven, ...).
- Sucrer des glaçons, des sorbets, des bonbons à la menthe.
- Privilégier les aliments moelleux ou mixés.
- S'hydrater les lèvres (vaseline, beurre de cacao).
- Désinfecter les prothèses dentaires.



### À éviter:

- Manger des ananas, noix.
- Bain de bouche à l'alcool qui dessèche
- Alcool et tabac
- Aliments trop épicés, acides (tomates), secs et croquants

## 2.d.4.a. Les Mucites: la prise en charge

GRADE	DESCRIPTION	TRAITEMENT	ADAPTATION POSOLOGIQUE
1	Minimal (alimentation normale)	Bains de bouche sans alcool neutre, type bicarbonate	Aucune adaptation nécessaire
2	Symptomatique Capable de mâcher et d'avaler une alimentation adaptée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement buccaux analgésiques topiques (Panotile, Plantspray)</li> <li>• Corticostéroïde topique</li> <li>• Traitement antiviral si infection herpétique confirmée</li> <li>• Traitement antifongique (topique de préférence) conseillé au cas par cas</li> <li>• Eviter les agents contenant du peroxyde d'hydrogène, de l'iode et des dérivés de thym</li> <li>• Laser athermique</li> </ul>	<p>Ne pas adapter la dose si possible</p> <p>Interrompre le traitement en cas d'intolérance jusqu'à récupération ( grade <math>\leq 1</math>). Recommencer ensuite le traitement initial</p>
3	Symptomatique Incapable de s'alimenter adéquatement ou de s'hydrater oralement	Cfr grade 2	Interrompre le traitement en cas d'intolérance jusqu'à récupération (grade $\leq 1$ ). Recommencer ensuite le traitement à dose réduite
4	Symptômes associés avec une issue fatale	Cfr grade 2	Interrompre le traitement

## 2. Les nouvelles thérapies

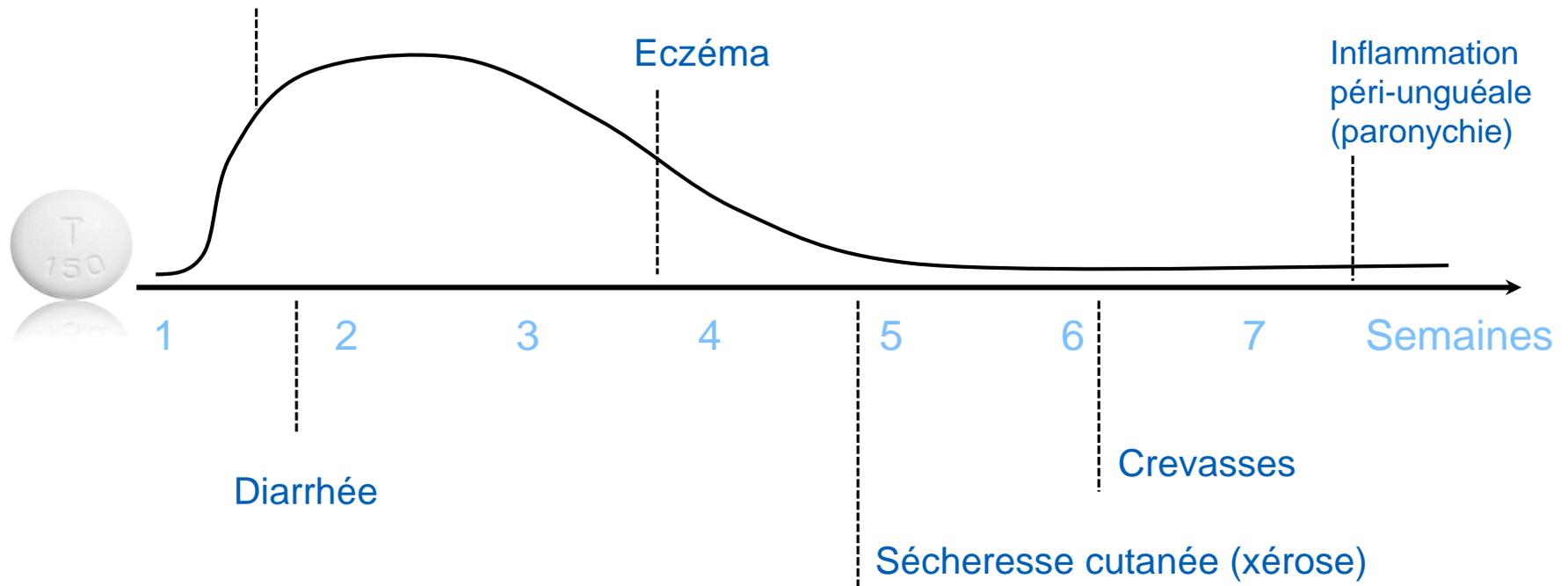
---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes**
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques**
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée

## 2.d.4.b. Les Toxicités cutanées

- Par exemple, suite au Tarceva®

Éruption cutanée: 7-10 jours après le traitement  
→ Il est recommandé de revoir le patient après 10 jours



## 2.d.4.b. Les Toxicités cutanées: prévention

---



### À conseiller



Crème hydratante



Eau tiède - douche courte



Huile de bain ou de douche

Sans parfum



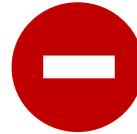
Vêtement ample, matière naturelle



Chaussures faciles



Sans manucure-pedicure avant traitement



### À éviter



Lumière solaire (protection SPF15)



Maquillage



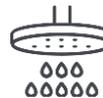
Médicaments en vente libre



Pansements adhésifs,  
Bandages serrés



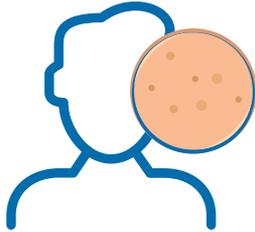
Marche prolongée, course à pieds



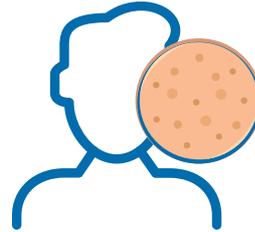
Bains chauds prolongés

## 2.d.4.b. Les Toxicités cutanées: les grades

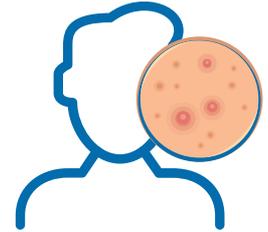
### Échelle de gradation pour la pratique quotidienne



- Le plus souvent limitée au visage et à la partie supérieure du corps
- Peu symptomatique



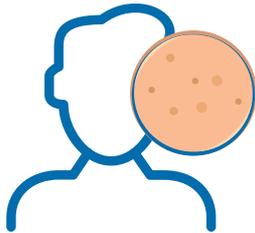
- Plus étendue
- Modérément symptomatique
- Impact minime sur les activités quotidiennes



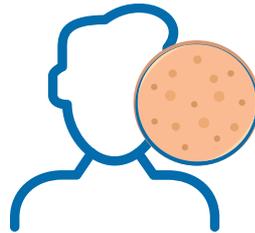
- Plus étendue
- Sévèrement symptomatique
- Impact significatif sur les activités quotidiennes
- Souvent associée à une surinfection



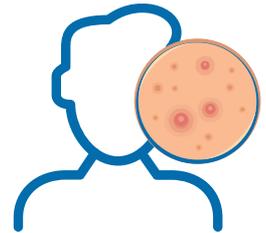
## 2.d.4.b. Les Toxicités cutanées: prise en charge



- Traitement local si nécessaire (métronidazole crème 2% 2x/j)
- **Poursuivre le traitement**



- Traitement local (métronidazole crème 2% 2x/j) et systémique (minocycline 100 mg/j par exemple)
- **Poursuivre le traitement**



- Traitement local (métronidazole crème 2% jusqu'à 5 fois/j) et systémique (minocycline 2 x 100 mg/j par exemple)
- En cas d'inflammation aiguë: compresses imbibées d'une solution physiologique 2x 15 min/j
- Surinfection: céfuroxime-axétil (500 mg 3x/j), flucloxacilline (500 mg 2x/j)
- Consulter un dermatologue
- **Diminution de la dose ou interruption temporaire de l'erlotinib si pas d'amélioration**

**Prurit**



Crème à base de menthol à 0,5%

## 2. Les nouvelles thérapies

---

- a) Thérapies ciblées
- b) Nomenclature
- c) Liste des nouvelles thérapies avec :
  - Leur cible
  - Leur indication
  - Leur administration
- d) Les effets secondaires**
  - 1. Langage commun
  - 2. Quels effets secondaires pour quel traitement?
  - 3. Deux problèmes particuliers:
    - 1. Complications de la chirurgie
    - 2. Interactions médicamenteuses
  - 4. Trois toxicités majeures fréquentes**
    - a) Les mucites
    - b) Les toxicités dermatologiques
    - c) Une toxicité digestive très fréquente: La diarrhée**

## 2.d.4.c. Les Toxicités digestives: les diarrhées

---

### **Lopéramide**

2 cp après 1ère selle liquide

Puis 1 après chaque selle liquide (max 6)



**Mesures de réhydratation adéquates**

**Remarque :** ne pas hésiter à contacter infirmière coordinatrice ou oncologue si symptômes perdurent plus de 24 heures.

## 2.d.4.c. Les Toxicités digestives: les diarrhées



### À conseiller



Boire suffisamment d'eau (1-2 L/jour)

Coca



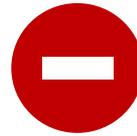
Aliments riches en sodium/potassium



Aliments qui épaississent les selles  
bananes, riz



Aliments qui ralentissent le transit  
intestinal



### À éviter



Aliments susceptibles d'irriter le  
système digestif (caféine, jus de  
fruits)



Aliments qui accélèrent le transit  
intestinal



Limitier les aliments qui stimulent les  
intestins

# Le Kadcyla

---

*Une association de 2 molécules en un seul traitement*

# Le Kadcylla

---

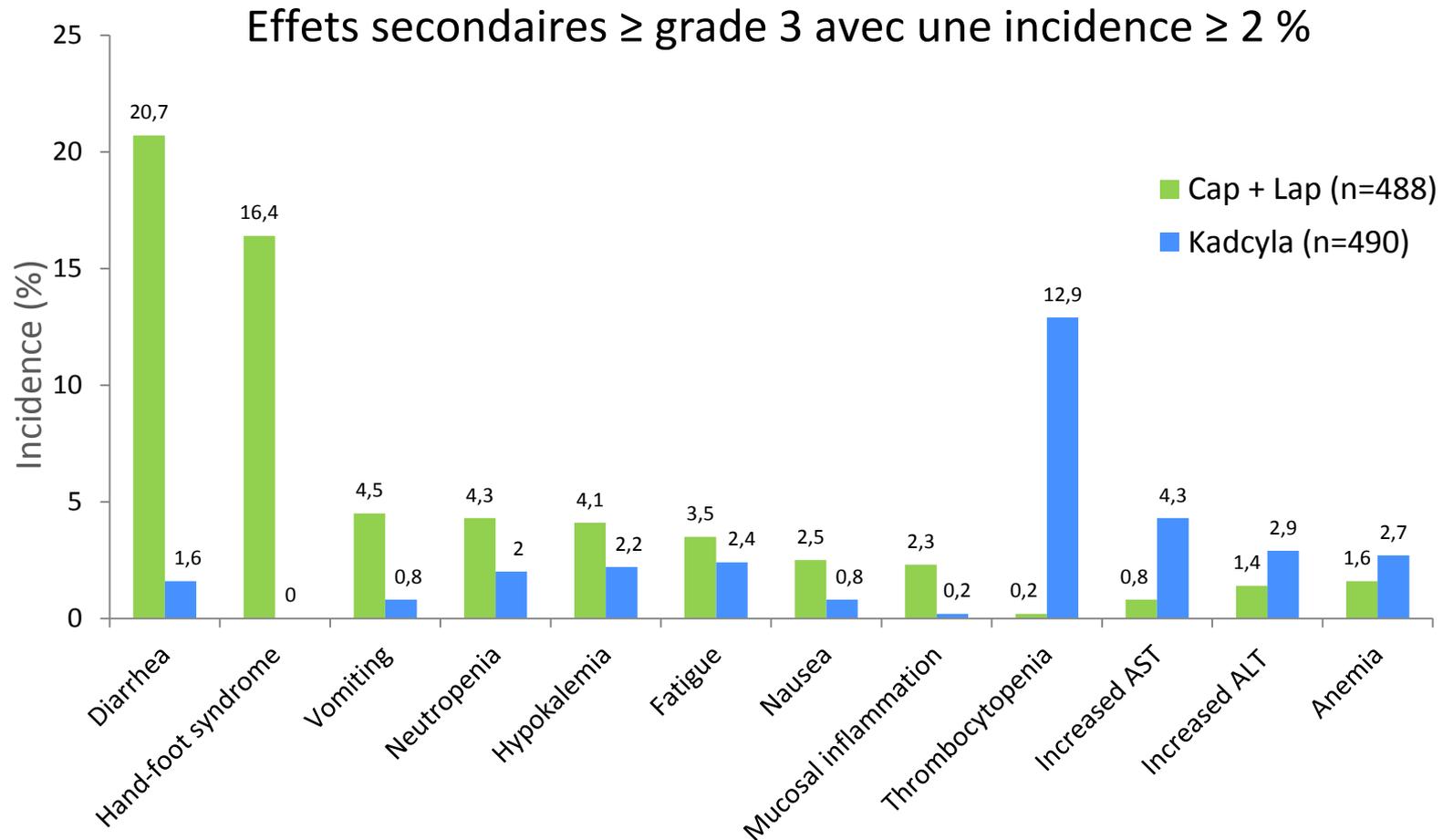
- Association d'un anticorps conjugué ciblant HER 2 (**Trastuzumab**)
- et d'un inhibiteur des microtubules (**Emtansine = DM1**)
  - le **TDM1**

# Le Kadcylya, les effets indésirables

---

- Étude clinique pivotal EMILIA
- Thrombocytopénie
- Hépatotoxicité
- Réaction à la perfusion
- Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

# Le Kadcyyla, les effets indésirables



ALT, alanine aminotransferase  
AST, aspartate aminotransferase

Verma et al. NEJM 2012; 367(19): 1783-91

# L'Immunothérapie

---

*Une nouvelle ère avec explosion des molécules*

# L'Immunothérapie

---

*Une nouvelle ère avec explosion des molécules*

- Ipilimumab (Yervoy)
  - Nivolumab (Opdivo)
  - Pembrolizumab
  - Atezolizumab
  - ...
- 
- Utilisation seuls ou en association (Yervoy + Opdivo)

# L'Immunothérapie

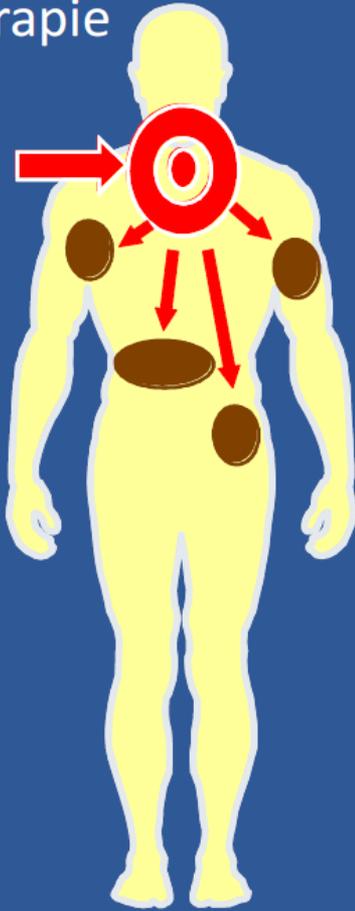
---

- a) Principe
- b) Réactions indésirables
- c) Toxicité économique de ces traitements

# Principe de l'immunothérapie

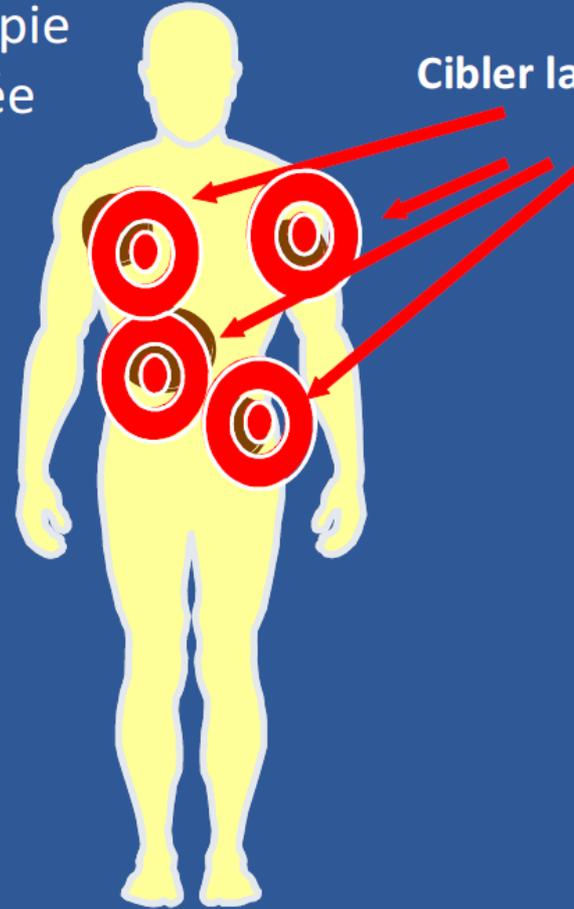
Immunothérapie

Cibler l'hôte



Thérapie  
ciblée

Cibler la tumeur



# L'Immunothérapie

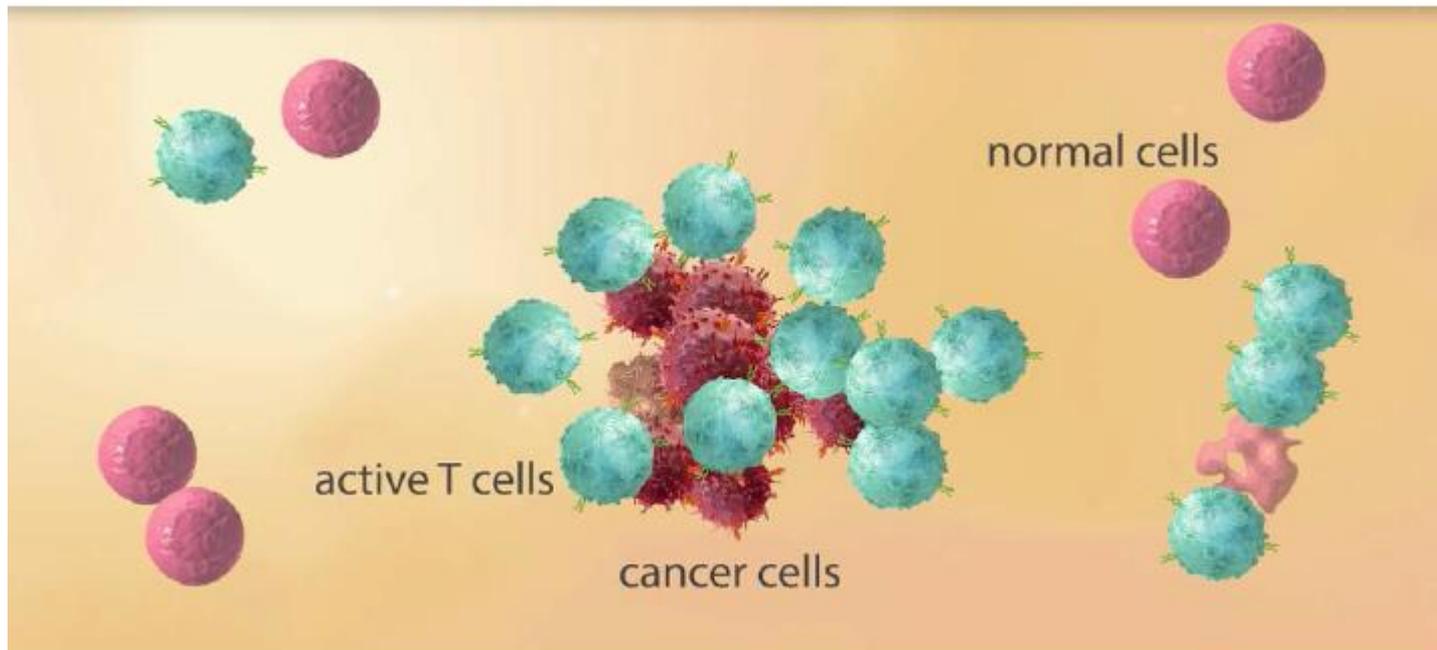
---

- a) Principe
- b) Réactions indésirables
- c) Toxicité économique de ces traitements

# Réactions indésirables

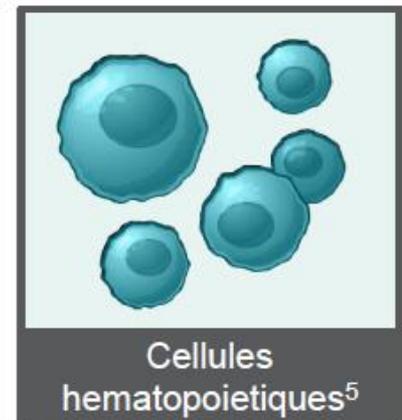
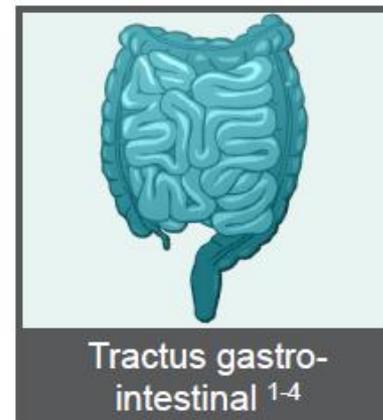
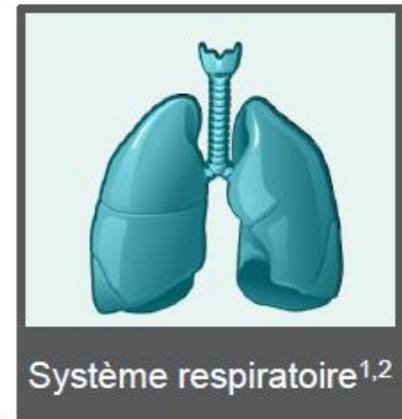
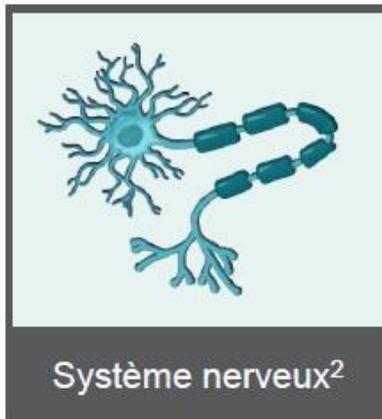
---

- Des réactions indésirables liées à la réponse immunitaire
- Les patients doivent être continuellement surveillés pendant le traitement et après la fin du traitement



# Réactions indésirables

- Les réactions indésirables liées à la réponse immunitaire peuvent affecter différents organes



### Neurologique

- Maux de tête
- Inflammation des nerfs → Engourdissements  
Faiblesse  
Picotements/brûlures membres
- Sensations vertigineuses

### Yeux

- Inflammation des yeux → Douleur et rougeur  
Trouble de la vision

### Gastro intestinal / Hépatique

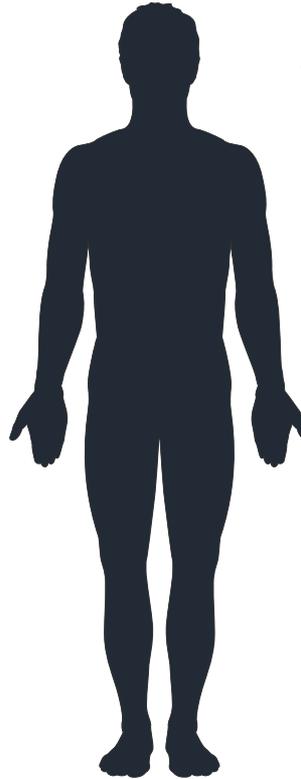
- Diarrhées / Constipation
- Nausées, vomissement
- Douleur de l'estomac
- Colite
- Gastrite
- Inflammation du foie

### Cardiovasculaire

- Accélération rythme cardiaque
- Hypertension

### Autres

- Perte d'appétit
- Douleurs articulaires / musculaires
- Fièvre
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Déshydratation
- Œdème
- ↗ globules blancs
- Sécheresse buccale
- Insuffisance rénale



### Glandes hormonales

- ↘ activité glande thyroïde → Fatigue  
Prise de poids
- ↘ sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales
- ↘ activité de l'hypophyse
- ↗ activité glande thyroïde → Rythme cardiaque rapide  
Transpiration  
Perte de poids
- Inflammation / gonflement de la grande thyroïde
- Taux élevé de sucre dans le sang

### Poumon

- Infections voies aériennes sup.
- Infection grave du poumon
- Pneumopathie inflammatoire → Toux  
Difficulté à respirer  
Caillots sanguins  
Dyspnée

### Peau

- Eruptions cutanées
- Démangeaisons
- Vitiligo
- Peau sèche
- Rougeur de la peau
- Perte cheveux
- Urticaire
- Stomatite

# Réactions indésirables

---

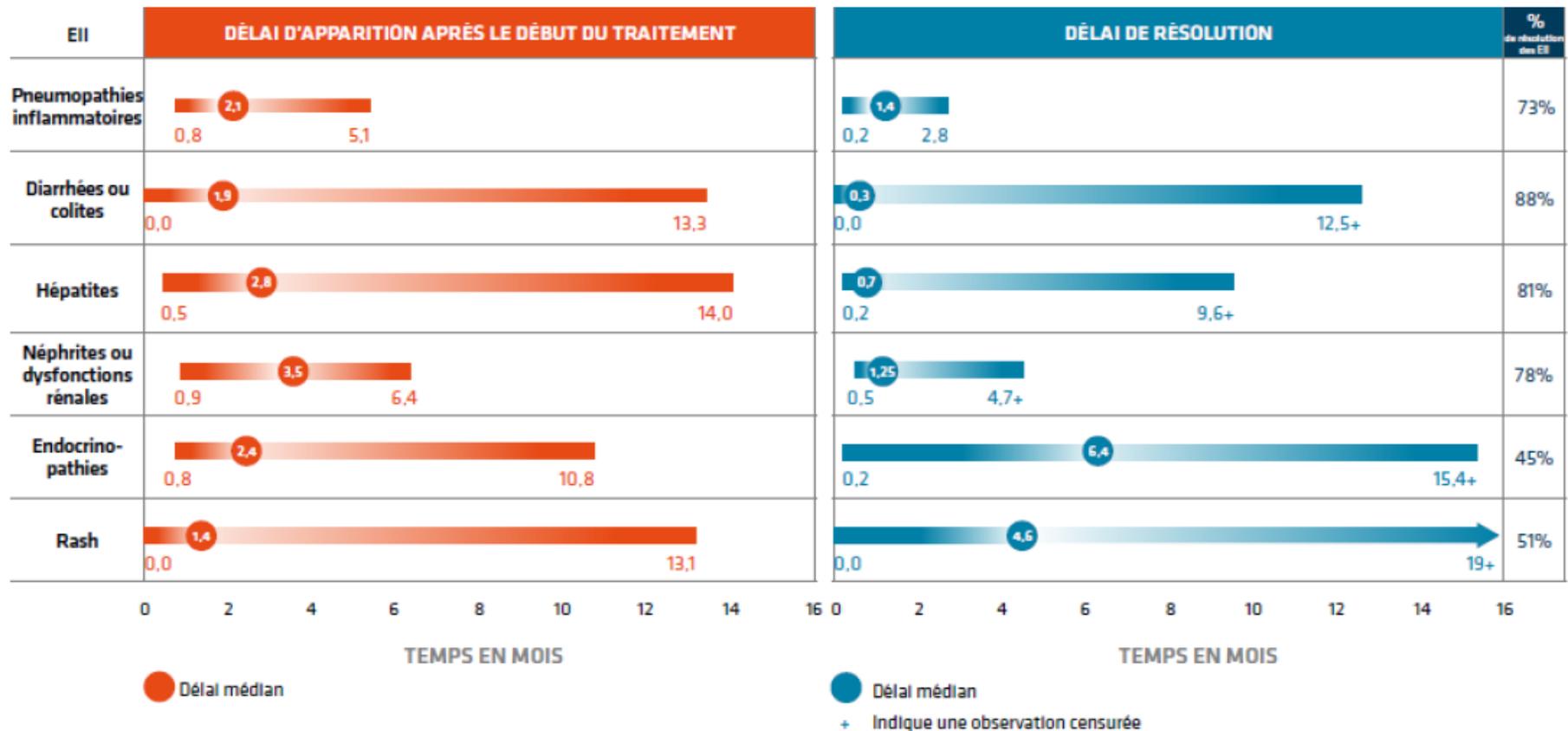
- Directives générales des gestions des effets secondaires d'origine immunologique:

La majorité des effets secondaires d'origine immunitaires sont gérables et réversibles avec une suspension de traitement +- corticostéroïdes

GRADE	MANAGEMENT	CONTINUER LE TRAITEMENT?
Faible (grade 1 )	Surveiller de près	Continuer Sauf pour les pneumonites
Modéré (grade 2)	Management symptomatique Surveiller de près Corticostéroïdes oraux si toxicité persistante	Retarder la dose Reprendre le traitement lorsque les effets secondaires sont à nouveau en grade 1
Elevé (grade 3 – 4)	Administrer de hauts dosages de corticostéroïdes IV Management symptomatique Surveiller de près Impliquer un consultant spécialisé	Stopper définitivement le traitement (retarder la dose dans certaines situations)

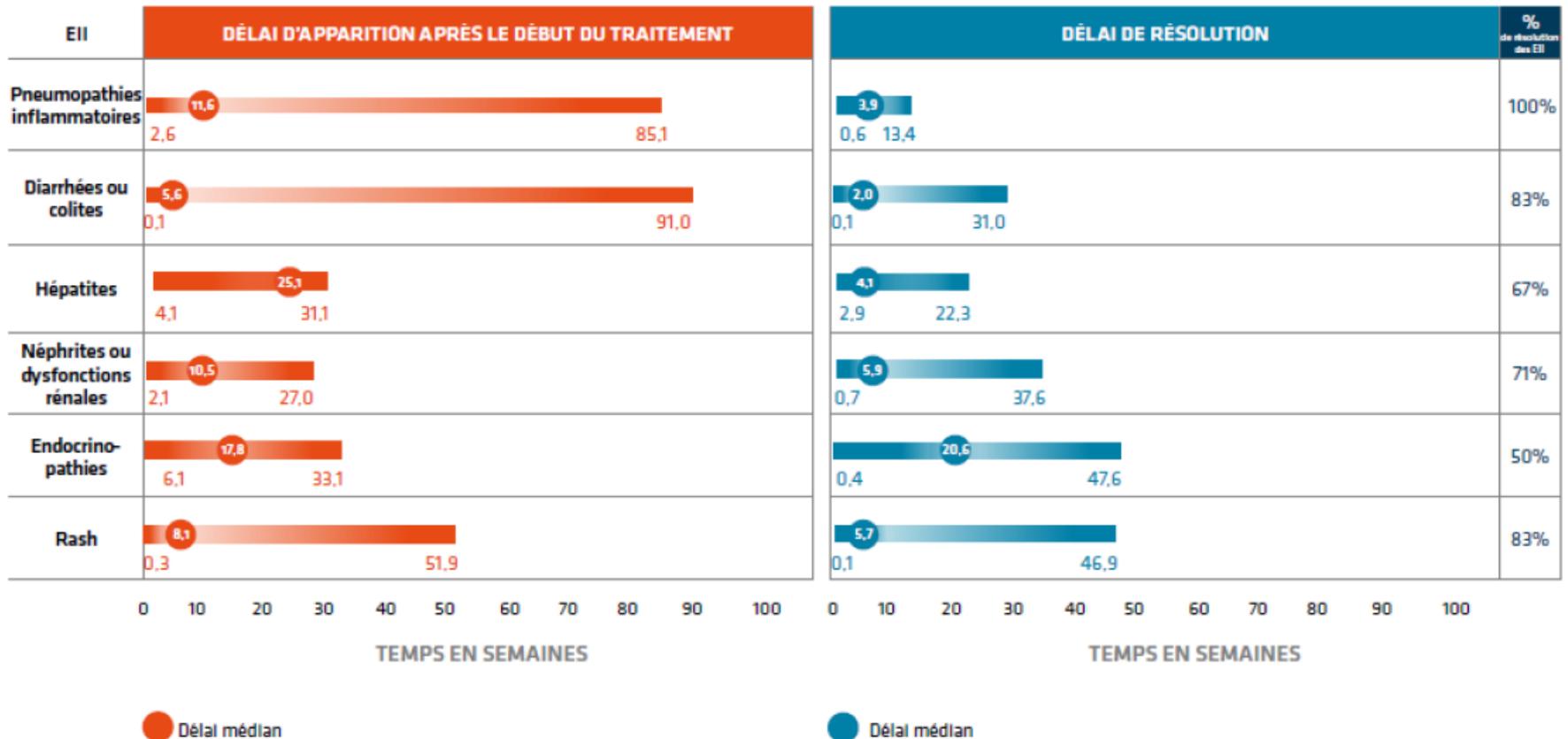
# Réactions indésirables

- Délais d'apparition et de résolution des effets indésirables d'origine immunologique avec Nivolumab dans le mélanome



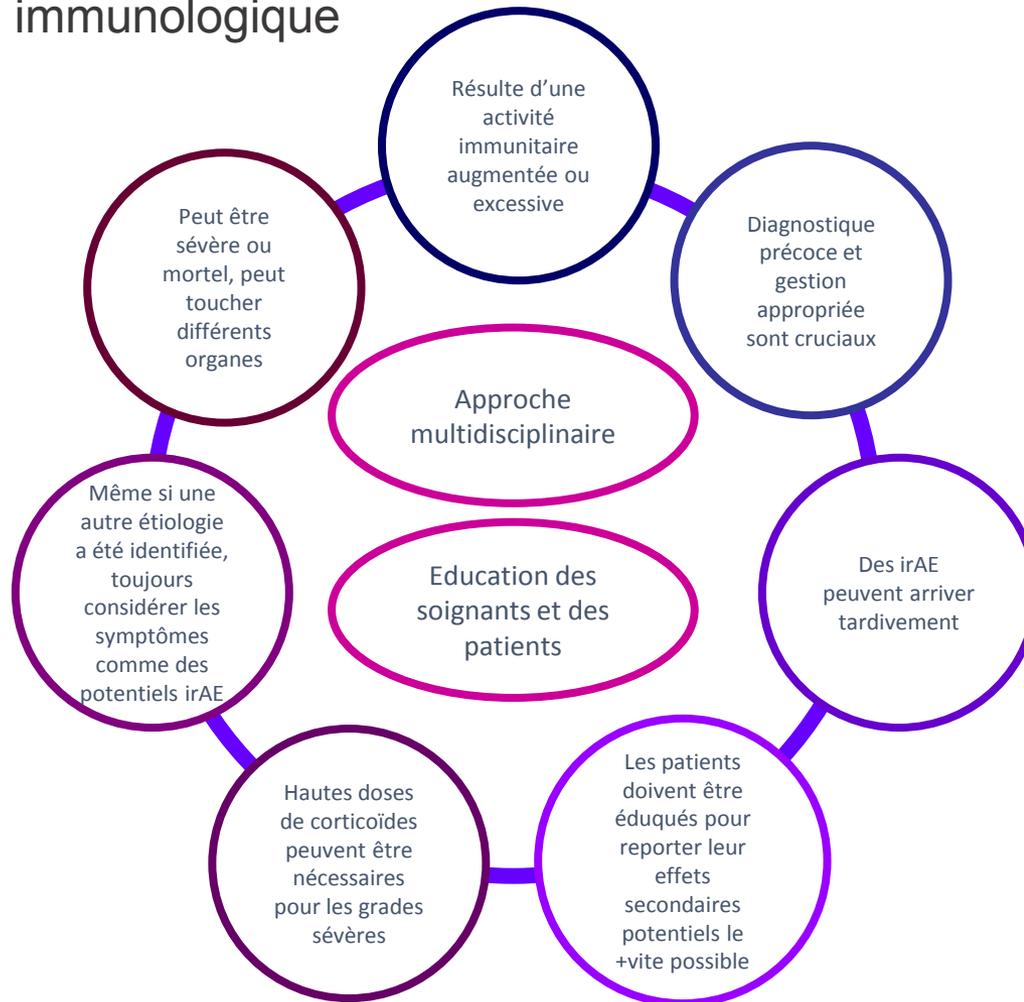
# Réactions indésirables

- Délais d'apparition et de résolution des effets indésirables d'origine immunologique avec Nivolumab dans le CBNPC de type épidermoïde



# Réactions indésirables

- Principales considérations pour la gestion des effets secondaires d'origine immunologique



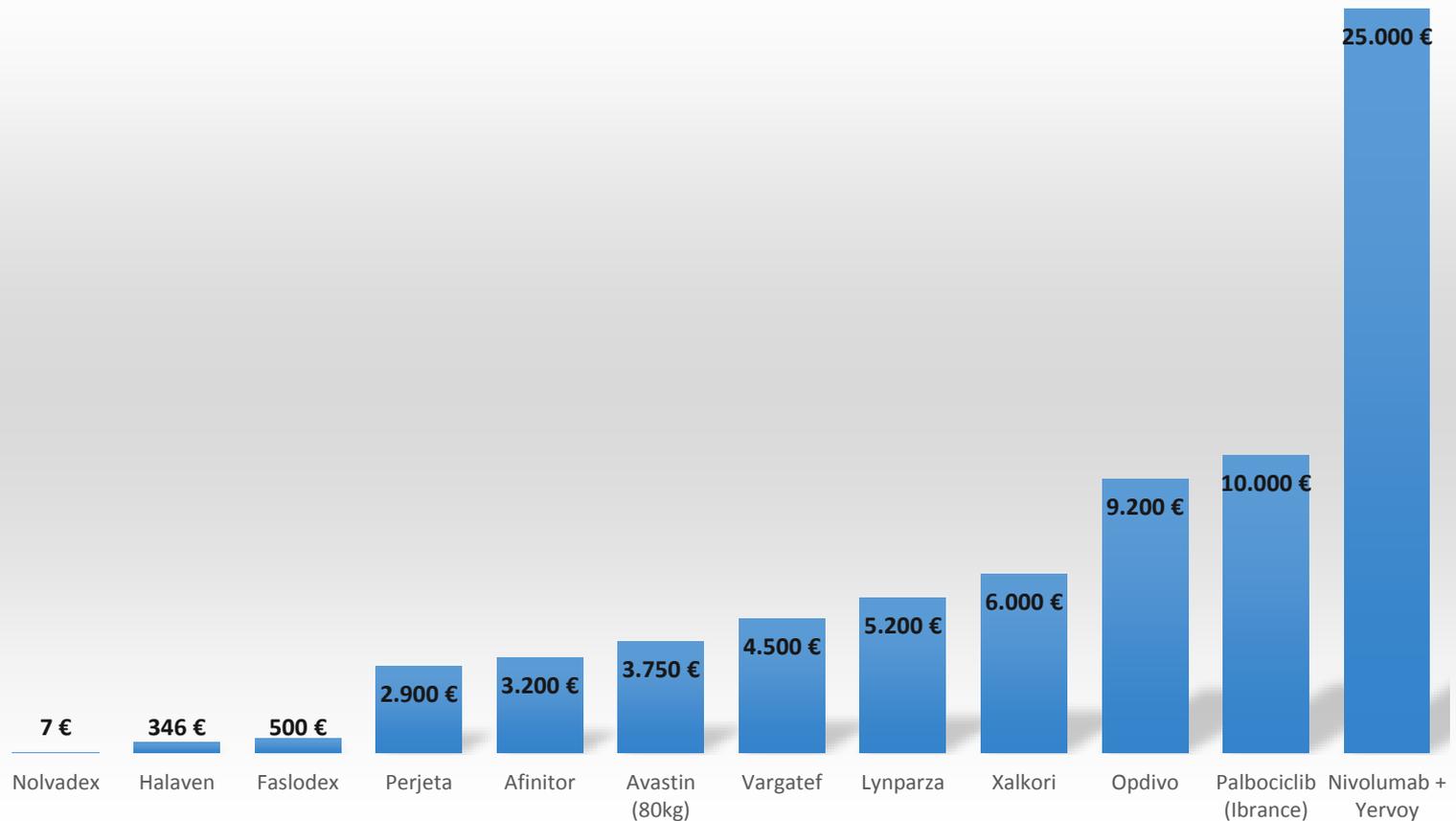
# L'Immunothérapie

---

- a) Principe
- b) Réactions indésirables
- c) Toxicité économique de ces traitements

# Toxicité économique de ces traitements

## Coût des thérapies ciblées / mois



### 3. *Take home message*



### 3. Effets indésirables: gestion précoce

---

- Importance de la prévention et de la gestion précoce des effets indésirables
- Médicaments de plus en plus efficaces, mais pas nécessairement moins toxiques
- Toxicités beaucoup plus vastes et spécifiques par rapport au traitement
- Toxicité souvent initiale, transitoire si bien gérée et de manière rapide
- Importance de la prise en charge sur la qualité de vie et l'efficacité du traitement
- Traitements qui peuvent être longs et demander un suivi au long court
- Attention aux interactions médicamenteuses
- Il faut savoir que l'on a observé pour plus ou moins 10% des patients (selon les études), un effet totalement délétère des thérapies ciblées. La tumeur progresse en 3 à 8 semaines de manière explosive entraînant le décès du patient avant toute réévaluation tumorale

WHAT  
YOU  
NEED  
TO  
KNOW?



# 3. Effets indésirables à long terme

---

- Souvent inconnus car pas assez de suivis dans les études...
- Population étude  $\neq$  population générale
- Peu de données par exemple concernant les conséquences sur la conservation de la fertilité
- Rôle du médecin généraliste dans l'identification des toxicités à long terme
  - Par exemple: la toxicité cardiaque de l'Herceptin



WHAT  
YOU  
NEED  
TO  
KNOW?



# 4. Conclusions

# 4. Conclusions

---

Ces traitements sont utilisés

- Pour de plus en plus de tumeurs
- Dans le cadre de pathologies le plus souvent métastatiques
- Pour des périodes qui peuvent être très longues
- Seuls ou en association, les uns après les autres selon la pathologie
- Dans une population oncologique de plus en plus âgée

Ils doivent susciter chez les oncologues et les équipes infirmières un suivi rigoureux au vu des multiples effets secondaires possibles,

Mais aussi, une réflexion éthique indispensable vu leur coût considérable

**Merci pour votre attention**