

ONCible

Guide de ressources

Effets indésirables fréquents des traitements ciblés

Pour acquérir de l'assurance et
des aptitudes dans la prévention
et la prise en charge des effets
indésirables fréquents des
traitements ciblés en oncologie

Révisé en 2015



Copyright © 2015

Pour obtenir un exemplaire du Guide de ressources

Le Guide de ressources est offert gratuitement en français et en anglais.
Pour commander des exemplaires en format PDF, communiquez avec madame Marie-Pascale Guay, à l'adresse mguay@jgh.mcgill.ca.

Malgré les efforts consentis pour assurer la fiabilité des renseignements contenus dans le présent document, ces derniers ne sont pas destinés à fournir une description complète de tous les effets indésirables des traitements ciblés dont il est question ici ou à remplacer l'information fournie dans les monographies de ces produits. Comme les données concernant ces nouveaux traitements connaissent une évolution constante, il est recommandé de ne pas utiliser le programme comme source unique d'information. Nous vous invitons à consulter d'autres documents lorsque ceux-ci sont offerts. L'emploi du présent guide et de l'information qu'il renferme est à vos risques. L'utilisation du matériel du programme est régie par nos modalités d'utilisation.

Les renseignements présentés dans ce document vous sont fournis à des fins éducatives seulement. La responsabilité des décisions particulières relatives aux soins incombe au clinicien qui prend en charge le patient recevant un traitement ciblé.



Le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) tient à exprimer sa vive reconnaissance envers son principal commanditaire, Pfizer Canada inc., ainsi que ses autres commanditaires, Novartis Pharma Canada inc., Boehringer Ingelheim Canada Ltée, Hoffmann-La Roche Ltée, Bayer Inc., Amgen Canada Inc. et Sanofi Canada, pour le soutien financier offert sous forme de contributions inconditionnelles à visée éducative qui a rendu possible la mise en œuvre de ce projet.

Nous tenons à remercier Bristol-Myers Squibb Canada d'avoir fourni des photographies.

Aperçu

Cliquez sur les onglets du signet situé à gauche de l'écran pour obtenir des renseignements sur le programme.

Remerciements

Formation continue

Structure du Guide de ressources

Introduction

Traitements ciblés

Liste des médicaments



Remerciements

Le Groupe d'étude en oncologie

Le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) est un organisme sans but lucratif en ligne dont l'objectif principal est de promouvoir la communication et la coopération entre les professionnels participant au diagnostic des différentes formes de cancer ainsi que des affections hématologiques qui y sont associées, aux examens connexes de même qu'à la recherche de traitements.

Le site Web www.geoq.com offre aux professionnels de la santé du Québec les renseignements les plus récents dans le domaine de l'oncologie.

Le comité scientifique et le comité de révision ayant créé le présent Guide de ressources désirent remercier le GEOQ d'avoir accepté de soutenir ce programme et d'avoir offert son expertise tout au long de la phase de conception et de mise au point.

Qui a créé le Guide de ressources?

Un comité formé de pharmaciens en oncologie ayant une forte expérience en pratique de la pharmacie en contextes hospitalier et communautaire, un comité de révision formé d'experts et le Groupe d'étude en oncologie du Québec ont collaboré à l'élaboration du Guide de ressources.

Le comité tient à souligner la contribution essentielle et l'engagement exceptionnel de Lucie Surprenant, BPharm, MSc, BCOP, dans le développement initial et continu d'ON Cible. Madame Surprenant a continué d'agir à titre de conseillère sur ce projet.

Comité de pharmaciens en oncologie

- Marie-Pascale Guay, B. Pharm, M. Sc., BCOP, coordonnatrice des services pharmaceutiques en oncologie, Hôpital général juif – Sir Mortimer B. Davis, Montréal, Québec. (présidente du comité).
- Suzanne Frenette, B. Pharm., D.P.H., BCOP, coordonnatrice des services pharmaceutiques en oncologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec.
- Nathalie Letarte, BPharm, MSc, DESG, BCOP, Professeure agrégée de clinique, Université de Montréal et pharmacienne en oncologie, CHUM; cotitulaire de la chaire pharmaceutique Famille Sabourin en santé des femmes, Montréal, Québec

Comité expert de révision

- Annick Dufour, B. Pharm. M. Sc., pharmacienne régionale pour le Réseau Cancer Montérégie et pharmacienne en oncologie à l'Hôpital Charles-Lemoyne, Longueuil (Greenfield Park), Québec.
- Jean-Philippe Adam, BPharm, MSc, BCPS, Pharmacien en Oncologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal, QC

Comité de révision pour l'apprentissage

- Christine Noël, BPharm, MSc, BCOP, Clinicienne associée, Faculté de Pharmacie, Université Laval, Pharmacienne en Oncologie, CSSS Sept-Iles, Sept-Iles, QC
- Christine Hamel, BPharm, MSc, Pharmacienne, CSSS La Pommerais, Cowansville, QC

Équipe de projet

- Minda Miloff, chef de projet
- Heather Pengelley, services de rédaction et d'édition
- Anne Delson, graphisme
- Amanda Jekums, conception de la production

Formation continue

Objectifs

Le présent Guide de ressources a pour but d'aider les pharmaciens communautaires à évaluer et à prendre en charge avec assurance les effets indésirables fréquents des traitements anticancéreux ciblés.

Au terme de ce programme, vous serez en mesure :

- de nommer les principales cibles moléculaires des médicaments utilisés en contexte clinique et au stade de mise au point pour le traitement du cancer;
- d'énumérer les effets indésirables fréquents des traitements ciblés en fonction de leur cible ainsi que ceux de chacun des médicaments;
- de mettre en pratique les stratégies préventives les plus appropriées pour atténuer le plus possible les effets indésirables fréquents;
- d'informer vos patients au sujet des effets indésirables pouvant survenir fréquemment;
- d'évaluer les symptômes et de mettre en œuvre les stratégies de prise en charge les plus appropriées afin de réduire au minimum les répercussions des effets indésirables fréquents sur la qualité de vie du patient;
- de favoriser l'observance thérapeutique des patients et, du coup, de contribuer à améliorer la réponse et les résultats thérapeutiques;
- de diriger adéquatement les patients vers les oncologues ou d'autres professionnels de la santé, si nécessaire.

Octroi d'unités de formation continue (UFC)

Le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie (CCEPP) a accordé 17,5 UFC au programme. Pour obtenir les unités, vous devez faire l'examen final et remplir l'évaluation du programme. Si vous terminez avec succès le programme, vous recevrez votre certificat de participation par courriel. L'octroi d'unités de formation continue est reconnu par le CCEPP (#1046-2015-1363-I-P ONTARGET) jusqu'au 14 avril 2016.

Fin du programme

Le programme prend fin le 14 avril 2016. Il ne sera plus possible d'obtenir d'unités de formation continue après cette date.

Examen final et évaluation du programme

Pour avoir droit à des unités de formation continue, vous devez obtenir une note d'au moins 70 % à l'examen final et remplir l'évaluation du programme. Veuillez noter que vous ne pouvez faire l'examen final qu'à **deux reprises**. L'examen final comprend 70 questions à choix multiples, et sa réalisation demande environ 70 minutes.

Les participants qui compléteront avec succès le quiz de la version 2015 d'OnCible recevront 17,5 unités de formation continue. Les participants qui ont complété avec succès le quiz de la version **2012** d'OnCible **ne sont pas éligibles** à recevoir les crédits de la version 2015. Les participants qui ont complété avec succès le quiz de la version **2009** d'OnCible **sont éligibles** à recevoir les crédits de la version 2015.

Instructions pour l'examen final et l'évaluation

Après avoir suivi le programme dans son ensemble, vous aurez accès à l'examen et à l'évaluation en cliquant sur le signet **Examen final et évaluation**. Tous deux se trouvent à la fin du programme. Vous devez répondre aux questions de l'examen et de l'évaluation.

Si vous répondez avec succès à l'examen final, vous recevrez votre certificat de participation par courriel.

Remarque : Il arrive que les courriers électroniques soient considérés comme des pourriels par les filtres de courrier indésirable. Si vous n'avez pas reçu votre certificat de participation dans les 48 heures suivant la transmission de l'examen et de l'évaluation du programme, veuillez communiquer avec : bernard.lesperance@umontreal.ca, 514-338-2150.

Approbations

Le programme a été approuvé par le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) 2014 et l'Association canadienne de pharmacie en oncologie (ACPhO) 2015.

Divulgence des conflits d'intérêts possibles

La mise en œuvre de ce programme de formation a été rendue possible grâce à une contribution inconditionnelle à visée éducative des sociétés pharmaceutiques suivantes : Pfizer Canada Inc., Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Boehringer Ingelheim Canada Ltd, Hoffmann-La Roche Limited, Bayer Inc., Amgen Canada Inc., and Sanofi Canada. Le financement offert par l'industrie pharmaceutique couvre les honoraires versés aux pharmaciens en oncologie du comité scientifique indépendant et aux réviseurs en contrepartie de leur expertise dans le domaine et du temps consacré à l'élaboration du programme.

Organization of Resource Guide

Plan

Le Guide de ressources est composé de 15 chapitres portant chacun sur les traitements utilisés pour inhiber une cible moléculaire précise chez les patients atteints de cancer. Dans chacun des chapitres, les sujets suivants sont abordés :

- Aperçu d'une cible moléculaire et des traitements possibles
- Mode d'administration de chacun des agents de la classe thérapeutique
- Mode d'action
- Pharmacocinétique de base
- Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents
- Références

On trouve un aperçu du programme ON Cible dans les onglets suivants, situés au début du document :

- Remerciements
- Formation continue
- Structure du Guide de ressources
- Introduction
- Traitements ciblés

Chapitres

Pour obtenir de l'information sur le chapitre, cliquez sur l'onglet approprié dans le signet.

1. **Inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK:**
Ceritinib (Zykadia™), Crizotinib (Xalkori™)
2. **Anticorps monoclonaux anti-CD :**
Alemtuzumab (MabCampath®), Obinutuzumab (Gazyva™), Ofatumumab (Arzerra™), Rituximab (Rituxan®)
3. **Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl :**
Bosutinib (Bosulif™), Dasatinib (Sprycel®), Imatinib (Gleevec®), Nilotinib (Tasigna®)
4. **Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF :**
Dabrafenib (Tafinlar™), Vemurafenib (Zelboraf™)
5. **Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton:**
Ibrutinib (Imbruvica™)
6. **Inhibiteurs du CTLA-4 :**
Ipilimumab (Yervoy™)
7. **Inhibiteurs de l'EGFr :**
Afatinib (Giotrif®), Cetuximab (Erbix®), Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®), Panitumumab (Vectibix®)
8. **Inhibiteurs de la voie de signalization Hedgehog:**
Vismodegib (Erivedge®)
9. **Inhibiteurs du récepteur HER2 :**
Lapatinib (Tykerb®), Pertuzumab (Perjeta™), Trastuzumab (Herceptin®)
10. **Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2 :**
Trametinib (Mekinist™)
11. **Inhibiteurs de la mTOR :**
Everolimus (Afinitor®), Temsirolimus (Torisel®)
12. **Inhibiteurs multicybles de l'activité tyrosine kinase:**
Imatinib (Gleevec®), Pazopanib (Votrient®), Regorafenib (Stivarga®), Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®), Vandetanib (Caprelsa®)
13. **Inhibiteurs du récepteur PD-1:**
Pembrolizumab (Keytruda®)
14. **Inhibiteurs du ligand du RANK:**
Denosumab (Xgeva®)
15. **Inhibiteurs du VEGF :**
Aflibercept (Zaltrap™), Axitinib (Inlyta®), Bevacizumab (Avastin®)

De plus, le programme contient une galerie de photographies représentant certains effets indésirables, ainsi qu'un examen final et une évaluation.

Examen final et évaluation du programme

Pour avoir droit à des unités de formation continue, vous devez faire l'[examen final et remplir l'évaluation](#) du programme pour obtenir les unités de formation continue. Pour de plus amples renseignements, consultez la section Formation continue.

Introduction au guide ON Cible

Auditoire cible et objectif

Le programme ON Cible a d'abord et avant tout été créé pour les **pharmaciens communautaires**, mais il peut également être utile aux pharmaciens travaillant en milieu hospitalier. Il peut les aider à :

- savoir quelles sont les façons appropriées de prévenir et de prendre en charge les effets indésirables fréquemment associés aux traitements anticancéreux ciblés;
- connaître les principales molécules inhibées par les traitements ciblés qui sont utilisés en contexte clinique et celles qui pourraient être ciblées par des agents novateurs futurs;
- favoriser la poursuite du traitement et à améliorer la réponse et les résultats thérapeutiques.

Dès le début de l'élaboration du programme, le comité scientifique a pris un certain nombre de décisions importantes concernant le type de renseignements et la quantité de détails qui seraient les plus utiles et appropriés pour l'auditoire cible.

Ainsi, le programme ON Cible est axé sur la **prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquents des traitements ciblés**.

Le Guide de ressources ne contient pas de renseignements qui :

- ne sont pas pertinents à la pratique quotidienne du pharmacien communautaire, par exemple le réglage de la posologie;
- sont traités en détail dans la monographie des produits, par exemple la pharmacocinétique détaillée, les données cliniques et les définitions des fabricants des effets indésirables fréquents et très fréquents;
- divergent dans les monographies et la littérature médicale, par exemple la fréquence d'occurrence (%) des effets indésirables fréquents;
- sont mis à jour régulièrement et que les pharmaciens consultent habituellement dans des sites Web, par exemple les dernières déclarations d'interactions médicamenteuses;
- portent sur les réactions liées à la perfusion qui surviennent lors de l'administration des agents par voie intraveineuse, car elles se manifestent en contexte clinique ou hospitalier;
- établissent le degré de preuve des recommandations qui, pour la plupart, sont fondées sur des opinions d'experts ou établies par consensus d'un groupe d'experts.

Les tableaux d'effets indésirables fréquents listent les effets indésirables qui ont une fréquence de $\geq 10\%$.

Les effets indésirables sont listés en ordre alphabétiques et non selon la fréquence d'occurrence. La définition des effets indésirables « fréquents » et « très fréquents » est fondée sur les déclarations présentées dans les monographies de produit. Le pharmacien communautaire se doit de savoir que les fabricants peuvent définir ces termes différemment et qu'il faut consulter les monographies pour obtenir de plus amples renseignements.

Lignes directrices factuelles

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge des effets indésirables fréquents que les traitements ciblés peuvent provoquer chez les patients atteints de cancer. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de la littérature médicale, de l'opinion d'experts et des pratiques cliniques exemplaires en oncologie.

Remarque : Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des agents présentés, **veuillez consulter les monographies de produit**.

Les traitements ciblés

Que sont les traitements ciblés?

Un certain nombre de nouveaux traitements oncologiques ciblent des molécules spécifiques participant à l'apparition, à la croissance et à l'évolution du cancer dans les cellules humaines saines. Les cellules humaines reçoivent et transmettent de l'information essentielle provenant de leur milieu par des voies de signalisation biochimiques. Les récepteurs membranaires, qui sont situés à la surface de la cellule, reçoivent des signaux provenant du milieu extracellulaire et les transmettent à la cellule, ce qui active une chaîne de molécules de signalisation, qui sont aussi appelées seconds messagers, et qui forment des voies distinctes menant au noyau cellulaire. Les signaux émis influent sur :

- la croissance cellulaire;
- la différenciation cellulaire;
- la multiplication des cellules;
- la survie des cellules.

Une voie de signalisation est activée lorsqu'un ligand se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire. Le ligand peut être un facteur de croissance, une hormone, un anticorps ou une autre substance biochimique. Il active le récepteur et provoque la transduction du signal à l'intérieur de la cellule. Les molécules de signalisation transmettent ensuite les messages le long d'une chaîne ou d'une voie formée d'autres molécules de signalisation menant les messages jusqu'au noyau de la cellule.

Comment les traitements ciblés agissent-ils?

Les traitements ciblés utilisés en oncologie attaquent des molécules cibles faisant partie des voies de signalisation cellulaires. Les cibles les plus courantes sont les suivantes :

- des ligands qui se lient aux récepteurs membranaires et les activent;
- des récepteurs membranaires;
- des molécules de signalisation intracellulaire;
- des facteurs de transcription situés dans le noyau.

Les anticorps monoclonaux agissent généralement à l'extérieur de la cellule. Ils ciblent des ligands qui se lient aux récepteurs membranaires ou à la partie extracellulaire de ces récepteurs. Pour leur part, les médicaments à petites molécules agissent généralement à l'intérieur de la cellule. Ils ciblent la partie intracellulaire des récepteurs membranaires, des molécules de signalisation qui transmettent les messages à travers la cellule ou des facteurs de transcription se trouvant dans le noyau cellulaire.

Les molécules ciblées par les plus récents traitements biologiques jouent un rôle dans l'apparition et l'évolution du cancer. Bon nombre d'entre elles sont surabondantes, anormales ou présentent un dérèglement dans les cellules cancéreuses. En ciblant ces molécules, les traitements bloquent les mécanismes qui provoquent la formation des tumeurs et leur progression. Cependant, ils peuvent également avoir des effets sur des molécules ciblées des cellules saines, ce qui entraîne de nouveaux effets indésirables.

Tableaux des effets indésirables fréquents

Les tableaux des effets indésirables fréquents des traitements ciblés sont différents de ceux des agents chimiothérapeutiques classiques et des agents hormonaux. Toutefois, lorsqu'on tient compte du mode d'action particulier et de la cible moléculaire de l'agent utilisé, les effets indésirables fréquents sont souvent prévisibles.

La détection précoce des effets indésirables fréquents et leur prise en charge en temps opportun peuvent soulager certains d'entre eux et inciter le patient à demeurer fidèle à son traitement ciblé, ce qui, en retour, favorise la survie et la qualité de vie du patient.

Le présent programme de formation brosse le tableau des effets indésirables courants des traitements ciblés et décrit des stratégies visant leur prévention et leur prise en charge que les pharmaciens peuvent communiquer à leurs patients.

Stratégies de prévention et de prise en charge des effets indésirables fréquents

Le présent Guide de ressources est un outil pratique que les pharmaciens pourront utiliser dans leurs activités professionnelles quotidiennes. On y présente des stratégies de prévention et de prise en charge des effets indésirables fréquents associés aux traitements ciblés.

En raison du nombre croissant d'ordonnances de traitements ciblés administrés par voie orale, les **pharmaciens communautaires** se doivent de bien connaître les modes d'action et d'administration, la pharmacocinétique de base et les effets indésirables fréquents de ces médicaments anticancéreux.

Au cours des 10 dernières années, les traitements ciblés, dont les anticorps monoclonaux et les petites molécules inhibitrices, ont modifié de façon importante le traitement du cancer. Ces médicaments font dorénavant partie du traitement de nombreuses formes courantes de la maladie, dont les cancers du sein, colorectal, du poumon et du pancréas, ainsi que des lymphomes, de la leucémie, de l'adénocarcinome rénal et du mélanome. Le mode d'action et la toxicité des traitements ciblés sont différents de ceux de la chimiothérapie cytotoxique classique.

Bien que les traitements ciblés soient, de façon générale, mieux tolérés que la chimiothérapie classique, ils sont associés à de nouveaux effets indésirables tels que l'éruption acnéiforme provoquée par les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) ainsi que la réaction cutanée main-pied causée par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase.

Médicaments

Pour obtenir de l'information sur les effets indésirables fréquents d'un médicament donné, cliquez sur l'onglet approprié dans le signet.

Afatinib (Giotrif[®]) [EGFr]
Aflibercept (Zaltrap[™]) [VEGF]
Alemtuzumab (MabCampath[®]) [antigène CD]
Axitinib (Inlyta^{MD}) [VEGF]
Bevacizumab (Avastin[®]) [VEGF]
Bosutinib (BosulifMC) [Bcr-Abl]
Céritinib (Zykadia[™]) [ALK]
Cétuximab (Erbix[®]) [EGFr]
Crizotinib (Xalkori^{MD}) [ALK]
Dabrafénib (Tafinlar[™]) [BRAF]
Dasatinib (Sprycel[®]) [Bcr-Abl]
Denosumab (Xgeva[®]) [ligand du RANK]
Erlotinib (Tarceva[®]) [EGFr]
Évérolimus (Afinitor[®]) [mTOR]
Géfitinib (Iressa[®]) [EGFr]
Ibrutinib (Imbruvica[™]) [Btk]
Imatinib (Gleevec[®]) – LMC [Bcr-Abl]
Imatinib (Gleevec[®]) – TSGI [multiples tyrosine kinases]
Ipilimumab (Yervoy[™]) [CTLA-4]
Lapatinib (Tykerb[®]) [HER2]
Nilotinib (Tasigna[®]) [Bcr-Abl]
Obinutuzumab (Gazyva[™]) [antigène CD]
Ofatumumab (Arzerra[™]) [antigène CD]
Panitumumab (Vectibix[®]) [EGFr]
Pazopanib (Votrient[®]) [multiples tyrosine kinases]
Pembrolizumab (Keytruda[®]) [PD-1]
Pertuzumab (Perjeta[™]) [HER2]
Régorafenib (Stivarga[®]) [multiples tyrosine kinases]
Rituximab (Rituxan[®]) [multiples tyrosine kinases]
Sorafenib (Nexavar[®]) [multiples tyrosine kinases]
Sunitinib (Sutent^{MD}) [multiples tyrosine kinases]
Temsilolimus (Torisel^{MD}) [mTOR]
Tramétinib (Mekinist[™]) [MEK1/MEK2]
Trastuzumab (Herceptin[®]) [HER2]
Vandétanib (Caprelsa[®]) [multiples tyrosine kinases]
Vémurafénib (Zelboraf[®]) [BRAF]
Vismodegib (Erivedge[®]) [voie Hedgehog]



Inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK

Céritinib (Zykadia™)

Crizotinib (Xalkori^{MD})

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée des effets indésirables des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives^{1,2}.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK bloquent l'activité biologique du domaine tyrosine kinase des oncoprotéines de fusion codées par les gènes ALK mutants.



La tyrosine kinase ALK et le cancer

L'ALK (de l'anglais *anaplastic lymphoma kinase*) est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire. Les translocations touchant le gène *ALK* entraînent l'expression d'oncoprotéines de fusion qui jouent un rôle dans de nombreux cancers, notamment le lymphome anaplasique à grandes cellules, le lymphome non hodgkinien à cellules B, les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, le neuroblastome et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)¹⁻⁶.

Dans le CPNPC, le point de cassure du gène *EML4* se situe au 13^e intron, et son point de fusion avec le gène *ALK* se situe au 19^e intron de celui-ci. La fusion anormale de ces deux gènes produit le gène mutant *EML4-ALK*. Ce dernier code pour une oncoprotéine de fusion qui provoque une activité constante des tyrosine kinases ALK, perturbant la signalisation cellulaire et favorisant³⁻⁷ :

- la prolifération des cellules tumorales;
- la survie des cellules tumorales;
- la migration des cellules tumorales.

Mode d'administration

Céritinib

Le céritinib est administré 1 fois par jour, par voie orale. Il doit être pris à jeun (plus de 2 heures avant ou après un repas), car la prise concomitante d'un repas riche en matières grasses est susceptible d'accroître l'exposition à ce médicament².

Crizotinib

Le crizotinib est administré par voie orale 2 fois par jour, avec ou sans nourriture. Les capsules de crizotinib doivent être avalées entières, avec de l'eau. Elles ne doivent pas être écrasées, dissoutes ni ouvertes¹.

Dans un cas comme dans l'autre, une modification de la dose ou une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité^{1,2}.

Comment prendre les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK

- Éviter le pamplemousse, la carambole, le pomelo, la grenade, les oranges de Séville (oranges amères) et les autres aliments qui inhibent le CYP3A^{1,2}.
- Éviter le millepertuis et les autres inducteurs puissants de le CYP3A¹.

Mode d'action

Dans les cancers causés par une mutation EML4-ALK, les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK (le crizotinib et le céritinib) empêchent l'activation constitutive (fait d'être constamment activée) de l'oncoprotéine de fusion EML4-ALK – qui déclenche la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses^{1,3,7}. Le céritinib inhibe l'activation constitutive de cette oncoprotéine même en cas de résistance au crizotinib².

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK^{3,18} :

- rétablissent la signalisation cellulaire normale;
- empêchent la croissance et la prolifération des tumeurs.

Céritinib

Le céritinib est une petite molécule qui inhibe l'activation du récepteur tyrosine kinase ALK. Il se lie au site de fixation de l'adénosine triphosphate (ATP) sur les enzymes ALK ainsi que sur la portion ALK des oncoprotéines de fusion EML4-ALK et NPM-ALK. En se liant à ce site, il inhibe l'autophosphorylation de l'ALK, la phosphorylation de STAT3, une protéine de signalisation située en aval, médiée par l'ALK et la prolifération des cellules cancéreuses dépendante de l'ALK².

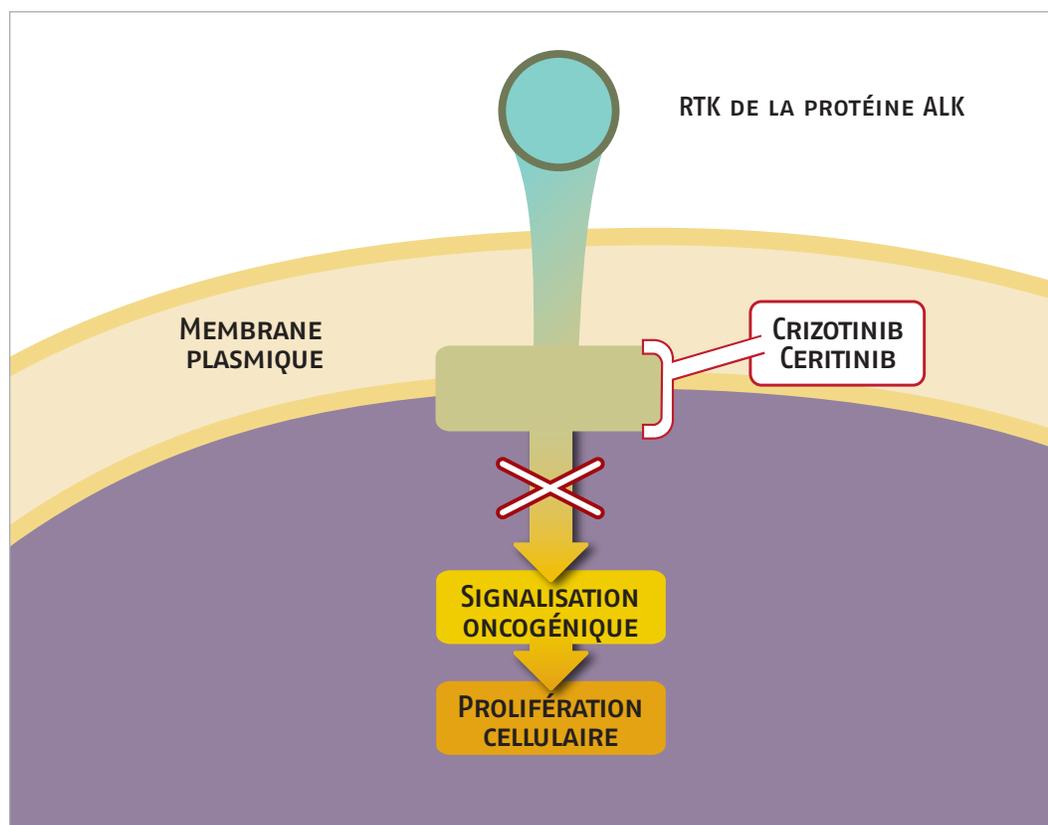
Le céritinib inhibe également l'activation du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1 de l'anglais *insulin-like growth factor 1*), du récepteur de l'insuline et du proto-oncogène *ROS1*².

Des essais précliniques ont montré que le céritinib est 20 fois plus puissant que le crizotinib et qu'il exerce une activité marquée sur les tumeurs ALK-positives qui sont sensibles au crizotinib et celles qui sont résistantes à ce dernier⁸.

Crizotinib

Le crizotinib est une petite molécule qui inhibe l'activation des récepteurs tyrosine kinase c-Met et ALK. Il est aussi un inhibiteur du récepteur tyrosine kinase du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR), du *ROS* (*ROS1*, *c-ros*) et du récepteur d'origine nantais (RON)¹. Il se lie au site de fixation de l'adénosine triphosphate (ATP) sur les enzymes ALK ainsi que sur la portion ALK des gènes EML4-ALK, NPM-ALK et d'autres oncoprotéines de fusion ALK. En se fixant à ce site, il bloque l'activation de ces enzymes et de ces oncoprotéines de fusion par l'ATP. Autrement dit, il empêche l'ATP de les stimuler^{1,3,7}.

Le crizotinib inhibe également l'activation du HGFR et du RON^{1,3,7}.



Pharmacocinétique de base

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK sont principalement biotransformés dans le foie par les voies faisant intervenir les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de le CYP3A sont susceptibles d'accroître leur concentration plasmatique, alors que les inducteurs puissants de cette isoenzyme sont susceptibles de la réduire^{1,2}. Les patients qui doivent absolument prendre un inhibiteur puissant de le CYP3A sont exposés à un risque accru d'effets indésirables lors d'un traitement par le crizotinib, et, si on leur prescrit du céritinib, il faut réduire la dose de ce dernier d'un tiers (en l'arrondissant au multiple de 150 mg le plus proche de la dose cible)².

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Le tableau qui suit répertorie les effets indésirables courants (fréquence globale d'au moins 10 %) du crizotinib et du céritinib. Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK sont des effets gastro-intestinaux légers (diarrhée, nausées, vomissements et douleur abdominale)^{1,2}.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Ceritinib²

Infections

- Infection des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Éruptions cutanées

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- **Dysgueusie (altération du goût)**
- Étourdissements
- Neuropathie

Troubles généraux

- Fatigue
- **Rétention liquidienne**

Troubles hépatobiliaires

- **Élévation des taux de transaminases**

Troubles oculaires

- **Troubles de la vision**

Troubles sanguins et lymphatiques

- Neutropénie

Crizotinib¹

Anomalies des résultats d'analyse

- Baisse de l'hémoglobinémie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- **Éruptions cutanées**

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- Troubles de l'œsophage
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- **Hyperglycémie**
- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- Neuropathie

Troubles généraux

- Fatigue

Troubles hépatobiliaires

- **Élévation des taux de transaminases**

Troubles oculaires

- **Troubles de la vision**

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Bradycardie et allongement de l'intervalle QT**
- **Pneumonite**

Quand adresser un patient traité par le céritinib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave² :

- Symptômes d'hyperglycémie ou d'aggravation d'un diabète (mictions fréquentes, étourdissements, fatigue, confusion)

Quand interrompre le traitement par le céritinib

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste² :

- battements cardiaques lents ou irréguliers (bradycardie, allongement de l'intervalle QT);
- essoufflement, toux, difficulté à respirer, congestion (pneumonite).
- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le quadrant supérieur droit).

Quand adresser un patient traité par le crizotinib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants persiste ou s'aggrave¹ :

- modifications de la vision (corps flottants, vision double, vision floue, photosensibilité, perception de lumières, d'étincelles et de couleurs).

Quand interrompre le traitement par le crizotinib

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹ :

- augmentation du nombre de corps flottants dans le vitré (trou rétinien ou décollement de la rétine possible);
- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le quadrant supérieur droit);
- battements cardiaques lents ou irréguliers (bradycardie, allongement de l'intervalle QT);
- essoufflement, toux, difficulté à respirer, congestion (pneumonite).

◀ Bradycardie et allongement de l'intervalle QT

On observe une bradycardie légère ou modérée, qui est fonction de la dose, chez certains patients traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK. Certains patients sous céritinib accusent une bradycardie (sinusale) grave. En cas d'apparition d'un allongement modéré ou grave de l'intervalle QTc (à tel point que ce dernier est de 500 ms ou plus) chez un patient qui suit un traitement par le crizotinib ou le céritinib, il est possible de réduire la dose utilisée ou il peut être nécessaire de mettre fin au traitement^{1,2,4}. Il faut informer les patients des symptômes de bradycardie (étourdissements, syncope, hypotension), en particulier, s'ils reçoivent en concomitance des médicaments qui peuvent ralentir la fréquence cardiaque, comme les bêtabloquants. Il faut arrêter le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK dès lors que la fréquence cardiaque est inférieure à 60 battements par minute.

◀ Diarrhée

La diarrhée est l'un des effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK. Elle survient chez presque la moitié des patients (49 %) traités par le crizotinib et chez 86 % des patients qui reçoivent du céritinib^{1,2}. Elle est généralement d'intensité légère et, en moyenne, moins grave que la diarrhée provoquée par les inhibiteurs de l'EGFR⁴. Rares sont les patients sous crizotinib qui sont aux prises avec une diarrhée grave; en revanche, la fréquence de cet effet indésirable grave atteint 6 % chez les patients traités par le céritinib^{2,9}. Les déséquilibres électrolytiques liés à la diarrhée peuvent accroître le risque d'effets toxiques cardiaques (torsades de pointes)¹⁰.

Prise en charge Traitement en vente libre ¹¹⁻¹³	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du loperamide (p. ex., Imodium®) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 à 4 heures jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.
Remplacement des liquides perdus ¹¹⁻¹³	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹²	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.

Recommandez aux patients :

- de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;
- d'éviter les plats épicés, gras ou frits;
- de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;
- d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;
- d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK. Les antidiarrhéiques permettent généralement de soulager cet effet indésirable qui est fonction de la dose¹¹⁻¹³. Il est essentiel d'évaluer et de prendre en charge au plus vite tout épisode de diarrhée provoqué par un traitement ciblé afin d'en prévenir l'aggravation et d'éviter l'hospitalisation, une réduction de la dose ou une interruption du traitement⁹.

Il peut être nécessaire d'administrer un agent de deuxième intention en présence d'une diarrhée légère ou modérée qui persiste depuis 48 heures malgré la modification de l'alimentation et la prise de l'opéramide. Recommandez aux patients de consulter un médecin sans tarder le cas échéant¹⁵.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{12,13,16} :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
- du sang dans les selles;
- une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
- de la fièvre;
- une léthargie ou une altération de l'état mental;
- des nausées et des vomissements;
- des signes d'infection;
- des crampes gastriques.

◀ Dysgueusie (altération du goût)

Les modifications du goût qui sont observées chez les patients traités par le crizotinib diffèrent de celles signalées avec d'autres médicaments, comme la perte du goût et le goût métallique. Avec le crizotinib, on observe plutôt une hypersensibilité aux goûts sucrés ou aigres et une inhibition des goûts épicés⁴.

◀ Élévation des taux de transaminases

La prise en charge des élévations des taux d'enzymes hépatiques associées au traitement par le crizotinib ou le céritinib peut nécessiter un repos thérapeutique ou une modification de la posologie^{1,2}. Chez les patients sous crizotinib, on observe des élévations légères ou modérées des taux d'enzymes hépatiques (telles que ces taux sont 5 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale), qui deviennent graves dans 5 à 6 % des cas. En général, cet effet indésirable se manifeste après le 2^e cycle et il cède à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, on constate chez un tiers des patients qui sont traités par le céritinib une élévation grave du taux d'alanine aminotransférase (ALAT; telle que ce taux est 5 fois supérieur à la limite supérieure de la normale)². Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, puis de le reprendre à une plus faible dose, voire d'y mettre fin définitivement, en vue d'abaisser les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine².

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées (rash, éruption maculopapuleuse, dermatite acnéiforme) sont des effets indésirables fréquemment observés lors du traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK. Elles se produisent chez environ 16 % des patients^{1,2}. Les réactions cutanées provoquées par les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK ne ressemblent pas à celles qui sont induites par les inhibiteurs de l'EGFr.

Prise en charge

- Hydrater la peau de 2 à 3 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno®, ou une crème épaisse et émolliente sans alcool, telle que la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®¹⁵.
- Utiliser des savons et des nettoyeurs doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que la peau ne s'assèche.
- Avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant.
- On peut appliquer un émollient ou un corticostéroïde topique à faible dose (crème d'hydrocortisone à 1 %) sur la peau sèche 2 ou 3 fois par jour.
- On peut appliquer un antibiotique topique sur les éruptions papulopustuleuses.
- En cas d'éruption cutanée associée à un prurit ou à une sensibilité modérés, utiliser une crème de triamcinolone à 0,1 % ou d'hydrocortisone à 2,5 %¹⁰.

Points clés : les éruptions cutanées

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK. Elles sont habituellement légères^{1,2}. Le dépistage précoce des symptômes et la mise en route rapide d'un traitement symptomatique sont les pierres angulaires de la prise en charge des éruptions cutanées. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des éruptions d'intensité légère ou modérée^{1,2,15}.

Pour réduire l'apparition des éruptions cutanées, on recommande l'instauration d'un traitement préventif par voie topique^{10,15}. Les patients doivent éviter de s'exposer indument au soleil et utiliser une crème solaire à large spectre qui contient du dioxyde de titane ou de l'oxyde de zinc et dont le FPS est de 30 ou plus^{10,15}.

◀ Hyperglycémie

Treize pour cent (13 %) des patients qui prennent du céritinib accusent une hyperglycémie modérée ou grave. Le risque d'hyperglycémie grave est 6 fois plus élevé chez les patients qui sont atteints de diabète ou qui ont une intolérance au glucose, et il est 2 fois plus élevé chez les patients qui suivent une corticothérapie que chez les autres.²

Surveillance	Recommandez aux patients, particulièrement à ceux présentant un risque de diabète, de surveiller l'apparition des symptômes suivants et de les signaler à leur médecin, le cas échéant : <ul style="list-style-type: none">• mictions fréquentes;• soif;• fatigue.	
Prise en charge	Incitez les patients à surveiller leur glycémie durant le traitement. Si disponible, adressez les patients à un éducateur agréé en diabète travaillant en milieu communautaire ou sinon, au centre de traitement du cancer. Donnez des conseils aux patients sur la modification de leur alimentation.	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Médicament antidiabétique administré par voie orale et/ou insuline

Points clés : l'hyperglycémie

Recommandez aux patients de demeurer à l'affût des signes et des symptômes d'hyperglycémie et de consulter un membre de leur équipe soignante si de tels signes ou symptômes venaient à se manifester.

Une surveillance étroite de la glycémie ainsi qu'une intervention précoce en présence d'hyperglycémie sont recommandées. Une optimisation du traitement anti-hyperglycémiant des patients diabétiques peut s'avérer nécessaire. Lorsque l'interruption du traitement par le céritinib ou une réduction de la dose administrée ne suffisent pas à eux seuls pour corriger l'hyperglycémie, il est recommandé de mettre fin à l'administration de cet agent².

◀ Pneumonite

Dans de rares cas, le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK peut être lié à une pneumonite potentiellement mortelle, qui survient habituellement au cours des 2 premiers mois^{1,2}. Il est important de faire évaluer au plus vite certains signes et symptômes (dyspnée, toux et fatigue) par un médecin, afin que ce dernier puisse écarter la possibilité de tout autre diagnostic (évolution du cancer, pneumonie). On peut prescrire au patient une corticothérapie par voie orale¹⁷. L'établissement d'un diagnostic de pneumonite liée au traitement par le crizotinib commande l'arrêt définitif de ce dernier et la mise en route du traitement standard de la pneumopathie interstitielle¹.

◀ Rétention liquidienne

La rétention liquidienne (œdème) survient fréquemment pendant le traitement par le crizotinib. Elle est présente chez au moins 38 % des patients¹. En général, la rétention liquidienne est périphérique; cela dit, on a fait état de cas de rétention liquidienne périorbitaire ou faciale.

Prevention	<p>Conseillez aux patients¹⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none">• de limiter leur consommation de sel;• de se peser deux fois par semaine. <p>S'ils présentent une enflure des paupières ou du contour des yeux, les patients doivent¹⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none">• dormir avec la tête surélevée.
Prise en charge	<p>Traitement en vente libre</p> <p>Légère rétention liquidienne périorbitaire</p> <ul style="list-style-type: none">• Pour prendre en charge l'enflure autour des yeux, le patient peut dormir avec la tête surélevée ou utiliser un agent qui raffermi la peau, p. ex., la crème Préparation HMD contenant de la phényléphrine ou de la lanoline (éviter que le produit entre en contact avec les yeux)¹⁴.
	<p>Traitement d'ordonnance</p> <p>Légère rétention liquidienne périphérique</p> <ul style="list-style-type: none">• Onguent topique pour les yeux contenant 0,25 % de phényléphrine¹⁹• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %) ¹⁹ <p>Rétention liquidienne modérée</p> <ul style="list-style-type: none">• Faible dose d'un diurétique de l'anse, p. ex., furosémide; il peut être nécessaire de prendre des suppléments de potassium ou de magnésium¹⁴• Surveillance étroite des électrolytes¹⁴

Points clés : la rétention liquidienne

Les patients sous crizotinib peuvent présenter une enflure généralisée ou localisée causée par la rétention liquidienne (œdème)¹. La rétention liquidienne périphérique est habituellement d'intensité légère ou modérée. Sa survenue est fonction de la dose. Elle est généralement associée à une enflure des chevilles, des pieds et des mollets¹.

◀ Troubles de la vision

Environ 62 % des patients traités par le crizotinib et une proportion beaucoup plus faible de patients traités par le céritinib (9 %) présentent des troubles de la vision. Ces troubles sont généralement décrits comme des « traînées lumineuses » qui suivent les objets lorsque le patient ou lesdits objets sont en mouvement, en particulier lorsque les conditions lumineuses changent (passage d'une lumière faible à une lumière forte). Ils apparaissent souvent au cours des deux premières semaines suivant le début du traitement et sont habituellement temporaires; en fait, ils s'atténuent au fil du temps. Parmi les troubles de la vision observés, mentionnons entre autres la diplopie, la photosensibilité, la présence de corps flottants, les troubles de l'accommodation, la presbytie et une baisse de l'acuité visuelle. Recommandez aux patients qui ont des troubles de la vision de consulter leur médecin^{1,2}. Il se peut que ces troubles ne nécessitent pas de traitement; cela dit, le médecin voudra peut-être exclure la possibilité d'une neurotoxicité ou d'une atteinte sous-jacente du système nerveux central liée au CPNPC^{14,17}.

Troubles oculaires

Les patients qui présentent un trouble de la vision doivent être vigilants lorsqu'ils conduisent ou qu'ils opèrent de la machinerie.

En présence d'une quantité importante de corps flottants dans le vitré ou d'une augmentation de leur nombre chez un patient traité par le crizotinib, il faut redouter l'apparition d'un trou rétinien ou d'un décollement de la rétine.

Références

1. Xalkori™ product monograph. Pfizer Canada Inc. May 22, 2014.
2. Zykadia™ product monograph (USA). Novartis Pharmaceuticals Co., April 2014.
3. Bang Y-J. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:279-291.
4. Ou S-HI, Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Design, Development & Therapy* 2011;5:471-485.
5. Gerber DE, Minna JD. ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time. *Cancer Cell* 2010;18:548-551.
6. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge R, Shaw AT, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2012;363:1693-1703.
7. Kalemkerian GP. Best of lung cancer 2010: clinical research. ASCO 2011 Educational Book. Accessed online at: www.asco.org
8. Vijayvergia N, Mehra R. Clinical challenges in targeting anaplastic lymphoma kinase in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:437-446.
9. Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, Molino L, et al. Targeted therapy-induced diarrhea. *Clinical Reviews Oncol/Hematol* 2014;90:165-179.
10. Dy GK, Adjel AA. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA: A cancer journal for clinicians*. July/Aug 2013; 63(4):249-279.
11. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
12. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
13. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
14. Quintás-Cardema A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical Prise en charge of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
15. Lemech C, Arkenau H-T. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the Prise en charge of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:53-66.
16. Wadler S. Diagnosis and Prise en charge of cancer-treatment-induced diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4:382-383.
17. Cappuzzo F, Moro-Sibilot D, Gautschi O, Boleti E, Felip E, Groen HJ, Germonpré P, Meldgaard P, Arriola E, Steele N, Fox J, Schnell P, Engelsberg A, Wolf J. Prise en charge of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: An expert consensus. *Lung Cancer*. 2015 Feb;87(2):89-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.010. Epub 2014 Dec 18.
18. Cooper MR, Chim H, Chan H, Durand C. Ceritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for non-small-cell lung cancer. *Ann Pharmacotherapy* 2015;49(1):107-112.
19. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2004;9:271-281.

Anticorps monoclonaux anti-CD

Alemtuzumab (MabCampath®)

Obinutuzumab (Gazyva™)

Ofatumumab (Arzerra™)

Rituximab (Rituxan®)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés à certains anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des AcM anti-CD susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives¹⁻⁴. Les réactions liées à la perfusion, qui se produisent parfois à l'administration de médicaments par voie intraveineuse, surviennent généralement en contexte clinique ou hospitalier; elles ne seront donc pas abordées.

Quatre médicaments sont couramment utilisés pour inhiber les effets de certains anticorps anti-CD. Il s'agit du rituximab, de l'alemtuzumab, de l'ofatumumab et de l'obinutuzumab, des agents intraveineux qui ont des cibles moléculaires différentes¹⁻⁴.



Les antigènes CD et le cancer

Pour survivre, les cellules cancéreuses se dérobent à la mort cellulaire programmée, dite apoptose, en neutralisant les protéines qui prennent en charge ce processus naturel⁵. Cependant, la mort des cellules cancéreuses peut être induite de plusieurs façons : les anticorps monoclonaux par exemple ciblent ces cellules afin qu'elles soient détruites par le système immunitaire^{1,6}.

Les AcM anti-CD utilisent la même stratégie que les anticorps naturels pour lutter contre le cancer. Ils ciblent des protéines précises, les antigènes, présentes à la surface des cellules cancéreuses. Ils s'y fixent, marquant ainsi les cellules à détruire. Le système immunitaire peut alors reconnaître ces cellules et les éliminer⁶.

Deux de ces antigènes sont les molécules CD-20, qui se trouvent à la surface des lymphocytes B sains et malins⁷, et CD-52, qui sont présentes à la surface des lymphocytes T et B. L'antigène CD-52 est également exprimé à la surface d'autres cellules : les monocytes, les macrophages, les lymphocytes NK (*Natural Killer*) et les granulocytes⁶⁻⁹.

Étant donné que les AcM se fixent à toutes les cellules portant un antigène précis, ils peuvent détruire les cellules cancéreuses comme les cellules saines. La réduction du nombre de cellules saines peut provoquer certains effets indésirables⁶⁻⁹.

Mode d'administration

Les quatre AcM anti-CD dont il est question dans le présent chapitre doivent être administrés par perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique.

Comme ils sont associés à des réactions d'hypersensibilité et à une toxicité liée à la perfusion intraveineuse, la vitesse de cette dernière est accrue graduellement, et les patients doivent être surveillés étroitement durant l'administration¹⁻⁴.

Pour prévenir une chute de la tension artérielle durant la perfusion de rituximab, on demande généralement aux patients de ne pas prendre leur traitement antihypertenseur dans les 12 heures précédant la perfusion et de le reprendre une fois le traitement terminé⁴.

Mode d'action

Les AcM anti-CD participent à la destruction des cellules cancéreuses en signalant ces dernières aux cellules immunitaires et, indirectement, en activant les facteurs du complément^{1-4,5,9}.

Alemtuzumab

L'alemtuzumab cible l'antigène CD-52 qui est exprimé à la surface des lymphocytes B et T, des monocytes, des macrophages, des lymphocytes NK et des granulocytes. Il détruit les cellules cancéreuses en^{1,5-9} :

- envoyant un signal de substitution aux cellules qui déclenche l'apoptose;
- ciblant les cellules qui doivent être détruites par le système immunitaire;
- activant les facteurs du complément pour qu'ils suppriment ces cellules.

MabCampath[®] et Lemtrada[™]

Au Canada, l'alemtuzumab est commercialisé sous deux noms de marque : MabCampath et Lemtrada. MabCampath est utilisé pour le traitement du cancer, alors que Lemtrada est destiné au traitement de la sclérose en plaques^{1,11}. Les renseignements fournis dans le présent chapitre portent sur MabCampath.

Obinutuzumab

L'obinutuzumab est un AcM humanisé recombinant anti-CD20 de type II (isotype IgG1) modifié par glyco-ingénierie. La glycosylation de son fragment Fc lui confère une plus forte affinité pour certains récepteurs présents à la surface des cellules effectrices du système immunitaire (telles que les lymphocytes NK, les monocytes et les macrophages) que les anticorps qui n'ont pas été modifiés par glyco-ingénierie. L'obinutuzumab cible l'antigène CD-20 qui est exprimé à la surface des précurseurs des lymphocytes B et des lymphocytes B matures^{2,14}. Il induit la mort des cellules cancéreuses en² :

- activant les cellules effectrices du système immunitaire, ce qui déclenche une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et une phagocytose dépendante des anticorps;
- activant directement les voies de signalisation intracellulaires de l'apoptose;
- en activant le système du complément.

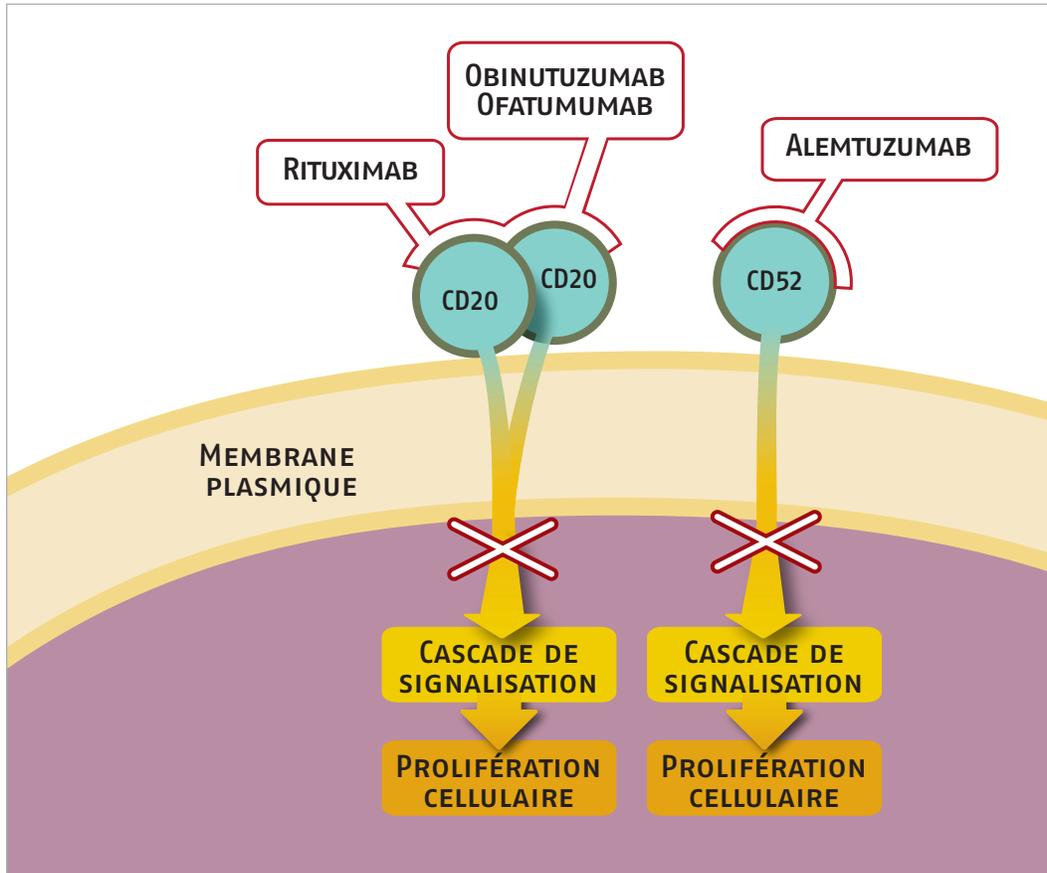
Ofatumumab

L'ofatumumab est un AcM (IgG1κ) entièrement humain, qui cible un autre épitope situé sur les boucles extracellulaires de l'antigène CD-20 (protéine exprimée à la surface des lymphocytes B) que celui qui est ciblé par le rituximab^{3,15}. Il induit la lyse des cellules cancéreuses en³ :

- recrutant les facteurs du complément et en activant l'une des voies du complément (cytotoxicité dépendante du complément);
- les marquant pour qu'elles soient détruites par les cellules immunitaires (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps).

Rituximab

Le rituximab est un AcM chimérique murin/humain (IgG humaine). Il cible l'antigène CD-20, une protéine présente à la surface des cellules leucémiques et lymphomateuses (lymphocytes B). Il se fixe à tout antigène CD-20 qu'il trouve, que celui-ci soit présent sur une cellule bénigne ou maligne, marquant la cellule pour qu'elle soit détruite. Le système immunitaire élimine ensuite cette dernière de la même façon qu'il supprimerait une bactérie ou un virus. Quelques mois plus tard, l'organisme produira naturellement de nouveaux lymphocytes B sains⁴⁹.



Pharmacocinétique de base

Aucune étude pertinente n'a été menée pour évaluer les interactions médicamenteuses de ces quatre médicaments¹⁻⁴.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

La fréquence des effets indésirables varie d'un médicament à l'autre. Par exemple, les éruptions cutanées surviennent chez 12 % des patients traités par l'alemtuzumab, 15 % de ceux qui reçoivent du rituximab et 13 % de ceux qui prennent de l'ofatumumab. On n'a pas signalé de cas d'éruptions cutanées associés à l'obinutuzumab^{2,3}.

Les AcM anti-CD sont souvent associés à d'autres antinéoplasiques (c'est le cas par exemple de l'obinutuzumab qui est associé au chlorambucil). Ces traitements d'association peuvent provoquer des effets indésirables qui ne sont pas liés à l'AcM anti-CD, mais à l'un des agents qui lui sont associés.

Le tableau suivant résume les effets indésirables courants des AcM anti-CD qui sont survenus à une fréquence globale d'au moins 10 %, ou dont la fréquence était supérieure à 10 % dans le groupe ayant reçu l'un de ces agents en traitement d'association, comparativement au groupe témoin¹⁻⁴.

Effets indésirables fréquents des anticorps monoclonaux anti-CD

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Alemtuzumab¹

Infections

- Infection à cytomégalovirus
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Virémie à cytomégalovirus

Troubles cardiovasculaires

- Dysrythmie
- Hypotension

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Éruptions cutanées
- Urticaire

Troubles digestifs

- Nausées

Troubles généraux

- Fatigue
- Fièvre
- Frissons

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles sanguins et lymphatiques

- Leucopénie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Obinutuzumab²

Anomalies des résultats d'analyse

- Hausse de la créatinémie
- Hyperkaliémie
- Hyponatrémie
- Taux d'enzymes hépatiques anormaux

Troubles digestifs

- Diarrhée
- Nausées

Troubles généraux

- Fièvre
- **Réactions liées à la perfusion**

Troubles respiratoires

- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Ofatumumab³

Infections

- Bronchite
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Pneumonie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Dorsalgie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Éruptions cutanées

Troubles digestifs

- Diarrhée
- Nausées

Troubles généraux

- Fatigue
- Fièvre
- Frissons
- Œdème périphérique
- **Réactions liées à la perfusion**

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie
- Neutropénie fébrile/sepsie

Rituximab⁴

Anomalies des résultats d'analyse

- Baisse du taux d'IgG

Infections

- Infections bactériennes
- Infections virales

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Éruptions cutanées
- Prurit

Troubles digestifs

- Nausées

Troubles du système immunitaire

- Œdème angioneurotique

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Asthénie
- Fièvre
- Frissons
- Réactions liées à la perfusion

Troubles sanguins et lymphatiques

- Leucopénie
- Neutropénie

Autres effets indésirables importants des anticorps monoclonaux anti-CD

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Réactions liées à la perfusion** (alemtuzumab, rituximab)

Quand adresser le patient à un médecin¹⁻⁴

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste :

- douleur abdominale, ictère (jaunissement de la peau ou des yeux), et/ou vomissements;
- réaction tardive à la perfusion (dans les 24 heures qui suivent l'administration);
- anomalies hématologiques, y compris l'anémie, l'aplasie médullaire, la neutropénie et la thrombopénie;
- signes d'infection bactérienne, fongique, virale ou opportuniste (fièvre, toux, douleur);
- réaction cutanée grave;
- confusion, perte de mémoire, difficulté à marcher ou troubles de la pensée.

◀ Infections (Alemtuzumab)

◀ Infections (Ofatumumab, Rituximab)

Le système immunitaire des patients recevant un AcM anti-CD est affaibli en raison de la présence des cellules cancéreuses et de leur traitement. La fréquence des infections varie selon le type de traitement reçu, la gravité de l'affection, les maladies concomitantes, le nombre de traitements reçus et les antécédents d'infection du patient¹².

L'alemtuzumab a généralement des effets plus toxiques sur les systèmes sanguin et immunitaire que les AcM anti-CD-20 parce que l'antigène CD-52 se trouve à la surface d'un plus grand nombre de cellules immunitaires⁸. Il supprime les lymphocytes T et est associé à des infections opportunistes. Les patients reçoivent donc habituellement un traitement préventif et sont étroitement surveillés pour qu'on puisse déceler tout signe d'infection¹². Les effets indésirables courants de l'alemtuzumab se manifestent généralement au cours de la première semaine de traitement. La plupart sont d'intensité légère ou modérée et tendent à s'atténuer ou à se résorber durant le traitement¹.

Le rituximab, l'alemtuzumab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab peuvent réactiver le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients qui ont des antécédents d'infection par ce virus¹⁻⁴. Par ailleurs, on a observé des cas d'infection par le VHB chez des patients traités par l'ofatumumab qui n'avaient jamais été infectés par ce virus³. Il est donc obligatoire de soumettre tous les patients à qui l'on envisage de prescrire l'un de ces quatre AcM anti-CD à un test de dépistage de l'hépatite¹⁻⁴. Chez les patients gravement immunodéprimés, qui suivent bien souvent une chimiothérapie concomitante, ces agents peuvent favoriser l'apparition d'infections bactériennes, fongiques ou opportunistes. Ils peuvent en outre être associés à l'apparition, à l'exacerbation ou à la réactivation d'une infection virale causée par un cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès, le VHB, le virus de l'hépatite C (VHC), le parvovirus B19, le virus varicelle-zona ou le virus du Nil occidental¹⁻⁴. On peut instaurer un traitement par la lamivudine, le ténofovir ou l'entécavir chez les patients qui sont exposés à un risque élevé de réactivation du VHB¹³, mais ce traitement prophylactique ne permet pas toujours d'éradiquer une éventuelle infection¹⁻⁵.

Les patients qui sont traités par le rituximab, l'ofatumumab ou l'obinutuzumab sont susceptibles de contracter une infection par le virus John Cunningham (JC), qui entraîne une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une affection cérébrale qui engage le pronostic vital. Il faut recommander aux patients qui se plaignent de l'apparition de certains symptômes, tels qu'une perte de mémoire, des troubles de la pensée, de la difficulté à marcher ou une perte de vision, ou d'un changement dans de tels symptômes de consulter leur médecin sur-le-champ²⁻⁴.

Prevention

Les médecins, le personnel infirmier et les pharmaciens apprennent à leurs patients à reconnaître les symptômes des infections courantes, y compris¹⁻⁴ :

- les infections bactériennes;
- les rhumes;
- les infections fongiques;
- les infections des voies urinaires;
- les infections virales, comme le zona et l'herpès;
- les infections à levures.

Des antibiotiques et des antiviraux peuvent être prescrits aux patients qui prennent de l'alemtuzumab ou du rituximab associé à la fludarabine et au cyclophosphamide (protocole R-FC) à des fins de prévention primaire; cela dit, le recours systématique à la prophylaxie antifongique est déconseillé¹⁰.

Points clés : l'infection

Les AcM anti-CD ciblent également des cellules saines du système immunitaire, réduisant ainsi la réponse de l'organisme aux infections^{7,12}. La gravité des infections liées à ces médicaments varie de légère à potentiellement mortelle¹⁻⁴. Une surveillance étroite et une prise en charge des infections sont essentielles pour permettre aux patients de tirer entièrement profit du traitement reçu et d'améliorer leur chance de survie¹².

Les AcM anti-CD peuvent modifier la capacité de l'organisme à répondre aux vaccins à virus vivants^{1,10}. En général, les patients sont informés qu'ils doivent renouveler leurs vaccins avant de commencer le traitement. Les vaccins à virus vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune et la méningite peuvent avoir des effets nuisibles chez les patients immunodéprimés¹⁰. L'administration d'un vaccin antigrippal annuel est recommandée¹⁻⁴.

Incitez les patients présentant ces signes généraux d'infection à consulter un médecin^{6,9} :

- douleurs musculaires;
- toux;
- sensation de froid ou frissons;
- fièvre;
- céphalées;
- mictions douloureuses;
- maux de gorge.

Les AcM anti-CD peuvent réactiver les virus dormants, comme le virus de l'herpès, le CMV, le VHB, le VHC, le virus Epstein-Barr, le parvovirus, le virus du Nil occidental, le virus varicelle-zona et même le virus de la tuberculose¹⁻⁴. Chez les patients immunodéprimés, ils peuvent favoriser les infections opportunistes, telles que la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PJP), un aspergillome, une infection à *Escherichia*, une pneumonie fongique, une mycose généralisée, ou une infection par le virus JC, qui entraîne une LEMP^{3,12}.

Les effets indésirables les plus couramment observés lors d'un traitement par l'alemtuzumab comprennent les infections causées par des bactéries, des virus, des champignons et des protozoaires¹. Les infections bactériennes peuvent survenir durant les premières semaines de traitement, mais elles se manifestent de moins en moins fréquemment par la suite⁹. Les infections fongiques se présentent souvent peu de temps après la fin du traitement¹². Les infections virales, notamment celles causées par la réactivation du CMV, se produisent habituellement entre la troisième et la huitième semaine du traitement et sont de moins en moins fréquentes par la suite¹².

Les infections bactériennes, fongiques, virales et opportunistes sont courantes chez les patients qui sont sous obinutuzumab ou ofatumumab^{3,4}. Chez les patients qui suivent un traitement par l'ofatumumab, les infections des voies respiratoires inférieures sont plus fréquentes que celles des voies respiratoires supérieures.

On a signalé des cas de primo-infection par le VHB parfois mortels associés au traitement par l'ofatumumab. L'obinutuzumab, l'ofatumumab, l'alemtuzumab et le rituximab sont susceptibles de réactiver le VHB¹⁻⁴. Encouragez les patients éprouvant les symptômes suivants à consulter un médecin afin d'être évalués et traités, si nécessaire :

- douleur abdominale;
- nausées;
- arthralgie;
- perte d'appétit;
- fatigue;
- jaunissement de la peau ou des yeux (ictère).

◀ Réactions liées à la perfusion (Obinutuzumab)

◀ Réactions liées à la perfusion (Ofatumumab)

Les réactions liées à la perfusion sont les effets indésirables les plus fréquents des AcM anti-CD^{1-4,7}. Leur gravité varie considérablement d'un patient à l'autre (de la réaction légère à la réaction potentiellement mortelle)¹⁻³. La plupart du temps, ce type de réaction s'observe durant la perfusion ou au cours des 24 heures qui suivent celle-ci. Pour obtenir des renseignements détaillés sur la prise en charge des réactions liées à la perfusion, veuillez consulter d'autres ouvrages de référence¹⁻⁴.

Réactions cutanées possiblement mortelles

Les éruptions cutanées sont des effets indésirables couramment associés au rituximab; certaines réactions cutanées graves peuvent s'avérer mortelles. Les éruptions cutanées peuvent apparaître de 1 à 13 semaines après le début du traitement par le rituximab. Dirigez tout patient présentant une éruption cutanée grave et des cloques vers des services d'urgence⁴.

Réactions liées à la perfusion¹⁻⁴

- Jusqu'à 10 % des patients traités par le rituximab ont une réaction d'hypersensibilité.
- Jusqu'à 10 % des patients qui prennent de l'alemtuzumab font une grave réaction liée à la perfusion.
- La première perfusion d'obinutuzumab provoque une réaction chez deux tiers des patients.
- Environ 69 % des patients traités par l'ofatumumab ont une réaction à au moins une perfusion de cet agent.
- Ces réactions peuvent avoir lieu immédiatement ou jusqu'à 24 heures après la perfusion.
- Ce sont les premières perfusions qui sont associées au risque de réaction le plus élevé.

Références

1. Alemtuzumab (MabCampath®) product monograph. Genzyme Corporation. March 22, 2010.
2. Obinutuzumab product monograph. Hoffmann-La Roche Ltd., November 25, 2014.
3. Ofatumumab product monograph. GlaxoSmithKline Inc. September 9, 2014.
4. Rituximab product monograph. Hoffmann-LaRoche Ltd., October 31, 2014.
5. Gribben JG, Halleck M. Rediscovering alemtuzumab: current and emerging therapeutic roles. *Br J Haematol* 2009;144:818-831.
6. Cancer Research UK. Alemtuzumab. Cancer Help. November 2007. Accessed at: www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=29354.
7. Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther* 2003;1:38-48.
8. Christian BA, Lin TS. Antibody therapy for CLL. *Semin Hematol* 2008;45:95-103.
9. Cancer Research UK. Rituximab. Cancer Help. November 2007. Accessed at: www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=29372.
10. Sehn L. Follicular lymphoma: Surveillance patients on rituximab maintenance therapy. *New Evidence in Oncology* 2008;7(July):26-29.
11. Alemtuzumab (Zemtrada™) product monograph. Genzyme Corporation. December 12, 2013.
12. Elter T, Vehreschild JJ, Gribeek J, Cornely OA, et al. Prise en charge of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009;88:121-132.
13. Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013. *World J Gastroenterol* 2014;20(40):14581-14588.
14. Shah A. Obinutuzumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother* 2014;48(10):1356-1361.
15. Sanford M, McCormack PL. Ofatumumab. *Drugs* 2010;70(8):1013-1019.

Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl

Bosutinib (Bosulif^{MC})

Dasatinib (Sprycel[®])

Imatinib (Gleevec[®])

Nilotinib (Tasigna[®])

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée des effets indésirables des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives¹⁻⁴.

Quatre médicaments oraux qui inhibent l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl sont offerts au Canada¹⁻⁴. Leurs modes d'action et les effets indésirables qu'ils provoquent sont comparables¹⁻⁴.

Bien que ces médicaments puissent inhiber d'autres tyrosine kinases, le présent chapitre est axé sur l'inhibition de la protéine Bcr-Abl et les effets indésirables qu'elle entraîne chez les patients traités en raison d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).



La protéine Bcr-Abl et le cancer

La cible principale des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl est l'oncoprotéine Bcr-Abl, qui est codée par le chromosome Philadelphia (Ph), une chaîne d'ADN mutée. Ce chromosome est le résultat de la permutation de petites séquences d'ADN des chromosomes 9 et 22; ce processus est appelé « translocation »⁵⁻⁷.

On croit que l'oncoprotéine Bcr-Abl est à l'origine de la LMC. Plus de 90 % des adultes atteints de LMC et jusqu'à 30 % de ceux présentant une LAL portent un chromosome Philadelphia (Ph+)⁷.

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl ciblent une tyrosine kinase située sur la portion Abl de cette oncoprotéine. Les tyrosine kinases jouent un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire normale. Elles régulent⁵ :

- la différenciation cellulaire;
- le fonctionnement des cellules;
- la motilité cellulaire;
- la prolifération cellulaire;
- la survie des cellules.

La tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl active d'autres protéines de signalisation dans la cellule. Celles-ci stimulent à leur tour d'autres protéines de signalisation, ce qui déclenche une cascade d'activation protéique croissante. La transmission continue de ces signaux déclenche une croissance cellulaire anarchique⁶.

La tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl utilise une molécule de phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) pour activer d'autres protéines de signalisation. Si le site de liaison à l'ATP est occupé, l'ATP ne peut libérer sa molécule de phosphate, et la protéine Bcr-Abl est alors incapable d'activer les protéines de signalisation qui favorisent la croissance cellulaire. Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl ciblent donc ce site de liaison pour désactiver la tyrosine kinase et prévenir l'évolution de la leucémie⁶.

Mode d'administration

Le schéma posologique des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl dépend de la maladie et de son stade. Le réglage posologique est fréquent et repose sur la réponse du patient, les effets indésirables éprouvés et les traitements concomitants⁸. Les interruptions et la non-observance du traitement par ces inhibiteurs peuvent avoir pour conséquences des résultats non souhaités, y compris une réponse thérapeutique sous-optimale⁸.

Bosutinib

Le bosutinib doit être pris 1 fois par jour avec un repas (son efficacité diminue lorsqu'il est pris à jeun). Les comprimés de bosutinib doivent être avalés entiers, et ils ne doivent pas être coupés, écrasés ou dissous¹.

Dasatinib

Le dasatinib doit être pris 1 fois par jour, avec ou sans nourriture. Les comprimés de dasatinib doivent être avalés entiers. Ils ne peuvent pas être coupés ou écrasés.

Imatinib

Informez les patients de prendre l'imatinib 1 ou 2 fois par jour, selon la posologie prescrite, avec des aliments et un verre d'eau. Les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés d'imatinib peuvent les dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de pomme (50 mL pour un comprimé à 100 mg; 200 mL pour un comprimé à 400 mg). Il faut alors brasser le liquide jusqu'à ce que les comprimés soient complètement dissous et le boire sans tarder. Toute trace du médicament doit être consommée. Les doses supérieures à 800 mg ou les doses destinées aux enfants peuvent être fractionnées en 2 doses égales³.

Nilotinib

Les patients traités par le nilotinib doivent suivre des directives très strictes. Les gélules de nilotinib doivent être prises à jeun, 2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle. Elles doivent être avalées entières, avec un verre d'eau. Elles doivent être prises au moins 2 heures avant ou 1 heure après l'ingestion d'aliments. Les patients qui sont incapables d'avaler les gélules entières peuvent mélanger leur contenu dans une cuillerée à thé (pas plus) de compote de pommes, à prendre immédiatement⁴.

Les patients qui omettent de prendre une dose d'un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl doivent prendre la dose suivante, comme prévu, mais ils ne doivent pas doubler cette dernière pour compenser¹⁻⁴.

Comment prendre les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl

- Il faut prendre l'imatinib avec des aliments afin d'éviter les nausées et les vomissements^{3,6}.
- Les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium doivent être pris jusqu'à 2 heures avant ou 2 heures après l'administration du dasatinib².
- Le nilotinib doit être pris à jeun, car la nourriture augmente son absorption⁴.
- Il faut prendre le bosutinib pendant un repas, car son efficacité est moindre lorsqu'il est pris à jeun¹.
- Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent de l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®) pendant leur traitement par l'imatinib, car il augmente les risques d'hépatotoxicité³.
- Il faut éviter de consommer du pamplemousse, de la carambole, du pomelo, de la grenade et des oranges de Séville (oranges amères) lorsque l'on prend un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl¹⁻⁴.
- Les capsules de nilotinib contiennent du lactose⁴.
- La suppression prolongée de la sécrétion d'acide gastrique par des médicaments contre les ulcères gastriques réduit l'exposition générale au dasatinib et au bosutinib^{1,2,7}.

Mode d'action

Ces quatre inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl inhibent la croissance et la prolifération cellulaires et induisent la mort des cellules^{3,5}.

Bosutinib

Le bosutinib est un inhibiteur de tyrosine kinases de deuxième génération qui cible l'oncoprotéine Bcr-Abl. Il agit également sur d'autres kinases, telles que les celles de la famille Src, notamment Src, Lyn et Hck, qui interviennent dans les voies de signalisation activées par Bcr-Abl. Il empêche la prolifération et la survie des cellules cancéreuses qui sont sensibles à l'imatinib et de celles qui sont résistantes à ce médicament chez les patients atteints de LMC. Il exerce des effets minimes sur le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFr) et le récepteur du facteur de croissance des cellules souches (KIT)^{1,9}.

Dasatinib

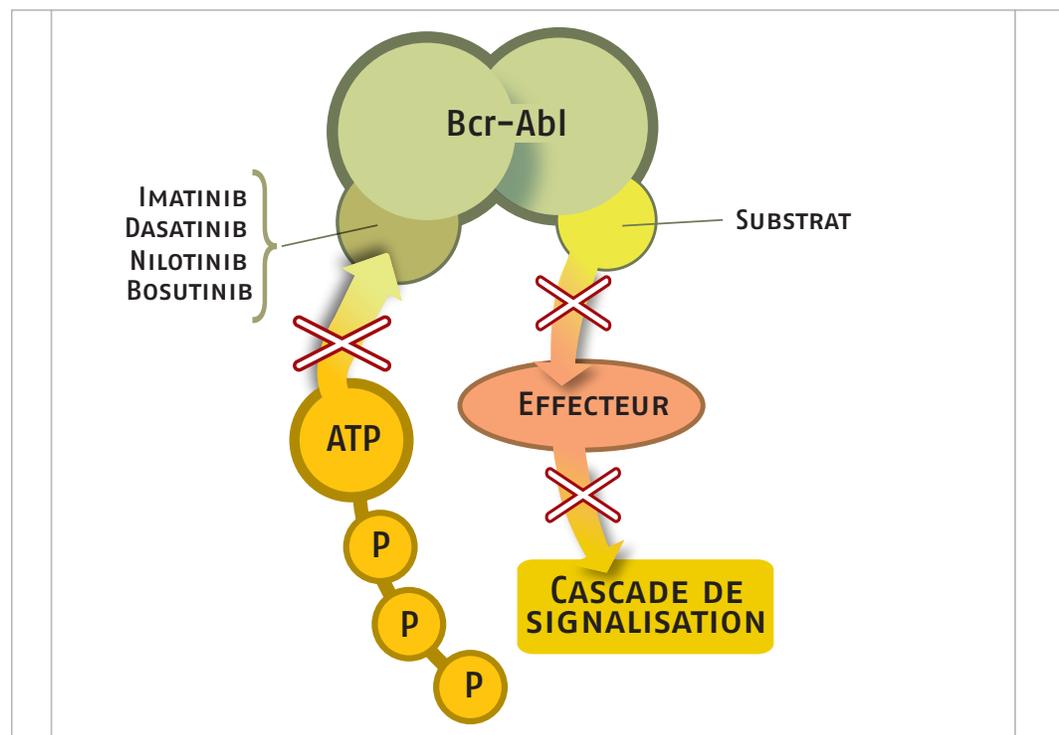
Le dasatinib inhibe lui aussi la tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl, ainsi que les kinases de la famille Src et celles du récepteur KIT, de l'éphrine et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) bêta^{2,7}. Il peut emprunter ces voies de signalisation alternatives pour surmonter la résistance à l'imatinib⁷. La structure de cet inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération diffère de celle de l'imatinib.

Imatinib

L'imatinib, qui est le premier membre de cette classe d'inhibiteurs de tyrosine kinases, inhibe l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl. Pour ce faire, il occupe le site de liaison à l'ATP sur cette protéine. Il inhibe également le PDGFr et le récepteur KIT³.

Nilotinib

Le nilotinib appartient à la deuxième génération d'inhibiteurs du récepteur tyrosine kinase Bcr-Abl, du récepteur KIT, du PDGFr et de l'éphrine^{4,7}. Il perturbe l'activité enzymatique de la protéine Bcr-Abl en se fixant au site de liaison à l'ATP sur la tyrosine kinase de cette protéine. Le nilotinib a une structure chimique apparentée à celle de l'imatinib⁷.



Pharmacocinétique de base

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont métabolisés dans le foie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450^{1-4,7}. Les inducteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la concentration plasmatique des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl et, par conséquent, l'efficacité du traitement. Si l'administration de ces inducteurs ne peut être évitée durant un traitement par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl, on recommande une surveillance étroite de l'efficacité de ce dernier et des signes de toxicité⁷.

Le nilotinib inhibe également les isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et UGT1A1, ce qui augmente la concentration sérique des médicaments qu'elles métabolisent⁷. De plus, comme c'est un inducteur des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9, il réduit la concentration sérique des médicaments dont la biotransformation est catalysée par ces dernières⁷.

L'imatinib peut accroître l'exposition générale à l'acétaminophène (administré à une dose thérapeutique) en inhibant l'O-glucuroconjugaison de ce médicament²⁴.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont généralement bien tolérés¹⁻⁴. La majorité des effets indésirables qu'ils causent se résorbent après une réduction de la dose ou un repos thérapeutique⁸. Le tableau qui suit présente les effets indésirables des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl qui sont survenus à une fréquence globale d'au moins 10 % ou dont la fréquence était supérieure à 10 % dans le groupe ayant reçu l'un de ces agents en traitement d'association, comparativement au groupe témoin.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Bosutinib¹

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- **Éruptions cutanées**
- **Prurit**

Troubles digestifs

- Anorexie
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Fatigue

Troubles hépatobiliaires

- Élévation des taux de transaminases

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Infection des voies respiratoires

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Leucopénie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Dasatinib²

Infections

- Infection des voies respiratoires supérieures

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Arthralgie (douleur articulaire)**
- **Douleur ostéomusculaire**
- Douleur thoracique
- **Myalgie**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- **Éruptions cutanées**
- **Prurit**

Troubles digestifs

- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Dyspepsie
- Nausées
- Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Étourdissements

Troubles généraux

- Asthénie
- Douleur
- Épanchement pleural
- Fatigue
- Fièvre

- **Rétention liquidienne**

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Troubles vasculaires

- Hémorragie

Imatinib³

Infections

- Grippe
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Rhinopharyngite
- Sinusite

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Arthralgie (douleur articulaire)**
- **Crampes musculaires**
- **Douleur osseuse**
- **Douleur ostéomusculaire**
- **Myalgie**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- **Éruptions cutanées**

Troubles digestifs

- Anorexie
- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Dyspepsie
- Nausées
- Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Étourdissements

Troubles généraux

- Fatigue
- Fièvre
- Gain de poids

- **Rétention liquidienne**

Troubles hépatobiliaires

- Hépatotoxicité

Troubles psychiatriques

- Dépression
- Insomnie

Troubles respiratoires

- Douleur pharyngolaryngée
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Troubles vasculaires

- Hémorragie

Nilotinib⁴

Anomalies des résultats d'analyse

- Élévation de la lipasémie
- Hyperglycémie
- Taux d'électrolytes anormaux
- Taux d'enzymes hépatiques anormaux

Troubles cardiaques

- Allongement de l'intervalle QT

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Arthralgie (douleur articulaire)**
- **Myalgie**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopécie
- **Éruptions cutanées**
- **Prurit**
- Xérose

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Asthénie
- Fatigue

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- [Aplasie médullaire](#)
- [Infections](#)

Quand adresser un patient traité par le bosutinib à un médecin

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants se manifeste¹ :

- troubles hépatiques (ictère [jaunissement de la peau ou des yeux] ou urine brunâtre ou foncée);
- troubles digestifs (douleur abdominale; diarrhée, nausées ou vomissements intenses; présence de sang dans les vomissements ou dans les selles [selles noires, sanguinolentes ou goudroneuses]);
- troubles cardiaques (étourdissements, palpitations ou évanouissements);
- baisse du nombre de globules sanguins (fièvre, grands frissons, saignements ou ecchymoses inattendus);
- rétention liquidienne, qui peut être évocatrice d'un épanchement pleural ou péricardique (gain de poids, essoufflement, difficulté à respirer, douleur thoracique ou autres signes de la présence de liquides autour des poumons ou du cœur);
- troubles hémorragiques (hémorragie, saignement inattendu, peu importe sa gravité);
- signes de pancréatite aiguë (douleur abdominale).

Quand adresser un patient traité par le dasatinib à un médecin

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste² :

- troubles hémorragiques (hémorragie, saignement ou ecchymose associés à une blessure, peu importe sa gravité);
- troubles cardiovasculaires, comme une insuffisance cardiaque congestive ou un œdème pulmonaire (étourdissements, rythme cardiaque irrégulier ou vigoureux, évanouissements);
- baisse du nombre de globules sanguins (fièvre, maux de gorge, faiblesse, ecchymoses, infections fréquentes);
- épanchement pleural ou péricardique (enflure, gain de poids, essoufflement accru, autres signes de la présence de liquides autour des poumons ou du cœur);
- infection grave (fièvre, frissons importants).

Quand adresser un patient traité par l'imatinib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables fréquents suivants apparaît ou s'aggrave³ :

- œdème localisé (douleur dans une partie du corps ou enflure de celle-ci);
- baisse du nombre de globules sanguins (faiblesse, saignement ou ecchymose spontanés, infections fréquentes accompagnées de maux de gorge, de frissons, de douleur buccale ou d'ulcères buccaux);
- œdème périphérique (gain de poids rapide, enflure du visage, autres signes de rétention liquidienne);
- troubles hématologiques (ecchymoses);
- syndrome de Raynaud (doigts ou orteils froids ou engourdis);
- infection des voies urinaires (faible diurèse, soif).

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste³ :

- insuffisance respiratoire aiguë ou fibrose pulmonaire (difficulté à respirer ou respiration douloureuse, toux);
- cellulite (enflure aiguë de la peau);
- œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, accident vasculaire cérébral (céphalées intenses, faiblesse ou paralysie, convulsions, difficulté à parler);
- difficulté à entendre;
- troubles oculaires (changement soudain de la vision, insuffisance visuelle);
- troubles digestifs (douleur gastrique, nausées, selles noires goudronneuses, présence de sang dans l'urine);
- troubles cardiaques (douleur thoracique écrasante, rythme cardiaque irrégulier);
- sensation ébrieuse, étourdissements ou évanouissement;
- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, urine pâle, perte d'appétit, nausées);
- déséquilibre potassique (faiblesse ou spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables rares suivants se manifeste³ :

- nécrose avasculaire ou ostéonécrose de la hanche (douleur à la hanche, difficulté à marcher);
- maladie inflammatoire de l'intestin (nausées, diarrhée, vomissements, douleur abdominale, fièvre);
- baisse du nombre de globules rouges (teint pâle, fatigue, essoufflement, urine foncée);
- troubles cutanés graves (éruptions cutanées graves, formation de cloques sur la peau, desquamation, plaques cutanées surélevées rouges ou violettes, éruptions cutanées accompagnées de démangeaisons et d'une sensation de brûlure).

Quand adresser un patient traité par le nilotinib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave⁴ :

- troubles sanguins (fièvre, gorge irritée, faiblesse, ecchymoses, infections fréquentes);
- troubles oculaires (vision floue, perte de vision, sang dans les yeux);
- rétention liquidienne (enflure, gain de poids, essoufflement accru);
- troubles digestifs (douleur abdominale, nausées, vomissements, selles noires, constipation, enflure de l'abdomen);
- hyperglycémie (soif excessive, forte diurèse, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue);
- troubles rénaux (soif, sécheresse de la peau, urine foncée, faible diurèse);
- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, perte d'appétit, urine pâle, nausées);
- troubles cutanés (éruptions cutanées, saillies rouges douloureuses, douleur articulaire ou musculaire).

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants se manifeste⁴ :

- caillots sanguins (douleur dans une partie du corps ou enflure de celle-ci);
- troubles pulmonaires, y compris l'épanchement pleural ou l'œdème pulmonaire (difficulté à respirer, toux, respiration sifflante, enflure des mains et des pieds);
- allongement de l'intervalle QT ou autres troubles cardiaques, y compris la douleur thoracique, l'hypertension, un rythme cardiaque irrégulier, des palpitations et des évanouissements;
- infection grave, y compris une pancréatite (fièvre, frissons importants);
- accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie, céphalées, difficulté à parler, délires).

◀ Aplasie médullaire (autres effets indésirables)

L'effet indésirable le plus fréquemment associé aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl est l'aplasie médullaire, c'est-à-dire la suppression de l'activité de la moelle osseuse, qui provoque une baisse du nombre de globules sanguins^{1-4,10}. Ses signes et symptômes comprennent^{1-4,18} :

- l'anémie (fatigue, faiblesse);
- la thrombopénie (saignements et ecchymoses spontanés);
- la neutropénie (infections fréquentes accompagnées de fièvre, de frissons, d'une irritation de la gorge ou de stomatite).

Adressez tout patient présentant ce groupe de symptômes à un oncologue pour qu'il soit évalué sans tarder. Il est important d'adresser tout patient fébrile qui prend un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl à son médecin compte tenu du risque de neutropénie qui est associé à ce type de médicament.

◀ Diarrhée (Bosutinib, Dasatinib)

◀ Diarrhée (Imatinib, Nilotinib)

La diarrhée est un effet indésirable éprouvé très fréquemment par les personnes traitées par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl. Elle survient chez 81 % des patients qui reçoivent du bosutinib, jusqu'à 45 % des patients sous dasatinib ou imatinib et jusqu'à 22 % des patients traités par le nilotinib¹⁻⁴. La plupart des patients qui prennent du bosutinib sont aux prises avec des épisodes de diarrhée légère ou modérée¹³. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée^{14,15}.

Prise en charge Traitement en vente libre ¹⁴⁻¹⁶	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du loperamide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ¹⁴⁻¹⁶	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹⁴	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ¹⁴⁻¹⁶	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

La plupart des cas de diarrhée entraînée par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont d'intensité légère ou modérée^{1-4,8-10}. Aucune ligne directrice clinique sur la prise en charge de cet effet indésirable n'a été publiée, mais les experts recommandent généralement d'utiliser un antidiarrhéique^{9,14-16}.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander¹⁴⁻¹⁶ :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des crampes gastriques.

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations (Dasatinib)

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations (Imatinib, Nilotinib)

Environ 25 à 50 % des patients sous imatinib³, 12 à 35 % de ceux traités par le dasatinib², 6 à 8 % des personnes recevant le nilotinib⁴ et moins de 4,5 % des patients qui prennent du bosutinib¹ souffrent de douleurs aux os et aux muscles ou de crampes musculaires. La douleur aux muscles et aux os est habituellement d'intensité légère ou modérée et peut être soulagée sans réduction de la dose¹⁰⁻¹².

Prevention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge	<p>Les mesures suivantes peuvent soulager la douleur ou les crampes musculaires^{11,12} :</p> <ul style="list-style-type: none">• suppléments de calcium;• suppléments de magnésium;• analgésiques légers (à l'exception de l'acétaminophène chez les patients sous imatinib);• éviter la prise de quinine ou la consommation de soda tonique, qui contient de la quinine. <p>Pour la prise en charge de la douleur osseuse légère¹² :</p> <ul style="list-style-type: none">• AINS en présence d'un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/mm³ et en l'absence d'antécédents d'hémorragie gastro-intestinale;

Points clés : la douleur aux os, aux muscles et aux articulations

Les crampes musculaires se produisent d'ordinaire aux mains, aux pieds, aux mollets ou aux cuisses des patients recevant un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl. Elles ont été décrites comme étant des contractions musculaires soutenues. Leurs manifestations, leur fréquence et leur gravité ne semblent pas changer avec le temps. Elles peuvent être liées à l'effort et tendent à survenir la nuit. Les patients doivent éviter de prendre de la quinine ou de consommer du soda tonique, qui contient de la quinine^{11,12}.

La douleur aux os et aux articulations a tendance à apparaître au cours du premier mois de traitement et à s'apaiser après quelques mois. Elle touche généralement les os des jambes, les hanches et les genoux et peut ne pas être bilatérale^{11,12}.

Aucune ligne directrice factuelle sur la prévention et la prise en charge de ce type de douleur n'a été publiée, mais des rapports de cas et l'expérience d'experts indiquent que, chez certains patients, l'administration de suppléments de minéraux peut la soulager^{11,12}.

Les patients qui sont traités par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl peuvent prendre des AINS pour soulager la douleur musculaire ou osseuse, pourvu qu'ils présentent un nombre de plaquettes normal¹². La prudence est de mise lorsque l'on administre de l'acétaminophène à un patient qui est traité par l'imatinib^{3,24}.

◀ Éruptions cutanées (Bosutinib, Dasatinib)

◀ Éruptions cutanées (Imatinib, Nilotinib)

Les éruptions cutanées surviennent souvent peu de temps après la mise en route du traitement, mais pas toujours. Elles se produisent chez environ un tiers des patients traités par l'imatinib, chez quelque 28 % des patients qui reçoivent du bosutinib et chez approximativement 20 % des patients sous nilotinib ou dasatinib¹⁻⁴.

Prevention	<p>Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{9,19,22} :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'utiliser des savons doux et des nettoyants hypoallergéniques ainsi que des huiles pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;• de prendre des douches courtes à l'eau tiède;• d'hydrater leur peau 2 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno®, ou une crème épaisse et émolliente, telle que la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;• d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;• d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend® ou Cover FX®;• de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®;• d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.
Prise en charge	<p>Traitement en vente libre</p> <ul style="list-style-type: none">• Éruptions cutanées légères ou modérées^{10,11}• Antihistaminique oral (diphénhydramine)• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 0,5 %)• Préparations à base de goudron de houille <p>Traitement d'ordonnance</p> <p>Éruptions cutanées modérées ou graves¹⁰⁻¹²</p> <ul style="list-style-type: none">• Traitement de courte durée par des corticostéroïdes oraux, associés ou non à un onguent contenant 0,1 % d'acétonide de triamcinolone• Interruption du traitement jusqu'à la résorption de l'éruption, suivie d'une reprise du traitement à faible dose

Points clés : les éruptions cutanées

Parmi les personnes traitées par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl, ce sont les femmes et les personnes recevant de fortes doses qui sont les plus sujettes aux éruptions cutanées¹⁰. Le type d'éruptions le plus couramment observé se manifeste par des plaques et des saillies sur les avant-bras, le tronc et, parfois, le visage. Elles sont souvent accompagnées de démangeaisons et peuvent s'infecter et se couvrir d'une croûte. Ces éruptions généralisées sont habituellement d'intensité légère et, dans la plupart des cas, elles disparaissent spontanément – elles ont une durée de vie naturelle^{11,12}. L'exposition au soleil peut aggraver les éruptions cutanées¹¹.

Changement de couleur de la peau ou des cheveux associés à l'imatinib
Une repigmentation des cheveux gris peut se produire chez un petit pourcentage de patients traités par l'imatinib^{19,23}.

La reconnaissance précoce des symptômes, la mise en route rapide d'un traitement symptomatique et, si nécessaire, l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont les étapes déterminantes de la prise en charge^{8,10}. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des éruptions d'intensité légère ou modérée^{10,11}. En cas d'apparition d'une éruption cutanée grave, adressez le patient à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris¹⁰.

Contrairement aux éruptions cutanées causées par les allergies, il est possible que celles provoquées par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl ne réapparaissent pas après une reprise du traitement à une dose plus faible que celle administrée avant le repos thérapeutique¹⁰. Les patients traités par l'imatinib qui présentent une éruption cutanée ne semblent pas en être atteints lorsqu'ils reçoivent le dasatinib¹⁷.

Le lansoprazole peut accroître les effets toxiques cutanés de l'imatinib⁹.

◀ Infections (Dasatinib)

◀ Infections (Imatinib)

◀ Infections (autres effets indésirables)

Les infections sont chose courante chez les patients atteints de LMC, qui sont bien souvent âgés et immunodéprimés. Elles sont plus fréquentes chez ceux qui sont traités par le dasatinib ou le bosutinib (34 % et 41 %) que chez ceux qui reçoivent de l'imatinib (31 %), et surviennent chez moins de 5 % des patients qui prennent du nilotinib. Il s'agit d'infections fongiques des voies respiratoires, de rhinopharyngites, d'infections gastro-intestinales, d'infections des voies urinaires, de bactériémies, de pneumonies fongiques et d'autres types d'infection opportuniste¹⁻⁴.

◀ Prurit (Bosutinib, Dasatinib)

◀ Prurit (Nilotinib)

Un prurit (démangeaisons) se manifeste chez 15 à 18 % des patients sous nilotinib, chez environ 10 % des patients traités par l'imatinib, chez quelque 6,3 % des patients qui prennent du bosutinib et chez 5 % des patients qui suivent un traitement par le dasatinib¹⁻⁴.

Prevention	Afin de prévenir la sécheresse de la peau, une cause fréquente de démangeaisons, recommandez aux patients ¹⁹⁻²⁰ : <ul style="list-style-type: none">• d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove® ou Neutrogena®;• d'appliquer fréquemment des lotions ou des émoullients doux, comme la crème Eucerin®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;• de choisir des produits antidémangeaisons;• d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon.	
Prise en charge	Prurit léger ou modéré Recommandez aux patients ⁹ : <ul style="list-style-type: none">• d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres;• d'utiliser un hydratant ou un émoullient qui contient un corticostéroïde topique, un anesthésiant (p. ex., lidocaïne, prilocaïne) ou du menthol²¹;• de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel®);• d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;• d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes.	Prurit modéré ou grave En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin. Les antihistaminiques oraux peuvent offrir un soulagement ^{19,21} .

Points clés : le prurit

Pour rompre le cercle vicieux « démangeaison-grattage », les patients doivent se couper les ongles court, se laver à l'eau tiède en limitant la durée du bain ou de la douche, utiliser un humidificateur, porter des vêtements légers et s'abstenir d'utiliser un nettoyant dont le pH est élevé ou qui contient de l'alcool²¹.

◀ Réétention liquidienne (Dasatinib)

◀ Réétention liquidienne (Imatinib)

La réétention liquidienne, qui prend couramment la forme d'un œdème périorbitaire, est fréquente chez les patients traités par l'imatinib (de 62 à 72 %) et le dasatinib (50 %), mais pas chez ceux recevant le nilotinib^{4,7,10}. Le bosutinib peut provoquer une réétention liquidienne grave chez une faible proportion des patients qui le prennent^{1,13}.

Prevention	<p>Conseillez aux patients¹⁰ :</p> <ul style="list-style-type: none">• de limiter leur consommation de sel;• de se peser deux fois par semaine. <p>S'ils présentent une enflure des paupières ou du contour des yeux, les patients doivent¹⁰ :</p> <ul style="list-style-type: none">• dormir avec la tête surélevée.
Prise en charge	<p>Traitement en vente libre</p> <p>Légère réétention liquidienne périorbitaire</p> <ul style="list-style-type: none">• Pour prendre en charge l'enflure autour des yeux, le patient peut dormir avec la tête surélevée ou utiliser un agent qui raffermi la peau, p. ex., la crème Préparation HMD contenant de la phényléphrine ou de la lanoline (éviter que le produit entre en contact avec les yeux)¹⁰. <p>Traitement d'ordonnance</p> <p>Légère réétention liquidienne périphérique</p> <ul style="list-style-type: none">• Onguent topique pour les yeux contenant 0,25 % de phényléphrine¹¹• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %)¹¹ <p>Réétention liquidienne modérée</p> <ul style="list-style-type: none">• Faible dose d'un diurétique de l'anse, p. ex., furosémide; il peut être nécessaire de prendre des suppléments de potassium ou de magnésium¹⁰• Surveillance étroite des électrolytes¹⁰

Points clés : la rétention liquidienne

Rétention liquidienne périphérique

La rétention liquidienne (œdème) périphérique est habituellement superficielle et d'intensité légère ou modérée. Sa survenue est fonction de la dose. Dans le cas de l'imatinib, elle prend la plupart du temps la forme d'une enflure des paupières ou du contour des yeux (œdème périorbitaire), qui est plus prononcée le matin et souvent associée à une enflure des chevilles, des pieds et des mollets. On observe également des cas d'œdème périorbitaire chez les patients qui reçoivent du dasatinib. Un œdème périphérique (jambes) s'installe chez 50 % des patients sous dasatinib; en revanche, cet effet indésirable est moins fréquent durant le traitement par le nilotinib (fréquence de 5 à 11 %)¹¹.

L'œdème périphérique tend à s'atténuer graduellement¹⁰. Il se manifeste le plus fréquemment chez^{10,12} :

- les femmes;
- les adultes de plus de 65 ans;
- les patients présentant des antécédents de problèmes cardiaques ou rénaux.

Épanchement pleural

L'épanchement pleural (excès de liquide autour des poumons) survient rarement lors d'un traitement par l'imatinib ou le nilotinib, mais fréquemment à l'administration de dasatinib (chez 20 % des patients)^{2,7,10,17}. Il est plus fréquent chez les patients traités par de fortes doses de dasatinib et chez les patients dont la LMC est en phase accélérée ou en crise blastique, ainsi qu'en présence d'une hypertension, d'une hypercholestérolémie, d'éruptions cutanées, d'une maladie auto-immune ou d'antécédents de troubles cardiaques^{7,8,10,17}.

Il peut survenir n'importe quand entre la cinquième semaine et la première année de traitement¹⁷. Chez les patients sous dasatinib, il faut surveiller les signes précoces de rétention liquidienne, tels que^{10,17} :

- la toux sèche;
- un essoufflement;
- l'oppression thoracique.

Il est essentiel d'intervenir rapidement; adressez tout patient présentant des symptômes de rétention liquidienne à un médecin afin qu'il puisse obtenir des soins sans tarder^{8,10}. Recommandez aux patients de se peser régulièrement et de signaler toute prise de poids de 2,27 kg (5 lb) ou plus¹¹. Une rétention liquidienne centrale, soit à l'intérieur ou autour des poumons, de l'estomac, des tissus centraux, du cœur ou du cerveau – souvent associée à un gain de poids rapide – peut s'avérer mortelle¹¹.

Références

1. Bosutinib product monograph. Pfizer Canada. July 14, 2014.
2. Dasatinib product monograph. Bristol-Myers Squibb Canada. December 11, 2013.
3. Imatinib product monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., December 2, 2014.
4. Nilotinib product monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., October 14, 2014.
5. Krause DS, Va Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New Engl J Med* 2005;353:172-187.
6. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Managed Care Pharm* 2007;13(Suppl A):S8-12.
7. McFarland KL, Wetzstein GA. Chronic myeloid leukemia therapy: focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Control* 2009;16:132-140.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. v1, 2015. Accessed online at: www.nccn.org/index.asp
9. Dy GK, Adjel AA. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA: A cancer journal for clinicians*. July/Aug 2013; 63(4):249-279.
10. Quintás-Cardama A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical Prise en charge of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
11. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2004;9:271-281.
12. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical Prise en charge of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-1647.
13. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury J, et al. Bosutinib safety and Prise en charge of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2014;123(9):1309-1318.
14. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
15. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
16. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
17. Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, et al. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Cancer* 2009;115:1381-94.
18. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, Giles F, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004;100:2396-2402.
19. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncol Nurs* 2006;22(3):152-162.
20. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
21. Ennslin CJ, Rosen AC, Shenhong W, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted therapies: systemic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708-720.
22. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
23. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon F-X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med* 2002;347:446.
24. Liu Y. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71 :917-920.

Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF

Dabrafénib (Tafinlar™)

Vémurafénib (Zelboraf®)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de la protéine kinase BRAF que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée des effets indésirables des inhibiteurs de la protéine kinase BRAF susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives^{1,2}.

Les inhibiteurs de la protéine kinase BRAF inhibent l'activité biologique des résidus sérine-thréonine de la protéine BRAF, une kinase de la voie de signalisation des protéines kinases activées par les facteurs mitogènes (MAP kinases, de l'anglais *mitogen-activated protein kinase*). Ils pourraient également inhiber d'autres kinases de cette même voie ou d'autres voies de signalisation intracellulaires¹⁻⁷. Il est nécessaire d'utiliser un test validé pour le dépistage des mutations V600 du gène *BRAF*^{1,2}.



La tyrosine kinase BRAF et le cancer

Des mutations spontanées de la protéine BRAF, possiblement secondaires à des lésions causées par le soleil, surviennent dans environ 50 à 60 % des cas de cancers de la peau mortels. La protéine BRAF fait partie de la famille des enzymes de signalisation RAF et intervient dans la voie de signalisation intracellulaire des MAP kinases. Les enzymes qui forment cette voie agissent comme de petits interrupteurs qui sont actionnés en réponse à des signaux extracellulaires médiés par des facteurs de croissance. C'est l'activité sérine-thréonine kinase qui régit l'« interrupteur » BRAF¹⁻⁶.

Les signaux extracellulaires des facteurs de croissance stimulent les protéines intracellulaires de la famille RAS, qui attirent les protéines de la famille RAF vers la membrane cellulaire. Elles mobilisent également les protéines de la famille MEK en aval qui, à leur tour, recrutent les protéines ERK, lesquelles activent la croissance, la différenciation et la survie cellulaires⁴⁻⁶.

Jusqu'à 90 % des mutations de *BRAF* sont issues du changement d'un seul acide aminé dans le codon 600 de ce gène : la substitution de la valine à l'acide glutamique³⁻⁵. On la désigne sous le nom « mutation V600E activatrice du proto-oncogène *BRAF* » ou « mutation BRAFV600E ». Elle entraîne l'activation constitutive de la voie de signalisation des MAP kinases, qui¹⁻⁶ :

- favorise la croissance et la prolifération des cellules;
- empêche l'apoptose;
- favorise la survie des cellules cancéreuses;
- favorise la carcinogenèse.

Mode d'administration

Dabrafénib

Le dabrafénib doit être administré 2 fois par jour, par voie orale. Il doit être pris à jeun (au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments), car les aliments réduisent son absorption et son efficacité. Il faut laisser s'écouler 12 heures entre les doses, qui doivent être prises à la même heure tous les jours. Les capsules de dabrafénib doivent être avalées entières, l'une après l'autre, avec de l'eau¹. Si le patient oublie une dose et qu'il lui reste moins de 6 heures avant l'administration de la prochaine dose, il doit sauter la dose oubliée¹.

Vémurafénib

Le vémurafénib est administré par voie orale, 2 fois par jour. Il doit être systématiquement administré à jeun ou avec des aliments. Les comprimés de vémurafénib doivent être avalés entiers, avec un verre d'eau. Ils ne doivent jamais être mâchés ni écrasés². Si le patient oublie une dose, il peut la prendre à condition qu'il lui reste au moins 4 heures avant l'heure d'administration de la prochaine dose afin de respecter son schéma posologique biquotidien. Il ne doit en aucun cas prendre deux doses à la fois¹.

Comment prendre les inhibiteurs de la protéine kinase BRAF

Expliquez aux patients qui suivent un traitement par le dabrafénib que, s'ils oublient une dose, ils peuvent la prendre pourvu qu'il reste au moins 6 heures avant l'administration de la prochaine dose¹.

Les patients qui sont traités par un inhibiteur de la protéine kinase BRAF doivent s'abstenir de consommer du pamplemousse, de la carambole, du pomelo, de la grenade ou des oranges de Séville (oranges amères).

Informez les patients sous vémurafénib d'éviter de prendre les produits suivants en même temps que ce médicament, puisqu'il peut potentialiser leurs effets² :

- café;
- dextrométhorphan.

Mode d'action

Les inhibiteurs de la protéine kinase BRAF sont de petites molécules qui inhibent directement l'activité des sérine-thréonine kinases de l'oncoprotéine BRAF¹⁻⁶. Ils peuvent également inhiber d'autres kinases (enzymes ou protéines) le long de la voie de signalisation des MAP kinases ou d'autres voies de signalisation intracellulaires. Ils bloquent les sites de fixation à l'ATP sur ces kinases pour empêcher la phosphorylation de celles-ci, ce qui stoppe la transmission des signaux cellulaires^{1,2,4}.

Dabrafénib

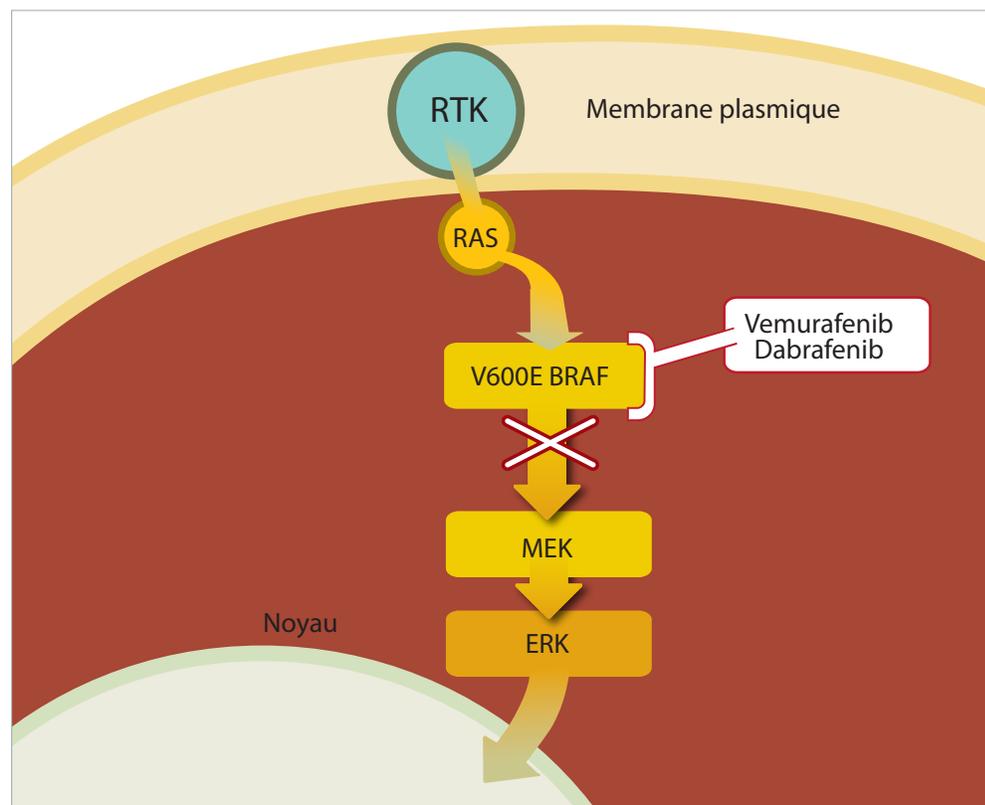
Le dabrafénib fait partie d'une nouvelle génération d'inhibiteurs hautement sélectifs de la protéine kinase BRAF. Son activité sur la protéine kinase BRAF de type sauvage et d'autres protéines kinases de la famille RAF est moindre. Il inhibe la forme mutante BRAFV600E ainsi que les formes mutantes BRAFV600D/V600K et BRAFV600G. À l'instar du vémurafénib, c'est un inhibiteur compétitif des protéines kinases RAF de type/classe 1 (il entre en compétition avec l'ATP), qui se lie à ces dernières lorsqu'elles ont été activées^{1,8,9}.

Vémurafénib

Le vémurafénib, un inhibiteur sélectif de la protéine kinase BRAF, inhibe l'activité sérine-thréonine kinase anormale de certaines formes mutantes du BRAF, notamment BRAFV600E². Il inhibe également les kinases CRAF, ARAF, BRAF de type sauvage, SRMS, ACK1, MAP4K5 et FGR². Cette petite molécule se lie aux sites ATP de ces kinases pour interrompre la signalisation cellulaire anormale⁴. En bloquant ces sites, elle empêche l'activation biologique des enzymes en aval de la voie de signalisation des MAP kinases²⁻⁶.

Le vémurafénib et le dabrafénib¹⁻⁵ :

- inhibent la signalisation anormale;
- perturbent la croissance et la prolifération cellulaires anormales;
- provoquent l'apoptose;
- inhibent la carcinogenèse.



Pharmacocinétique de base

Dabrafénib

La biotransformation du dabrafénib est principalement catalysée par le CYP2C8 et le CYP3A4 dans le foie. Le dabrafénib est un inducteur de le CYP3A4, et il se pourrait qu'il induise également le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, ainsi que les enzymes de la famille UGT (enzymes de la glucuroconjugaison). Par conséquent, il est susceptible d'amoindrir l'efficacité et, dans certains cas, d'accroître la toxicité des médicaments qui sont sensibles à l'induction de ces enzymes¹.

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante du dabrafénib et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou qui sont susceptibles de provoquer des torsades de pointe¹. Par ailleurs, la warfarine, les contraceptifs hormonaux et la dexaméthasone peuvent perdre de leur efficacité lorsqu'ils sont administrés en association avec le dabrafénib. Enfin, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque l'on administre le dabrafénib avec une statine¹.

Vémurafénib

Le vémurafénib est métabolisé principalement par la voie faisant intervenir l'isoenzyme hépatique CYP3A4^{2,4}. C'est un inducteur de le CYP3A4, un inhibiteur modéré de le CYP1A2 et un inhibiteur faible de le CYP2D6². Comme il inhibe la voie de le CYP2C9, il peut altérer la concentration de médicaments comme la warfarine. Le vémurafénib fait augmenter de 2,6 fois l'aire sous la courbe (ASC) de la caféine, un substrat de le CYP1A2, et de 47 % l'ASC du dextrométhorphan, un substrat de le CYP2D6². L'administration concomitante de vémurafénib et de warfarine réduit la clairance de la warfarine, ce qui entraîne une augmentation moyenne de 23 % de l'ASCinf de cette dernière¹.

Le vémurafénib allonge l'intervalle QTc; par conséquent, il faut éviter de l'administrer en même temps qu'un antiarythmique ou d'autres médicaments qui allongent cet intervalle¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Les inhibiteurs de la protéine kinase BRAF sont généralement bien tolérés, les taux d'effets indésirables modérément graves ou graves étant faibles^{1,4,8}. La prise en charge de certains effets indésirables incommodes peut nécessiter une modification de la posologie, un repos thérapeutique, voire l'abandon du traitement^{1,4}.

Le tableau qui suit résume les effets indésirables fréquents des inhibiteurs sélectifs de la protéine kinase BRAF (fréquence globale d'au moins 10 %).

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs sélectifs de la protéine kinase BRAF

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF^{1,2}

Anomalies des résultats d'analyse

- Hausse du taux de phosphatase alcaline (dabrafénib)
- **Hyperglycémie** (dabrafénib)
- Hypophosphatémie (dabrafénib)

Néoplasies (y compris kystes et polypes)

- **Carcinome épidermoïde cutané**
- Papillome cutané

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Arthralgie** (douleur articulaire)
- Douleur aux membres
- Myalgie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopécie
- Coup de soleil (vémurafénib)
- **Éruptions cutanées**
- Érythème (vémurafénib)
- **Hyperkératose**
- Kératose actinique (vémurafénib)
- Kératose séborrhéique (vémurafénib)
- **Prurit** (vémurafénib)
- Réaction cutanée main-pied (dabrafénib)
- **Réaction de photosensibilité** (vémurafénib)
- Xérose

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale (vémurafénib)
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Dysgueusie (altération du goût; vémurafénib)

Troubles généraux

- Asthénie
- Fatigue
- **Fièvre**
- Frissons (dabrafénib)
- Rétention liquidienne (vémurafénib)

Troubles respiratoires

- Toux

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs sélectifs de la protéine kinase BRAF

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Allongement de l'intervalle QT**
- **Réactions d'hypersensibilité**
- **Troubles oculaires**

Quand adresser un patient traité par le dabrafénib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables fréquents suivants apparaît ou s'aggrave¹ :

- lésions cutanées suspectes (nouvelles verrues, plaies ou bosses rougeâtres qui saignent et ne guérissent pas, grain de beauté qui change de forme ou de couleur);
- uvéite et autres troubles oculaires (en particulier, rougeur de l'œil ou douleur à l'œil qui ne disparaissent pas rapidement, altération de la vision, photosensibilité, douleur oculaire, corps flottants, vision floue).

Aviser les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹ :

- symptômes d'hyperglycémie ou d'aggravation du diabète (mictions fréquentes, étourdissements, fatigue, confusion);
- tout symptôme d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations, des évanouissements ou des convulsions;
- douleur abdominale inexpliquée ou autres signes de pancréatite;
- forte fièvre ou épisode fébrile s'accompagnant de complications (frissons, déshydratation, hypotension ou insuffisance rénale).

Quand adresser un patient traité par le vémurafénib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables fréquents suivants apparaît ou s'aggrave¹ :

- lésions cutanées suspectes (nouvelles verrues, plaies ou bosses rougeâtres qui saignent et ne guérissent pas, grain de beauté qui change de forme ou de couleur);
- uvéite et autres troubles oculaires (rougeur, photosensibilité, douleur, enflure, vision floue, corps flottants, altération de la vision).

Aviser les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste² :

- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le quadrant supérieur droit);
- réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée ou rougeur généralisée, sensation de faiblesse, difficulté à respirer ou à avaler, battements cardiaques rapides, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, serrement de la gorge ou enrouement);
- réactions cutanées graves s'accompagnant de fièvre (formation de cloques sur la peau, cloques ou ulcères dans la bouche, rougeur et enflure du visage, des mains ou de la plante des pieds, coups de soleil);
- tout symptôme d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations, des évanouissements ou des convulsions.

◀ Allongement de l'intervalle QT

Les inhibiteurs de la protéine kinase BRAF peuvent prolonger l'intervalle QT. L'emploi de ces agents doit donc être évité chez les patients qui prennent des médicaments prolongeant l'intervalle QT, qui sont susceptibles de provoquer des torsades de pointe ou qui présentent des anomalies électrolytiques ne pouvant être corrigées². Les femmes et les personnes de 65 ans ou plus courent un risque accru de présenter cet effet indésirable^{1,2}.

◀ Arthralgie (douleur articulaire)

Plus de la moitié des patients traités par le vémurafénib et un tiers des patients sous dabrafénib souffrent de douleur articulaire^{1,2}. Chez environ 18 % des patients traités par le vémurafénib, la douleur siège dans les membres, alors que dans 13 % des cas, il s'agit de douleurs ou de crampes musculaires^{1,2}. Treize pour cent (13 %) des patients qui reçoivent du dabrafénib éprouvent des douleurs musculaires et 13 % ressentent des douleurs dans les membres¹.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la douleur articulaire chez les patients traités par un inhibiteur de la protéine kinase BRAF. Une diminution de la dose ou un repos thérapeutique peut aider à la soulager ou à la réduire^{1,2}. Le médecin traitant peut prescrire un analgésique. Aucune mesure préventive n'est recommandée.

◀ Cancer de la peau

On constate l'apparition d'un nouveau mélanome primitif chez 1 à 2 % des patients qui prennent un inhibiteur de la tyrosine kinase BRAF^{1,2}. Cet effet indésirable est imputable à l'activation paradoxale de la voie de signalisation des MAP kinases par ces inhibiteurs⁸. En général, on procède à l'ablation chirurgicale des nouveaux cancers de la peau, et il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par l'inhibiteur de la tyrosine kinase BRAF en cause^{1,2}.

Prise en charge

Surveillance systématique des signes évocateurs d'un carcinome épidermoïde cutané^{1,2,8,22}

Il faut soumettre tout patient qui reçoit un inhibiteur de la tyrosine kinase BRAF à un examen dermatologique poussé au début du traitement, puis lui faire subir des examens de suivi réguliers par la suite afin de détecter toute nouvelle lésion cutanée. Conseillez aux patients de surveiller les signes évocateurs de cancer de la peau et de signaler toute lésion cutanée suspecte à leur médecin :

- grain de beauté qui change de forme ou de couleur;
- nouvelles verrues ou lésions cutanées (hyperkératose);
- bosses rougeâtres qui saignent et qui cicatrisent mal.

Points clés : le cancer de la peau

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase BRAF de type/classe 1 favorisent l'apparition d'un carcinome épidermoïde cutané^{1,7-9}. Jusqu'à 24 % des patients qui prennent du vémurafénib et jusqu'à 11 % de ceux qui sont traités par le dabrafénib sont atteints d'un carcinome épidermoïde cutané^{1,2,7}. Cet effet indésirable se manifeste généralement au début du traitement, en l'espace d'une période médiane de 7 à 9 semaines¹. Des lésions subséquentes apparaissent chez environ un tiers des patients¹.

Les facteurs de risque associés à l'apparition d'un carcinome épidermoïde cutané comprennent l'âge (65 ans ou plus), les antécédents de cancer de la peau et l'exposition chronique au soleil. On traite habituellement ce genre de lésion par ablation chirurgicale^{1,2}. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation dermatologique avant le début du traitement, et d'un suivi systématique pendant celui-ci et au cours des 6 mois suivant son arrêt^{1,2}.

Le risque de carcinome épidermoïde cutané associé aux inhibiteurs de la tyrosine kinase BRAF diminue considérablement lorsqu'ils sont utilisés en association avec un inhibiteur des protéines MEK (association dabrafénib et tramétinib, et association vémurafénib et cobimétinib). En fait, ce type de cancer est imputable à l'activation paradoxale de la voie des MAP kinases au sein des kératinocytes dans lesquels la transduction du signal est activée en amont par une forme mutante du RAS, un processus qui est bloqué par les inhibiteurs des protéines MEK^{1,2}.

Lésions cutanées suspectes

Jusqu'à 39 % des patients traités par le dabrafénib et 24 % de ceux qui prennent du vémurafénib ont une hyperkératose. Recommandez aux patients de signaler toute lésion cutanée suspecte à leur médecin^{1,2} :

- grain de beauté qui change de forme ou de couleur;
- nouvelles verrues ou lésions cutanées (hyperkératose);
- bosses rougeâtres qui saignent et qui cicatrisent mal.

◀ Diarrhée

La diarrhée survient chez environ 28 % des patients traités par le vémurafénib et chez environ 14 % des patients sous dabrafénib^{1,2}.

Prise en charge	
Traitement en vente libre ¹⁰⁻¹³	<p>Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour)</p> <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). <p>Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour)</p> <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 à 4 heures jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.
Remplacement des liquides perdus ¹⁰⁻¹³	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹⁰	<p>Recommandez aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ¹⁰⁻¹³	<p>Recommandez aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par un inhibiteur de la protéine kinase BRAF. Les anti-diarrhéiques permettent généralement de soulager cet effet indésirable qui est fonction de la dose^{4,13}.

- Il peut être nécessaire d'administrer un agent de deuxième intention en présence d'une diarrhée légère ou modérée qui persiste depuis 48 heures malgré la modification de l'alimentation et la prise de lopéramide. Recommandez aux patients de consulter un médecin sans tarder le cas échéant^{4,13} :

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander¹⁰⁻¹³ :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des crampes gastriques.

← Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées sont des effets indésirables fréquemment observés lors du traitement par le vémurafénib². Elles touchent environ 37 % des patients traités, dont 8 % peuvent présenter une éruption modérément grave². De même, le traitement par le dabrafénib est souvent associé à l'apparition d'éruptions cutanées; cela dit, bien que ces dernières soient courantes, elles sont moins fréquentes et moins graves (18 % des patients sont aux prises avec des éruptions cutanées légères ou modérées) que celles qui surviennent durant le traitement par le vémurafénib¹. La maladie de Grover se déclare chez jusqu'à 27 % des patients traités par le dabrafénib^{1,8}, mais on ignore à quelle fréquence elle survient chez les patients qui prennent du vémurafénib⁸.

Prevention

Les méthodes prophylactiques sont recommandées pour prévenir les éruptions cutanées. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{4,15,17,18,21} :

- d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane¹;
- d'hydrater leur peau de 2 à 3 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno[®], ou une crème épaisse et émoullissante sans alcool, telle que la crème à mains Neutrogena[®] Norwegian Formula[®] ou la lotion Vaseline Soins intensifs[®]; les hydratants qui contiennent des céramides peuvent se révéler particulièrement efficaces (Curel[®], Cerave[®], Cutibase Ceramyl[®], EpiCeram[®]);
- d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- de prendre des bains à l'avoine (Aveeno[®]);
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant.

Prise en charge

Prurit léger ou modéré^{8,15}

Si les hydratants topiques n'ont procuré aucun soulagement au bout d'une semaine, on peut utiliser un corticostéroïde topique à dose modérée (triamcinolone à 0,1 %), sauf sur les zones intertrigineuses, sur lesquelles on appliquera un corticostéroïde topique à faible dose (désonide à 0,05 %) ou un inhibiteur de la calcineurine topique (tacrolimus à 0,1 %).

- En l'absence d'atténuation du prurit au bout de 2 semaines de traitement, on pourra passer à un corticostéroïde topique à forte dose (clobétasol à 0,05 %) que l'on appliquera sur toutes les régions touchées, sauf sur les zones intertrigineuses. Il est également possible d'entreprendre une corticothérapie orale (prednisone) à raison de 0,5 à 1 mg/kg par jour, dose que l'on diminuera graduellement sur une période de 2 à 3 semaines.
- Il faut poursuivre l'application des hydratants topiques.
- La prise en charge de la maladie de Grover nécessite, outre l'application d'hydratants topiques, l'administration d'antihistaminiques oraux, l'utilisation intermittente de prednisone par voie orale et l'administration d'acitrétine⁸.

Points clés : les éruptions cutanées

Le traitement préventif est recommandé pour réduire la fréquence des éruptions cutanées de grade 3 et 4 chez les patients traités par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de BRAF⁴. Ceux-ci doivent éviter de s'exposer au soleil et utiliser une crème solaire à large spectre qui contient des filtres UVA, comme le dioxyde de titane, et dont le FPS est de 30 ou plus^{4,15}.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de la protéine kinase BRAF. Le dépistage précoce des symptômes et la mise en route rapide d'un traitement symptomatique sont les pierres angulaires de la prise en charge des éruptions cutanées. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des éruptions d'intensité légère ou modérée^{2,4,15}.

En cas d'éruption cutanée grave, le traitement par le vémurafénib peut devoir être arrêté, si nécessaire, jusqu'à ce que l'éruption se résorbe. Tout patient présentant une telle éruption doit être adressé à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris^{2,4}.

◀ Fièvre

Le dabrafénib peut entraîner des réactions fébriles chez environ 30 % des patients, et ces réactions peuvent s'accompagner de manifestations indésirables graves (grands frissons, déshydratation, hypotension ou insuffisance rénale) chez 5 % d'entre eux. Il faut interrompre le traitement par le dabrafénib si la température du patient est supérieure ou égale à 38,5 °C et évaluer ce dernier en vue de déceler tout signe ou symptôme d'infection. Les réactions fébriles associées au dabrafénib peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement; cela dit, le temps médian qui s'écoule entre l'instauration de celui-ci et l'apparition de telles réactions est de 3 semaines. Après l'épisode fébrile, on peut reprendre le traitement par le dabrafénib en l'associant à une prophylaxie antipyrétique. Il peut être nécessaire de réduire la dose de dabrafénib administrée ou d'interrompre le traitement¹.

Certaines données probantes indiquent que, chez les patients qui reçoivent du dabrafénib en association avec du tramétinib, les antipyrétiques sont efficaces pour la prise en charge du premier accès de fièvre, mais qu'ils ne le sont pas en cas d'épisodes fébriles récurrents (que l'on observe chez près de 80 % des patients). Le temps médian qui s'écoule entre la reprise du traitement et la récurrence de la fièvre est de 25 jours. Les corticostéroïdes sont plus efficaces que les antipyrétiques pour le traitement et la prévention des épisodes fébriles récurrents¹⁴.

◀ Hyperglycémie

Contrairement au vémurafénib, le dabrafénib peut entraîner une hausse modérément grave de la glycémie chez environ 5 % des patients, en particulier ceux qui sont atteints de diabète. Ces patients doivent surveiller systématiquement leur glycémie afin de déceler tout changement et faire l'objet d'un suivi régulier reposant sur des analyses de laboratoire. Les autres patients traités par le dabrafénib doivent demeurer à l'affût des signes évocateurs d'un diabète (étourdissements, mictions fréquentes ou fatigue)¹.

◀ Hyperkératose

L'hyperkératose est un épaissement de la couche la plus superficielle de la peau (couche cornée ou *stratum corneum*). C'est l'un des effets indésirables qui sont le plus souvent associés aux inhibiteurs de la protéine kinase BRAF : il survient chez 24 à 30 % des patients qui sont traités par le vémurafénib et chez 39 % des patients sous dabrafénib¹. Les lésions associées à l'hyperkératose se présentent souvent sous la forme de lésions cutanées arrondies, de verrues ou de boutons lisses, surélevés et durs, recouverts de squames ou de débris. À ce jour, aucun cas d'évolution vers des lésions cancéreuses n'a été observé⁸.

De 9 à 21 % des patients qui suivent un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase BRAF présentent une hyperkératose plantaire (épaissement de la couche cornée de la plante des pieds). Cet épaissement anormal, qui ne doit pas être confondu avec une réaction cutanée main-pied, est habituellement limité aux points de frottement et de pression de la plante des pieds. Il s'accompagne peu fréquemment de cloques et touche rarement les mains⁸.

Prise en charge

Hyperkératose^{1,2,8}

- Les rétinoïdes à action générale peuvent réduire le nombre de lésions d'hyperkératose. Il se peut que le médecin du patient l'oriente vers un dermatologue pour que ce dernier procède à l'ablation de ces lésions par cryothérapie⁸.

Hyperkératose plantaire⁸

- Les patients doivent utiliser régulièrement des crèmes à base d'urée (Uremol®).
- Recommandez aux patients d'éviter de soumettre les points de pression de la plante des pieds à des frottements.

◀ Photosensibilité

Les réactions de photosensibilité sont fréquentes chez les patients traités par le vémurafénib : elles surviennent chez près de la moitié de ceux qui sont exposés à des rayons ultraviolets A (UVA). Jusqu'à 12 % de ces patients subissent des coups de soleil modérément graves^{2,15}. Ce type de réaction s'observe peu fréquemment chez les patients qui prennent le dabrafénib (seuls 3 % d'entre eux sont concernés)⁸.

Prevention

Il est essentiel de prendre des mesures préventives pour éviter les coups de soleil. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur D'ÉVITER de s'exposer au soleil et^{2,8,9,16} :

- d'utiliser toute la journée, qu'ils soient à l'intérieur ou à l'extérieur, une crème solaire à large spectre (FPS de 30 ou plus) qui offre une protection contre les rayons UVA et qui contient des filtres UVA. Recommandez-leur également de porter un chapeau pour se protéger la tête et le visage, des gants, des bas et des chaussures, ainsi que des vêtements qui couvrent les bras et les jambes.
- Informez-les que les rayons UV passent à travers le verre (p. ex., les vitres de la maison ou de la voiture).

Points clés : les réactions de photosensibilité

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des réactions de photosensibilité provoquées par le vémurafénib².

Pour éviter les réactions de photosensibilité, on recommande la prise de mesures préventives². Conseillez aux patients d'éviter de s'exposer au soleil durant le traitement par le vémurafénib. Si c'est impossible, ils doivent porter des vêtements protecteurs qui couvrent bien les bras, les jambes et les pieds, ainsi qu'un chapeau et des gants lorsqu'ils vont au soleil. L'utilisation d'une crème solaire est essentielle. Les patients doivent s'appliquer du baume à lèvres et une crème solaire à large spectre (FPS de 30 ou plus) qui contient un filtre UVA^{2,15,16}.

Certains patients sous vémurafénib présentent des coups de soleil graves accompagnés de cloques douloureuses. Cette réaction peut perturber les activités quotidiennes extérieures^{4,16}. Il est même possible de subir un coup de soleil à travers les vitres d'une voiture¹⁴. L'exposition aux rayons UVA semble être la cause des réactions de photosensibilité¹⁶.

◀ Prurit

Le prurit (démangeaisons) est un effet indésirable fréquent du vémurafénib, qui n'est pas associé au dabrafénib^{1,2}. Près de 1 patient sur 4 souffre de sécheresse de la peau (xérose) et de démangeaisons². Le prurit peut être associé à une xérose ou à une éruption cutanée, ou il peut se manifester seul. Chez les patients sous dabrafénib, il s'accompagne parfois de la maladie de Grover, une acantholyse bénigne, qui se manifeste par l'apparition de lésions papuleuses et érythémateuses, et parfois d'érosions, disséminées généralement sur les bras et le tronc, qui provoquent des démangeaisons d'intensité variable^{8,15}.

Prevention

Afin de prévenir la sécheresse de la peau, une cause fréquente de démangeaisons, recommandez aux patients^{4,15,17,18} :

- d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove® ou Neutrogena®;
- d'appliquer fréquemment des lotions ou des émoullients doux sans alcool, comme la crème Eucerin®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;
- d'alterner entre l'application en monothérapie d'antiprurigineux topiques contenant 1 % de pramoxine, comme Polysporin® Soulagement de la démangeaison, et leur application en association avec un corticostéroïde topique;
- de porter des vêtements amples;
- de se laver à l'eau tiède et de se sécher en se tapotant doucement la peau avec une serviette;
- de se couper les ongles court pour réduire au minimum les conséquences du grattage;
- d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon.

Prise en charge

Prurit léger ou modéré

Recommandez aux patients⁹ :

- d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres;
- de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel®);
- d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;
- d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes;
- d'appliquer des compresses froides sur les régions touchées et de prendre des bains à l'avoine.

Traitement médical¹⁵

- Appliquer un corticostéroïde topique à dose modérée (triamcinolone à 0,1 %) ou à forte dose (clobétasol à 0,05 %) deux fois par jour sur les régions prurigineuses.
- Alternier entre l'application biquotidienne d'un antiprurigineux topique (pramoxine à 1 %) en monothérapie et son application biquotidienne en association avec des corticostéroïdes topiques.
- Utiliser un antihistaminique oral non sédatif ou un antihistaminique H1 de deuxième génération (p. ex., cétirizine, loratadine, desloratadine).

Prurit modéré ou grave

En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin.

Les antihistaminiques H1 oraux de première génération (diphénhydramine, hydroxyzine) peuvent soulager le prurit dans une certaine mesure^{4,18,19}.

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau²⁰. Chez les patients traités par le vémurafénib, il est habituellement accompagné d'une éruption cutanée². Il peut s'avérer incommodant, tant le jour que la nuit¹⁹. Pour réduire la fréquence et l'intensité du prurit, on recommande la prise de mesures préventives. Conseillez aux patients d'éviter l'exposition excessive au soleil et d'employer une crème solaire à large spectre qui contient des filtres UVA, comme le dioxyde de titane, et dont le FPS est de 30 ou plus^{4,15,19}.

◀ Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves telles que l'anaphylaxie ont été signalées. Un cas de réaction d'hypersensibilité s'étant manifesté par une éruption cutanée, de la fièvre, des frissons et une hypotension a été observé 8 jours après le début du traitement par le vémurafénib. Les réactions d'hypersensibilité graves peuvent notamment inclure le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'éruption cutanée généralisée, l'érythème ou l'hypotension. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, le traitement par le vémurafénib doit être arrêté de manière définitive. Les réactions d'hypersensibilité sont moins fréquentes chez les patients qui prennent du dabrafénib que chez ceux qui prennent du vémurafénib^{1,2}.

◀ Troubles oculaires

Bien que ce soit peu fréquent, une uvéite peut apparaître chez les patients qui sont traités par le vémurafénib ou par le dabrafénib^{1,2}. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner une perte de vision. On la traite au moyen d'un corticostéroïde et d'un mydriatique en gouttes ophtalmiques.

La vision floue, l'iritis et la photosensibilité sont d'autres troubles oculaires qui surviennent peu fréquemment chez les patients traités par le vémurafénib ou le dabrafénib. Rarement, une occlusion de la veine rétinienne peut être observée^{1,2}. Les patients doivent demeurer à l'affût des signes et des symptômes suivants. Ils doivent consulter un médecin sans tarder si l'un d'entre eux se manifeste :

- vision floue;
- douleur, rougeur ou enflure oculaire;
- altérations de la vision.

Références

1. Dabrafenib (Tafinlar™) product monograph. GlaxoSmithKline Inc., July 15, 2013.
2. Vemurafenib (Zelboraf™) product monograph. Hoffmann-La Roche Ltd. August 15, 2014.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Hannen JB, et al for the BRIM-3 study group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Engl J Med* 2011;364:2507-16.
4. Lemech C, Arkenau H-T. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the Prise en charge of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:53-66.
5. Sullivan RJ, Flaherty KT. BRAF in melanoma: pathogenesis, diagnosis, inhibition, and resistance. *J Skin Cancer* 2011;2011:423239. Epub Nov 17, 2011. doi: 10.1155/2011/423239.
6. Ades F, Metzger-Filho O. Targeting the cellular signalling: BRAF inhibition and beyond for the treatment of metastatic malignant melanoma. *Dermatol Research Practice* 2012;2012:259170. Epub Dec 15, 2011. doi: 10.1155/2012/259170
7. Eggermont AMM. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47: 2150-57.
8. Anforth R, Fernandez-Penas F, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol* 2013;14:e11-18.
9. Mandala M, Massi D, De Giorgi V. Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors: clinical and pathological challenges and call to action. *Crit Reviews Oncol Hematol* 2013;88:318-337.
10. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13: 181-198.
11. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
12. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
13. Pessi MA, Zilemboa N, Haspinger ER, Molino L, et al. Targeted therapy-induced diarrhea: a review of the literature. *Crit Reviews Oncol Hematol* 2014;90:165-179.
14. Lee CI, Menzies AM, Haydu LE, Azer M, et al. Features and Prise en charge of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2014;24: 468-474.
15. Mavropoulos J, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Opt Oncol* 2014;15:281-301.
16. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Engl J Med* 2012;366:480-1.
17. Segaert S, Cusum EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
18. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Sem Oncol Nurs* 2006;22(3):152-162.
19. Ennslin CJ, Rosen AC, Shenhong W, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted therapies: systemic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708-720.
20. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
21. Quintás-Cardema A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical Prise en charge of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
22. Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Penas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. *Br J Dermatol* 2015;172:239-243.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton

Ibrutinib (Imbruvica™)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (Btk) que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Pour l'heure, il n'y a qu'un seul inhibiteur de la Btk qui est offert au Canada. Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge des effets indésirables associés à ce médicament. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée des effets indésirables de l'inhibiteur de la Btk susmentionné, veuillez consulter la monographie de ce dernier¹.



La tyrosine kinase de Bruton et le cancer

Les lymphocytes B sécrètent des anticorps (protéines qui ciblent les substances étrangères à l'organisme) dans le système lymphatique afin de lutter contre le cancer.

La tyrosine kinase de Bruton (Btk) est une enzyme qui active des substances spécifiques intervenant dans les voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B et des récepteurs de cytokines. Elle fait partie de la famille des tyrosine kinases Tec/Btk qui sont libérées dans le cytoplasme. C'est une molécule de signalisation qui joue un rôle crucial dans la maturation et la migration des lymphocytes B et leur capacité d'adhérence à d'autres cellules^{1,2}.

La Btk est surexprimée dans un certain nombre de cancers à cellules B. Sa surproduction dans les lymphocytes B cancéreux stimule la maturation et la migration de ces derniers ainsi que leur capacité d'adhérence à d'autres cellules. En somme, l'expression de la Btk dans les cellules cancéreuses accroît la prolifération, la migration et la survie des cellules cancéreuses^{1,2}.

Mode d'administration

Ibrutinib

L'ibrutinib doit être pris 1 fois par jour, par voie orale, avec un verre d'eau, avec ou sans aliments, à peu près à la même heure tous les jours¹. Il ne faut ni ouvrir, ni écraser ou mâcher les capsules d'ibrutinib.

Conduite automobile ou utilisation de machines

La fatigue, les étourdissements et l'asthénie sont très fréquents chez les patients qui sont traités par l'ibrutinib. En conséquence, recommandez-leur de faire preuve de vigilance lorsqu'ils conduisent un véhicule ou qu'ils font fonctionner une machine¹.

Comment prendre les inhibiteurs de la Btk

Il faut éviter d'administrer l'ibrutinib en concomitance avec un inhibiteur ou un inducteur puissant ou modéré de le CYP3A¹.

S'il est nécessaire d'instaurer un traitement de courte durée par un inhibiteur de le CYP3A, on interrompra le traitement par l'ibrutinib¹.

Si l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré de le CYP3A s'impose, on doit ramener la dose d'ibrutinib à 140 mg pendant toute la durée de l'utilisation de cet inhibiteur¹.

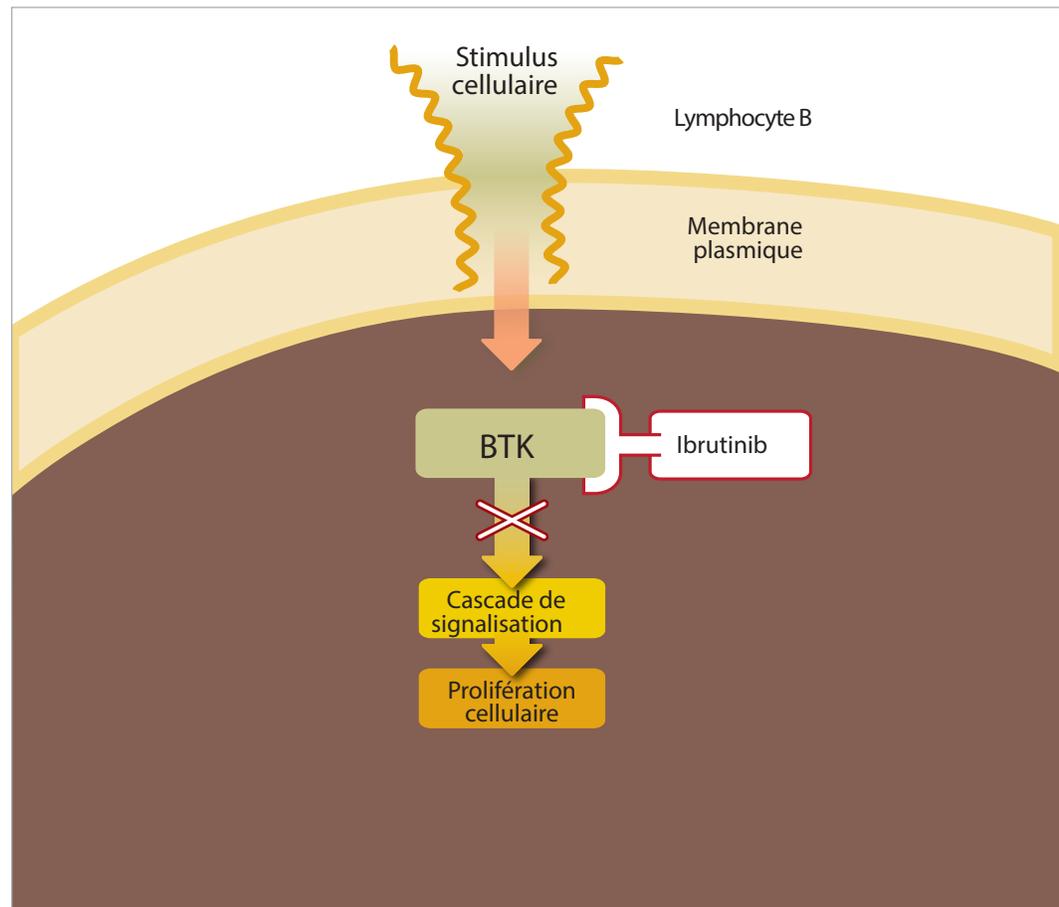
Étant donné que les inducteurs puissants de le CYP3A sont susceptibles de réduire d'environ 10 fois l'exposition plasmatique à l'ibrutinib, il est recommandé de leur substituer des agents qui provoquent une induction moindre de cette isoenzyme¹.

Recommandez aux patients qui prennent de l'ibrutinib d'éviter de consommer les aliments/herbes suivants durant le traitement¹ :

- pamplemousse, carambole, pomelo, grenade et oranges de Séville (inhibiteurs modérés de le CYP3A);
- millepertuis (inducteur puissant de le CYP3A).

Mode d'action

L'ibrutinib est une petite molécule qui inhibe l'activité de la Btk de manière sélective et irréversible et qui bloque ainsi l'activation des lymphocytes B et la voie de signalisation faisant intervenir ces cellules, de même que la croissance des lymphocytes B cancéreux dans lesquels la Btk est surexprimée. L'ibrutinib limite la prolifération et la survie des lymphocytes B cancéreux, ainsi que la migration de ces cellules et leur capacité d'adhérence à d'autres cellules¹.



Pharmacocinétique de base

L'ibrutinib est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450. En conséquence, il ne doit pas être utilisé avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de ces isoenzymes. De plus, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on l'administre en concomitance avec des inhibiteurs et des inducteurs modérés de le CYP3A4 ou de le CYP3A5, qui augmentent et qui réduisent respectivement sa concentration plasmatique. L'ibrutinib inhibe également la glycoprotéine P (PgP) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Il peut donc altérer l'absorption des médicaments qui sont des substrats de ces dernières. Enfin, comme c'est un inhibiteur faible des substrats d'autres isoenzymes du cytochrome P450, il est peu probable qu'on observe des interactions d'importance clinique avec ces derniers en cas d'administration concomitante¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Le tableau qui suit présente les effets indésirables fréquemment associés à l'ibrutinib (fréquence globale d'au moins 10 %).

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la Btk

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Ibrutinib¹

Infections

- Infection des voies respiratoires supérieures
- Infection des voies urinaires
- Pneumonie
- Sinusite

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Arthralgie
- Douleur ostéomusculaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Ecchymoses
- **Éruptions cutanées**
- Pétéchies

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Nausées
- Stomatite

• Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Étourdissements

Troubles généraux

- Fièvre

Troubles oculaires

- Vision floue

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs de la Btk

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Aplasie médullaire**
- **Hémorragie**
- **Lymphocytose**

Quand adresser le patient à un médecin pour une consultation immédiate

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave¹ :

- symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, ulcères buccaux, vomissements, constipation);
- fièvre, frissons ou autres signes ou symptômes d'infection;
- éruptions cutanées, ecchymoses ou présence de taches violacées ou rougeâtres sur la peau évocatrices d'un saignement sous-cutané;
- céphalées ou étourdissements;
- courbatures ou arthralgie.

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants se manifeste¹ :

- hémorragie (saignements graves, présence de sang dans les selles ou dans l'urine, saignement prolongé ou non maîtrisé);
- signes de réaction allergique (urticaire; difficulté à respirer; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge);
- signes de syndrome de lyse tumorale (anomalies du rythme cardiaque, altération de la fonction rénale, convulsions);
- signes d'infection grave (fièvre ou frissons, maux de gorge, congestion pulmonaire, toux, essoufflement, sensation de brûlure accompagnant la miction).

◀ Aplasie médullaire

Les inhibiteurs de la Btk entraînent souvent une aplasie médullaire, c'est-à-dire la suppression de l'activité de la moelle osseuse, qui provoque une baisse du nombre de globules sanguins (cytopénie)¹. On observe une cytopénie chez 17 à 23 % des patients traités par l'ibrutinib. Cet effet indésirable est grave chez 5 à 16 % d'entre eux et entraîne des complications, telles que des infections. Les signes et les symptômes de la cytopénie sont l'anémie (fatigue, faiblesse), la thrombopénie (saignements et ecchymoses spontanés) et la neutropénie (infections fréquentes accompagnées de fièvre, de frissons, d'une irritation de la gorge ou de stomatite). Adressez tout patient présentant ce groupe de symptômes à un oncologue pour qu'il soit évalué sans tarder^{1,6}.

◀ Diarrhée

La diarrhée est l'un des effets indésirables fréquemment associés au traitement par l'ibrutinib (près de la moitié des patients [48 %] traités par ce médicament sont concernés) et elle est généralement légère. Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge de la diarrhée provoquée par l'ibrutinib. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée¹.

Prise en charge	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Traitement énergique par le lopéramide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus^{3,5}	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus³	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation^{3,5}	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

La diarrhée est souvent précédée de signes annonciateurs. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques³⁻⁵. Le lopéramide est recommandé pour traiter la diarrhée modérée ou grave chez les patients qui suivent un traitement ciblé³⁻⁵. Il est essentiel de surveiller étroitement les patients qui prennent ce type de traitement et d'instaurer un traitement antidiarrhéique prophylactique.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander³⁻⁵ :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des douleurs abdominales.

← Éruptions cutanées

Des éruptions cutanées surviennent chez 24 % des patients qui reçoivent de l'ibrutinib¹. Selon certaines données probantes, l'instauration précoce d'un traitement prophylactique des éruptions cutanées provoquées par les traitements ciblés peut réduire la gravité de ces dernières⁷; toutefois, rien ne prouve qu'une telle stratégie est efficace chez les patients traités par l'ibrutinib.

Points clés : les éruptions cutanées

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des éruptions cutanées provoquées par l'ibrutinib. On n'a pas non plus établi si ces éruptions sont semblables à celles qui sont causées par d'autres traitements ciblés.

← Hémorragie

L'ibrutinib réduit le nombre de plaquettes de 52 % et expose par conséquent les patients qui le prennent à un risque élevé de saignement. En effet, on observe des saignements légers (saignements de nez et ecchymoses) chez près de la moitié d'entre eux (48 %). Environ 3 % des cas de saignement associés à l'ibrutinib (saignement gastro-intestinal, saignement dans le cerveau ou présence de sang dans l'urine) engagent le pronostic vital¹.

Prevention

Recommandez aux patients⁶ :

- d'éviter les sports de contact et les activités qui peuvent entraîner des blessures ou des saignements;
- de ne pas utiliser de lames de rasoir pour se raser et d'opter de préférence pour un rasoir électrique;
- de ne pas prendre d'AINS, car ces médicaments augmentent le risque de saignement;
- de ne pas utiliser de soie dentaire ou de cure-dents;
- d'utiliser une brosse à dents à soies souples.

Les points clés : l'hémorragie

Les plaquettes jouent un rôle dans la coagulation du sang; par conséquent, une diminution de leur nombre est associée à une hausse du risque de saignement. Conseillez aux patients d'informer leur médecin de tout épisode de saignement excessif ou de tout signe évocateur d'un saignement (saignement de nez, saignement des gencives, ecchymoses et présence de sang dans les selles ou dans l'urine)^{1,6}. Étant donné que la prise d'un antiagrégant plaquettaire ou d'un anticoagulant est elle aussi associée à un risque de saignement, les patients qui prennent de l'ibrutinib en même temps que ce type de médicaments peuvent présenter un nombre accru de saignements légers. L'utilisation concomitante de l'ibrutinib avec ces médicaments commande donc la prudence¹.

Recommandez aux patients d'éviter de prendre des suppléments qui inhibent l'agrégation plaquettaire, tels que l'huile de poisson et les préparations contenant du lin et de la vitamine E. Par ailleurs, il faut interrompre le traitement par l'ibrutinib pendant les 3 à 7 jours qui précèdent et qui suivent une intervention chirurgicale¹.

La prudence s'impose lorsque l'ibrutinib est prescrit en concomitance avec la warfarine ou un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel). Dans ce cas, il est important de surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe ou symptôme de saignement¹².

◀ Infections

On observe des infections bactériennes, virales ou fongiques ou une sepsie chez 64 % des patients qui prennent de l'ibrutinib. Environ 21 % des patients traités par ce médicament contractent une infection grave, et 2 % d'entre elles sont fatales. La plupart des patients qui signalent une infection sont neutropéniques. Conseillez donc aux patients d'être particulièrement attentifs à l'apparition d'une fièvre ou d'autres signes d'infection¹.

Prevention

Les médecins, le personnel infirmier et les pharmaciens apprennent à leurs patients à reconnaître les symptômes des infections courantes, en particulier¹ :

- les infections des voies respiratoires supérieures;
- la pneumonie;
- la sinusite;
- les infections des voies urinaires.

Recommandez aux patients d'adopter les mesures préventives suivantes⁶ :

- se laver souvent les mains;
- éviter les foules et les contacts avec les personnes qui ont le rhume, la grippe ou un autre type d'infection;
- éviter de manipuler les excréments des animaux;
- porter des vêtements et des accessoires protecteurs (gants et long pantalon) pour faire des travaux à l'extérieur;
- se doucher ou prendre un bain tous les jours et avoir une bonne hygiène buccale;
- désinfecter les coupures et les éraflures;
- éviter de couper les cuticules ou les ongles incarnés;
- consulter leur médecin avant de prendre un rendez-vous chez le dentiste pour un examen ou une intervention;
- consulter leur médecin avant de recevoir quelque vaccin que ce soit.

Adressez tout patient présentant les signes d'une infection à un médecin afin qu'il reçoive des soins immédiats.

Points clés : l'infection

Toute baisse de la numération des globules blancs accroît le risque d'infection. Toutefois, il est possible de réduire la fréquence des infections en prenant des mesures préventives¹.

◀ Lymphocytose

On observe une augmentation passagère du nombre de lymphocytes (augmentation d'au moins 50 % par rapport au nombre initial et nombre absolu de lymphocytes supérieur à 5 000 cellules/ μ L) au début du traitement chez 70 % des patients sous ibrutinib. Cela dit, cette anomalie finit par se résorber chez 80 % d'entre eux. Le temps médian qui s'écoule entre l'instauration du traitement et l'apparition d'une lymphocytose est approximativement d'une semaine, et la durée médiane de cet effet indésirable est d'environ 14 semaines. Il se peut que la lymphocytose soit un effet pharmacodynamique de l'inhibition des processus d'écotaxie et d'adhérence cellulaires dans lesquels intervient la Btk. En conséquence, elle ne doit pas être prise pour une évolution du cancer en l'absence d'autres manifestations cliniques¹.

Références

1. Ibrutinib product monograph. Janssen Inc. November 14, 2014.
2. National Cancer Institute (NCI) Drug Dictionary. Ibrutinib. Accessed December 2014 at: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=638648>.
3. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
4. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
5. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
6. Oncolink. Ibrutinib. University of Pennsylvania (Penn Medicine). Feb 5, 2014. Accessed December 2014 at: http://www.oncolink.org/includes/print_article.cfm?Page=2&id=7028§ion=treatment_options.
7. Dy GK, Adjel AA. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA: A cancer journal for clinicians*. July/Aug 2013; 63(4):249-279.
8. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Sem Oncol Nurs* 2006;22(3):152-162.
9. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
10. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
11. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
12. Chung C, Lee R. Ibrutinib, obinutuzumab, idelalisib, and beyond: review of novel and evolving therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacotherapy* 2014;34(12):1298-1316.

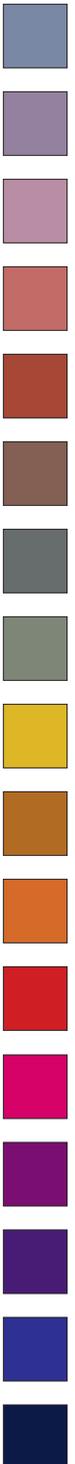
Inhibiteurs du CTLA-4

Ipilimumab (Yervoy™)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA-4) que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée des effets indésirables de l'inhibiteur du CTLA-4 susmentionné, veuillez consulter la monographie de ce dernier¹.

Les inhibiteurs du CTLA-4 sont des anticorps monoclonaux qui se lient à l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain et en bloquent l'activité biologique¹⁻⁶.



Le CTLA-4 et le cancer

L'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA-4) est un régulateur inhibiteur de la réponse immunitaire induite par les lymphocytes T. Cette protéine agit comme un poste de contrôle où les lymphocytes T et leurs activateurs sont mis hors circuit. Ce faisant, une boucle de rétroaction régulatrice vitale pour l'organisme neutralise la réponse immunitaire^{1,2,6}.

Les cellules tumorales produisent des antigènes qui déclenchent une réponse immunitaire. Les cellules présentatrices d'antigène « digèrent » les antigènes tumoraux, puis présentent des fragments de ceux-ci sur leur membrane. Les lymphocytes T ne peuvent reconnaître que les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes et ne réagissent qu'à eux. Lorsque cela se produit, les lymphocytes T expriment deux protéines, le CTLA-4 et le CD28, à leur surface. Le CD28 contrôle l'activation des lymphocytes T, alors que le CTLA-4 régit leur inactivation^{2,6}.

Lorsque le CD28 se lie aux sites CD80 et CD86 des cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T s'activent, croissent et se multiplient. La réponse immunitaire de l'organisme prend de l'ampleur, et les lymphocytes T s'attaquent en masse aux cellules tumorales^{1,2,6}.

La liaison du CD28 aux cellules présentatrices d'antigènes active également le CTLA-4. Ce dernier entre en compétition avec le CD28 pour s'approprier les sites de fixation des cellules présentatrices d'antigène et il y parvient. Lorsque le CTLA-4 se lie aux sites CD80 et CD86, les lymphocytes T sont désactivés et cessent donc de proliférer. La réponse immunitaire de l'organisme s'en trouve donc inhibée. Comme elles ne sont plus menacées d'éradication, les cellules tumorales prolifèrent librement^{1,2,6}.

Le CTLA-4^{1,2,6} :

- inhibe la croissance et la prolifération des lymphocytes T;
- neutralise les défenses immunitaires contre les cellules cancéreuses;
- favorise la survie des cellules cancéreuses;
- favorise indirectement la croissance, la prolifération et la propagation des cellules cancéreuses.

Mode d'administration

L'ipilimumab doit être administré par perfusion intraveineuse en contexte clinique ou hospitalier¹.

Mode d'action

Les inhibiteurs du CTLA-4 sont de grosses molécules qui bloquent l'activité du CTLA-4¹⁻⁶.

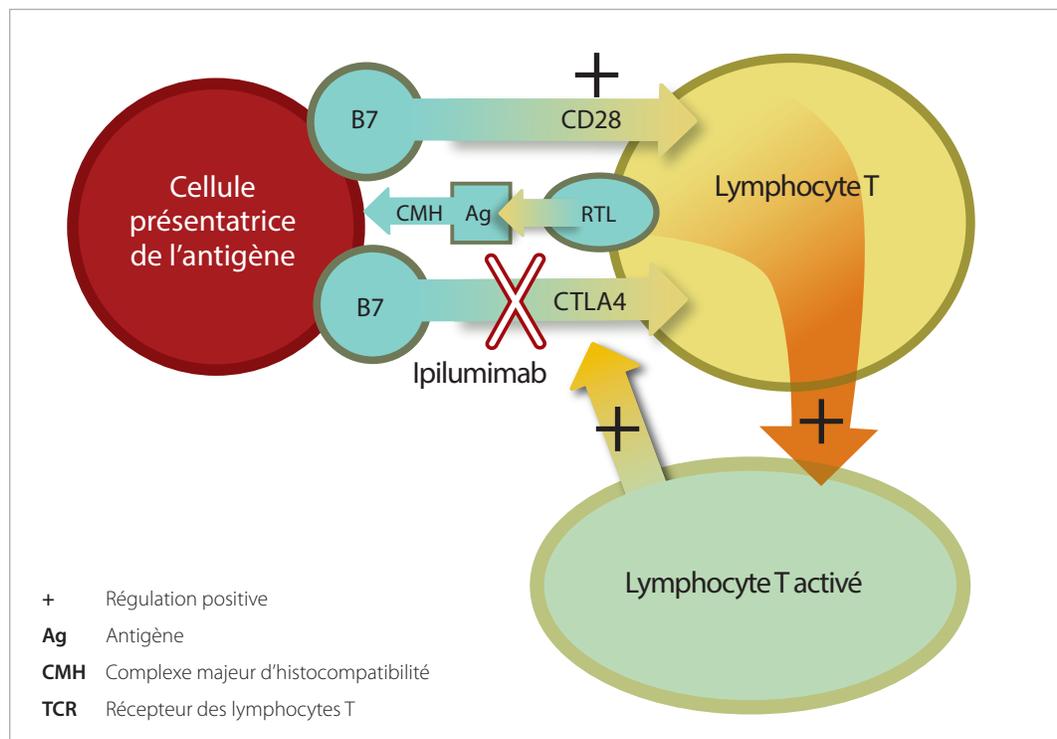
Ipilimumab

L'ipilimumab est un nouveau type d'immunothérapie. Il modifie le système immunitaire pour combattre les cellules tumorales. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de type IgG1 kappa (immunoglobuline G1 kappa). Il se lie au CTLA-4 et en bloque l'activité biologique. En neutralisant l'action inhibitrice du CTLA-4, il active indirectement les lymphocytes T et leur permet de croître et de proliférer. Autrement dit, l'ipilimumab rouvre les vannes de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T¹.

Lorsque l'ipilimumab désactive le CTLA-4, les lymphocytes pénètrent dans les tissus organiques et les tumeurs. La réponse immunitaire s'en trouve accrue, et les cellules tumorales sont détruites. Comme les lymphocytes T s'introduisent également dans les tissus sains, l'ipilimumab peut causer des effets indésirables à médiation immunitaire¹.

L'ipilimumab¹⁻⁶ :

- bloque l'activité inhibitrice que le CTLA-4 exerce sur les lymphocytes T;
- stimule indirectement la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T;
- entraîne indirectement la mort des cellules cancéreuses.



Pharmacocinétique de base

La clairance de l'ipilimumab augmente en fonction du poids, mais n'est pas modifiée par les fonctions rénale et hépatique^{1,2}. Les immunosuppresseurs et les corticostéroïdes (prednisonne à raison d'au moins 15 mg par jour) à action générale peuvent perturber l'activité pharmacodynamique de l'ipilimumab. Par conséquent, il faut éviter d'avoir recours à ces deux types de médicaments durant un traitement par l'ipilimumab, à moins qu'ils ne soient destinés à la prise en charge d'effets indésirables à médiation immunitaire¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Les effets indésirables fréquents de l'ipilimumab (fréquence globale d'au moins 10 %) sont résumés dans le tableau qui suit¹.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du CTLA-4

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Ipilimumab¹

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- [Éruptions cutanées](#)
- [Prurit](#)

Troubles digestifs

- [Diarrhée](#)
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit

Troubles généraux

- Fatigue

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs du CTLA-4

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- [Effets indésirables à médiation immunitaire](#)

Quand adresser le patient à un médecin pour une consultation immédiate

Incitez les patients présentant les signes ou les symptômes suivants à consulter leur médecin ou leur équipe de traitement du cancer sans tarder¹ :

- diarrhée (dès son apparition);
- troubles hépatiques ou signes d'hépatite (jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le quadrant supérieur droit, urine foncée, nausées et vomissements, perte d'appétit, fatigue, ecchymoses au moindre traumatisme).

Quand adresser le patient à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave¹ :

- diarrhée (dès son apparition);
- troubles hépatiques ou signes d'hépatite (jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le quadrant supérieur droit, urine foncée, nausées et vomissements, perte d'appétit, fatigue, ecchymoses au moindre traumatisme);
- éruptions cutanées et démangeaisons;
- troubles neurologiques (perte de sensibilité, perte de capacité fonctionnelle, picotements ou sensation de brûlure);
- troubles endocriniens, y compris une diminution des fonctions hypophysaire, thyroïdienne, surrénalienne et gonadique (fatigue, céphalées, douleur abdominale, sensation de faiblesse, perte d'appétit ou de poids, arrêt des menstruations, baisse de la libido, troubles de la vision).

Aviser les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹ :

- diarrhée (au moins 7 selles par jour), fièvre, signes d'occlusion intestinale, signes de péritonite;
- troubles hépatiques graves ou d'apparition rapide, ou signes marqués d'hépatite aiguë (jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans le quadrant supérieur droit, nausées et vomissements, urine foncée, perte d'appétit, fatigue, ecchymoses au moindre traumatisme);
- réactions cutanées graves (éruptions cutanées accompagnées d'ulcères; formation de cloques, saignement, enflure ou noircissement de la peau);
- troubles neurologiques graves et soudains (p. ex., syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave, neuropathie motrice périphérique);
- troubles endocriniens graves, tels qu'une crise surrénalienne;
- réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée ou rougeur généralisée, sensation de faiblesse, difficulté à respirer ou à avaler, battements cardiaques rapides, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, serrement de la gorge ou enrouement).

◀ Diarrhée

La diarrhée peut être un signe de colite, une affection qui peut s'avérer mortelle. Il faut être vigilant car la diarrhée peut être un effet indésirable à médiation immunitaire, à moins qu'une autre cause n'ait été déterminée. Le traitement de la diarrhée à l'aide de médicaments en vente libre est à proscrire. Peu importe la gravité de la diarrhée, les patients doivent être adressés à leur médecin sans tarder aux fins d'évaluation^{1,9}. Durant le traitement par l'ipilimumab, la fréquence de la diarrhée s'établit à environ 30 % et celle de la diarrhée grave (au moins 7 selles par jour) varie entre 5 et 7 %¹.

Adressez tout patient atteint de diarrhée à son médecin pour qu'il reçoive des soins sans tarder.

Prise en charge	Soins de soutien ⁶	Corticothérapie ^{6,11}	Autres interventions ⁶
	<ul style="list-style-type: none">• Modification de l'alimentation• Hydratation <p>Le médecin peut prescrire :</p> <ul style="list-style-type: none">• du loperamide ou l'association atropine-diphénoxylate (Lomotil^{MD}) en cas de diarrhée légère ou modérée (jusqu'à 6 selles par jour).	<p>En présence d'une diarrhée prolongée (5 à 7 jours) ou modérée :</p> <p>Budésone (3 mg, 3 fois par jour, par voie orale) ou prednisone (1 mg/kg par jour) et prévoir une diminution graduelle de la dose sur une période de 4 à 6 semaines</p> <ul style="list-style-type: none">• En présence d'une diarrhée grave (au moins 7 selles par jour) :• Méthylprednisolone (1 à 2 mg/kg par jour par voie intraveineuse) OU prednisone (1 à 2 mg/kg par jour) et prévoir une diminution graduelle de la dose sur une période de 4 à 6 semaines	<ul style="list-style-type: none">• Infliximab• Alimentation parentérale totale ou intervention chirurgicale

Points clés : la diarrhée

En présence de diarrhée chez les patients traités par l'ipilimumab, il est important de déconseiller l'utilisation de médicaments en vente libre et de diriger les patients vers leur médecin^{1,2}. La diarrhée se déclare habituellement après 6 semaines de traitement¹¹.

En l'absence de traitement, la diarrhée grave (au moins 7 selles par jour) provoquée par la prise de l'ipilimumab est associée à un risque élevé de perforation de l'intestin. Le taux de mortalité lié à cette complication est de 5 %. Ses symptômes comprennent :

- les selles liquides;
- la douleur abdominale;
- la fièvre;
- les nausées;
- les vomissements;
- la douleur anale.

La diarrhée à médiation immunitaire cède généralement devant une restriction de l'apport alimentaire et la prise de corticostéroïdes, mais il peut être nécessaire d'administrer un traitement immunosuppresseur, même en cas de diarrhée légère ou modérée^{1,7}.

◀ Effets indésirables à médiation immunitaire

L'ipilimumab est le plus souvent associé à des effets indésirables causés par une activité immunitaire accrue ou excessive. La majorité de ces effets indésirables à médiation immunitaire sont de nature inflammatoire. Ils peuvent être soulagés au moyen d'un traitement médical approprié ou encore par le retrait de l'ipilimumab¹. Dans les cas graves, l'administration de fortes doses de corticostéroïdes à action générale, associée ou non à un traitement immunosuppresseur, peut s'avérer nécessaire¹.

Environ 64 % des patients traités par l'ipilimumab présentent des effets indésirables à médiation immunitaire. Dans la majorité des cas, ces effets surviennent au bout de 9 semaines de traitement, durant la phase d'induction, mais il arrive qu'ils se manifestent des mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate sont essentiels pour réduire au minimum les complications potentiellement mortelles. Les effets indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel organe, système ou appareil, mais ils intéressent le plus souvent l'appareil digestif, le foie, la peau, le système nerveux et le système endocrinien.

Comme les signes et les symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire ne sont pas nécessairement spécifiques, il faut aviser les patients de toujours garder cette possibilité à l'esprit, et de consulter immédiatement un médecin le cas échéant. Les effets indésirables suivants doivent être considérés comme étant à médiation immunitaire, à moins qu'une autre cause n'ait été précisée¹ :

- diarrhée;
- augmentation de la fréquence des selles;
- éruptions cutanées;
- selles sanguinolentes;
- résultats plus élevés aux épreuves de la fonction hépatique;
- troubles endocriniens, tels que l'hypophysite, l'insuffisance surrénalienne (y compris la crise surrénalienne), l'hypopituitarisme, l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, la baisse du taux sanguin de corticotrophine et le syndrome de Cushing;
- autres (épisclérite, uvéite, neuropathie, pancréatite).

L'apparition d'effets indésirables à médiation immunitaire est associée à une régression tumorale. Leur traitement au moyen de corticostéroïdes ne semble pas modifier l'activité antitumorale².

Les effets indésirables à médiation immunitaire peuvent entraîner la mort.

Par conséquent, recommandez aux patients de signaler immédiatement à leur médecin tout signe ou symptôme évocateur de tels effets, en particulier s'il s'aggrave.

Conseillez-leur vivement de ne pas faire l'essai de médicaments en vente libre pour traiter ces signes/symptômes sans avoir consulté au préalable leur médecin.

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées sont l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors du traitement par l'ipilimumab^{2,6}. Elles surviennent chez environ 43,5 % des patients, dont 3 % présentent une forme grave pouvant être mortelle¹. À moins qu'une autre cause n'ait été cernée, il faut présumer que toutes les éruptions cutanées sont un effet indésirable à médiation immunitaire. Quelle que soit la gravité des éruptions, les patients doivent être adressés à leur médecin aux fins d'une évaluation immédiate.

Points clés : les éruptions cutanées

Chez les patients traités par l'ipilimumab, les éruptions cutanées à médiation immunitaire apparaissent généralement après 2 à 4 semaines de traitement. En général, elles touchent le visage et la tête, et la paume des mains et la plante des pieds sont épargnées. Le traitement peut également exacerber une affection existante, comme l'eczéma ou la rosacée. Les éruptions cutanées peuvent s'aggraver après chaque dose¹⁰. Quelle que soit la gravité des éruptions, les patients doivent être adressés à leur médecin aux fins d'une évaluation immédiate¹.

Les éruptions cutanées provoquées par l'ipilimumab peuvent être asymptomatiques ou s'accompagner d'un prurit. Habituellement, elles sont réticulées, érythémateuses, œdémateuses et maculopapuleuses, et elles apparaissent souvent sur le tronc et les membres¹².

Souvent, le traitement des éruptions cutanées et du prurit est symptomatique et ne nécessite ni l'interruption ni l'abandon du traitement par l'ipilimumab^{11,12}.

Un traitement symptomatique est recommandé en cas d'éruptions cutanées légères ou modérées, mais l'administration d'un traitement d'ordonnance peut s'avérer nécessaire, quelle que soit la gravité des éruptions. Des éruptions cutanées graves sont susceptibles d'évoluer vers des maladies de la peau à médiation immunitaire potentiellement mortelles telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) et une éruption cutanée compliquée par une ulcération sur toute l'épaisseur du derme ou la nécrose des tissus^{1,6}.

Les patients qui présentent des éruptions cutanées légères ou modérées sous ipilimumab peuvent devoir interrompre le traitement jusqu'à ce que ces manifestations disparaissent. En présence de troubles cutanés graves à médiation immunitaire, il faut cesser l'administration du médicament^{1,6}.

← Prurit

Jusqu'à 26 % des patients traités par l'ipilimumab présentent un prurit. Il faut considérer le prurit comme étant un effet indésirable à médiation immunitaire, à moins qu'une autre cause n'ait été établie. Dirigez tous les patients vers leur médecin pour qu'ils soient évalués sans tarder^{1,2}.

Prise en charge

En cas de démangeaison légère ou modérée, adressez le patient à son médecin.

Recommandez aux patients³ :

- d'appliquer fréquemment des lotions ou des émoullients doux, comme la crème Eucerin[®], la crème à mains Neutrogena[®] Norwegian Formula[®] ou la lotion Vaseline Soins intensifs[®] afin d'atténuer ou d'éliminer les démangeaisons du tronc et des membres;
- de choisir des produits antidémangeaisons;
- d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove[®] ou Neutrogena[®];
- de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel[®]);
- d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon;
- d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;
- d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes.

En cas de démangeaisons intenses et généralisées, dirigez le patient vers le service des urgences.

- Les compresses froides, les antihistaminiques oraux de première génération (diphénhydramine, hydroxyzine), les corticostéroïdes topiques à dose modérée (crème de bétaméthasone à 0,1 %) et les traitements topiques à base d'urée associés à des antiprurigineux peuvent soulager les symptômes^{2,6}.
- En présence d'un prurit accompagné de démangeaisons intenses, le médecin peut prescrire des corticostéroïdes topiques à forte dose et de la prednisone administrée par voie orale (1 mg/kg)⁶.

Références

1. Yervoy™ product monograph. Bristol-Myers Squibb Canada. February 1, 2012.
2. Verschraegen C. The monoclonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab in the treatment of melanoma. *Cancer Prise en charge & Research* 2012;4:1-8.
3. Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47:2150-2157.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2010;363:711-723.
6. Lemech C, Arkenau H-T. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the Prise en charge of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:53-66.
7. O'Day S, Weber JS, Wolchok JD, Richards JM, et al. Effectiveness of treatment guidelines on diarrhea and colitis across ipilimumab studies. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl); abstract 8554.
8. Ades F, Metzger-Filho O. Targeting the cellular signalling: BRAF inhibition and beyond for the treatment of metastatic malignant melanoma. *Dermatol Research Practice* 2012;2012:259170. Epub Dec 15, 2011. doi: 10.1155/2012/259170.
9. Cheng R1, Cooper A, Kench J, Watson G, Bye W, McNeil C, Shackel N. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan 16. doi: 10.1111/jgh.12888. [Epub ahead of print]
10. Minkis K, Garden BC, Wu S et al. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;69:e121-8.
11. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Prise en charge of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012 Jul 20;30(21):2691-7.
12. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the Prise en charge of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:161-9.

Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr)

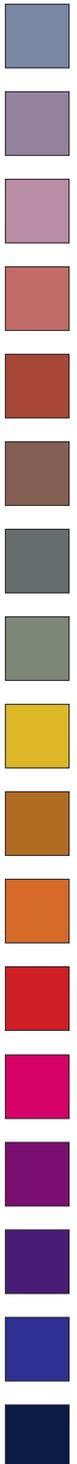
Afatinib (Giotrif®) **Géfitinib (Iressa®)**
Cétuximab (Erbix®) **Panitumumab**
Erlotinib (Tarceva®) **(Vectibix®)**

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

La prise en charge de la diarrhée et de la mucite provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr fait l'objet de lignes directrices factuelles, mais il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge des autres effets indésirables de ces inhibiteurs. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFr susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives¹⁻⁵. Les réactions liées à la perfusion, qui se produisent parfois à l'administration de médicaments par voie intraveineuse, surviennent généralement en contexte clinique ou hospitalier; elles ne seront donc pas abordées.

Cinq inhibiteurs de l'activité de la voie de signalisation du récepteur de l'EGFr sont offerts au Canada.

- L'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib sont administrés par voie orale. Ils ont des modes d'action et des tableaux d'effets indésirables comparables^{1,3,4,6}.
- Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux qui doivent être administrés par perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique^{2,5}.



L'EGFr et le cancer

L'EGFr est un récepteur transmembranaire. Il appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER). On l'appelle également « HER1 » et « EGFr/HER1 »^{5,6}.

L'EGFr et ses ligands jouent un rôle clé dans les voies de transduction du signal qui régulent⁷ :

- la prolifération cellulaire;
- la survie cellulaire;
- la différenciation cellulaire.

Dans les cellules cancéreuses, la surexpression ou la mutation de l'EGFr ou encore la surproduction de ses ligands entraîne une signalisation continue. Ce dérèglement des voies de transduction du signal^{7,8} :

- stimule la prolifération des cellules cancéreuses;
- prolonge la durée de vie des cellules cancéreuses en inhibant leur apoptose (mort cellulaire);
- accroît la mobilité des cellules et favorise ainsi l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses;
- favorise l'angiogenèse tumorale.

Mode d'administration

Afatinib

L'afatinib s'administre 1 fois par jour, par voie orale, à jeun (au moins 1 heure avant ou 3 heures après l'ingestion de nourriture)¹.

Cétuximab

Le kétuximab est administré 1 fois par semaine par perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique².

Erlotinib

L'erlotinib est un médicament qui s'administre 1 fois par jour, par voie orale, au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de nourriture³.

Géfitinib

Le géfitinib est aussi un médicament qui s'administre 1 fois par jour, par voie orale, avec ou sans aliments⁴.

Panitumumab

Le panitumumab est administré par perfusion intraveineuse 1 fois toutes les 2 semaines en contexte hospitalier ou clinique⁵.

Mode de vie et médicaments

Le tabagisme peut réduire l'exposition à l'erlotinib de 50 à 60 %³.

Comment prendre les inhibiteurs de l'EGFr

- Les comprimés d'erlotinib doivent être pris avec un verre d'eau au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de nourriture, à la même heure tous les jours. Conseillez aux patients de ne pas écraser, couper, ni croquer les comprimés. Dites aux patients qui sont incapables d'avalier les comprimés entiers de les dissoudre dans 50 mL d'eau. Toute trace du médicament doit être consommée³.
- Le géfitinib doit être pris par voie orale, avec ou sans aliments⁴. Les patients qui sont incapables d'avalier les comprimés peuvent les dissoudre (sans les écraser) dans un demi-verre d'eau. Il faut alors brasser le liquide jusqu'à ce que les comprimés soient complètement dissous (environ 10 minutes) et le boire sans tarder. Ensuite, remplir à nouveau le verre d'eau à moitié et boire immédiatement. La solution contenant les comprimés dissous peut être administrée par sonde nasogastrique⁴.
- L'afatinib doit être pris tous les jours à la même heure, au moins 1 heure avant ou 3 heures après l'ingestion de nourriture, car la prise concomitante d'un repas riche en matières grasses peut réduire de 50 % l'exposition à ce médicament. Les comprimés d'afatinib doivent être avalés entiers avec de l'eau. Conseillez aux patients de ne pas les couper ni les écraser¹.
- Le jus de pamplemousse, la carambole, le pomelo, la grenade, les oranges de Séville (oranges amères) et d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent ralentir la biotransformation de l'erlotinib et du géfitinib et augmenter leurs concentrations plasmatiques⁴.

Mode d'action

Afatinib, erlotinib et géfitinib

L'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib sont de petites molécules qui inhibent la tyrosine kinase. Dans les cellules cancéreuses, ils interrompent la signalisation continue faisant intervenir l'EGFr en se liant à la portion intracellulaire de cette protéine et en bloquant ainsi la transduction du signal en aval^{7,9}. Le mode d'action de l'afatinib diffère de celui du géfitinib et de l'erlotinib en ce sens que l'afatinib se lie également à d'autres membres de la famille Erb (Erb2 ou HER2 et Erb4 ou HER4) et qu'il se lie de manière irréversible aux tyrosine kinases de l'EGFr et bloque ainsi de façon permanente les voies de signalisation dans lesquelles elles interviennent, alors que les liaisons de l'erlotinib et du géfitinib avec ces protéines sont réversibles^{1,6,10}.

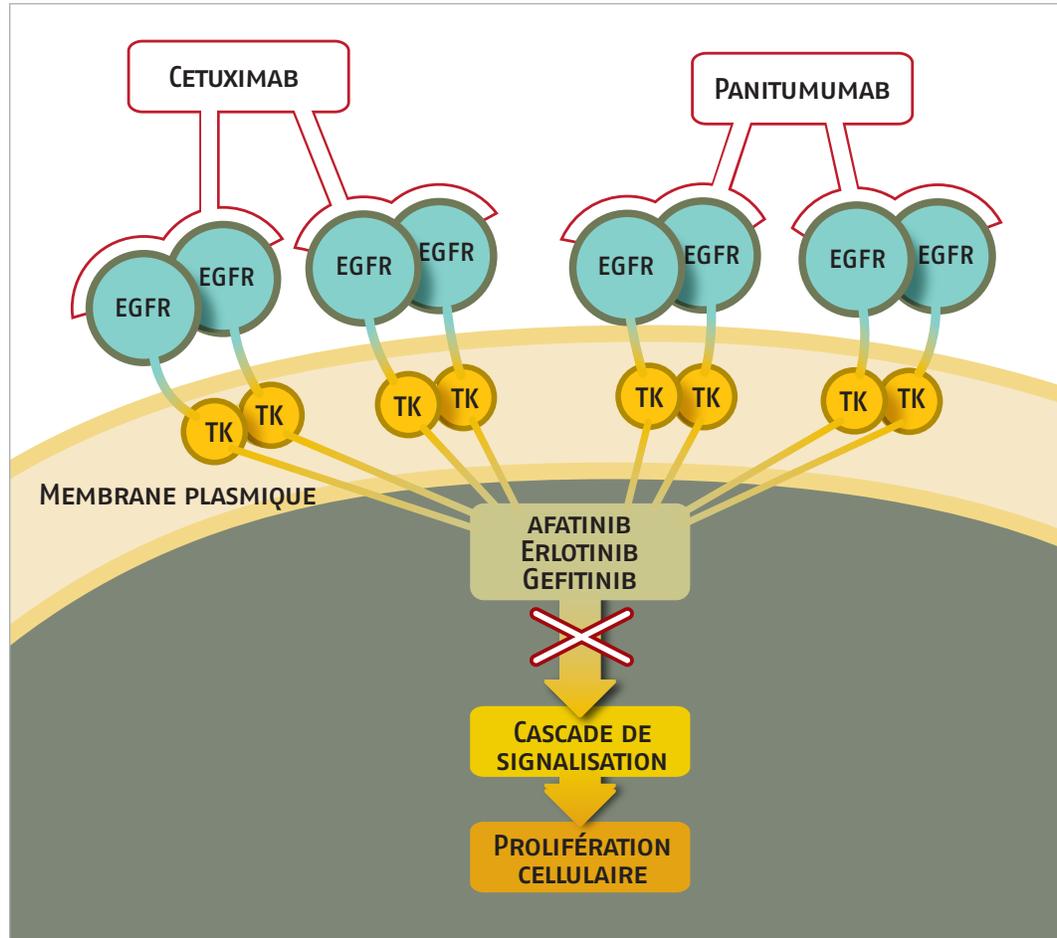
L'inactivation des voies de signalisation de l'EGFr inhibe⁷ :

- la prolifération des cellules cancéreuses;
- la production du facteur de croissance angiogénique;
- l'angiogenèse tumorale;
- l'invasion des cellules cancéreuses.

Cétuximab, panitumumab

Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux qui se lient à la portion extracellulaire de l'EGFr et qui empêchent ainsi d'autres ligands d'activer sa voie de signalisation. L'inhibition de cette voie depuis l'extérieur des cellules cancéreuses produit presque les mêmes effets que ceux des inhibiteurs de la tyrosine kinase qui agissent à l'intérieur de ces cellules. Le cétuximab et le panitumumab freinent⁷ :

- la prolifération des cellules cancéreuses;
- la production du facteur de croissance angiogénique;
- l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses.



Pharmacocinétique de base

L'afatinib est principalement éliminé dans les fèces par suite de son excrétion biliaire¹. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P (Pgp) peuvent accroître l'exposition à ce médicament³.

L'erlotinib et le géfitinib sont principalement biotransformés dans le foie, par la voie faisant intervenir l'isoenzyme CYP3A4. Ils peuvent interagir avec d'autres inducteurs ou inhibiteurs de cette voie métabolique, ce qui peut modifier leur concentration plasmatique^{3,4}. Étant donné que les antagonistes des récepteurs H2 (ranitidine, famotidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent diminuer la concentration plasmatique du géfitinib, il faut les utiliser avec prudence chez les patients qui prennent ce médicament.

L'erlotinib est également métabolisé, dans une moindre mesure, par les isoenzymes CYP1A2 et CYP1A1. Le tabagisme favorise la biotransformation par ces voies, ce qui augmente la clairance de l'erlotinib et amoindrit la réponse thérapeutique^{3,36}. La solubilité de l'erlotinib dépend du pH. Les médicaments qui modifient le pH des voies digestives supérieures, comme l'oméprazole, réduisent de 46 % l'exposition à l'erlotinib³.

Puisque les antiacides, les antagonistes des récepteurs H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons sont susceptibles d'atténuer les effets pharmacologiques de l'erlotinib, il faut éviter dans la mesure du possible de les administrer en même temps que ce dernier. S'il est nécessaire d'administrer un antiacide à un patient qui est traité par l'erlotinib, on recommande de laisser s'écouler plusieurs heures entre les prises de ces deux médicaments¹⁹. Par ailleurs, les patients qui prennent de la ranitidine 2 fois par jour doivent prendre l'erlotinib au moins 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de celle-ci.

On ignore si les interactions médicamenteuses entre l'erlotinib et les médicaments de ces trois classes thérapeutiques peuvent faire échouer le traitement par l'erlotinib. Compte tenu des données probantes dont on dispose pour l'instant, la logique et la prudence veulent que l'on évite dans la mesure du possible l'administration concomitante de l'erlotinib avec un inhibiteur de la pompe à protons ou un antagoniste des récepteurs H2. La stratégie qui consiste à user de prudence lorsqu'on l'administre de la ranitidine ou de la cimétidine à un patient sous erlotinib serait un compromis raisonnable. Avant de prendre quelque décision clinique que ce soit à propos de l'utilisation concomitante d'erlotinib et d'un traitement qui réduit la sécrétion d'acide gastrique, il convient de mettre en balance les bienfaits possibles d'une modification ou de l'abandon de ce traitement avec les effets négatifs que pourrait avoir une telle stratégie sur le patient³⁵.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

L'EGFr est exprimé dans les tissus épithéliaux normaux, tels que la peau, les follicules pileux et la paroi interne du tractus gastro-intestinal, ce qui explique que les troubles cutanés et digestifs sont les effets indésirables les plus couramment associés aux inhibiteurs de l'EGFr^{8,11,12}.

Les effets indésirables qui sont le plus souvent associés aux inhibiteurs de l'EGFr (fréquence globale d'au moins 10 %) sont résumés dans le tableau qui suit¹⁻⁵.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de l'EGFr

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

.....

Anomalies des résultats d'analyse

- Hypomagnésémie (cétuximab)

Infections

- Cystite (afatinib)
- Infection des voies respiratoires supérieures (afatinib)

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Dorsalgie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Acné
- Alopecie (afatinib)
- Dermatite acnéiforme
- Desquamation (panitumumab)
- **Éruption** exfoliative (panitumumab)
- **Éruptions cutanées [photo]**
- Érythème (panitumumab)
- Fissures cutanées
- **Périonyxis [photo]**
- Prurit
- **Xérose**

Troubles digestifs

- Chéilite (afatinib)
- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- **Stomatite [photo]**
- Vomissements
- **Xérostomie**

.....

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Anorexie
- Hypokaliémie (afatinib)
- Perte de poids

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Étourdissements (afatinib)

Troubles généraux

- Douleur (cétuximab)
- Douleur thoracique (erlotinib)
- Fatigue
- Fièvre
- Œdème périphérique (panitumumab)
- Réactions liées à la perfusion (cétuximab)

Troubles hépatobiliaires

- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique

Troubles oculaires

- Conjonctivite
- Kératoconjonctivite sèche (erlotinib)
- Trichomégalie **[photo]** (panitumumab)

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Épistaxis (afatinib)
- Pharyngite (cétuximab)
- Rhinopharyngite (afatinib)
- Rhinorrhée (afatinib)
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie (erlotinib)
-

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs de l'EGFr

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Altérations des cheveux et des poils associées aux inhibiteurs de l'EGFr**

Quand adresser le patient à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave¹⁻⁵ :

- troubles oculaires (douleur, enflure ou rougeur oculaire, vision floue, photosensibilité ou autres altérations de la vision);
- douleur, rougeur et enflure autour des ongles, ou encore changement de couleur ou décollement de ceux-ci;
- inflammation affectant n'importe quelle partie de la bouche (muqueuse des joues, gencives, lèvres ou palais);
- diarrhée, nausées, douleur abdominale, perte d'appétit ou signes de déshydratation;
- signes et symptômes d'infection.

Avisiez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹⁻⁵ :

- toux ou fièvre persistante et difficultés soudaines à respirer –un médecin doit être consulté sans tarder, car ces symptômes pourraient signaler une pneumopathie interstitielle, un effet indésirable rare, mais grave. La pneumopathie interstitielle peut se manifester dès le 5e jour du traitement et jusqu'à plus de 9 mois après le début de celui-ci¹³;
- signes d'insuffisance hépatique (malaise, jaunissement de la peau ou des yeux), d'insuffisance rénale (faible diurèse ou anurie), d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales (selles noires goudroneuses, présence de sang dans l'urine ou dans les expectorations) ou encore de cystite hémorragique (sensation de brûlure à la miction ou présence de sang dans l'urine) commandent également la consultation d'un médecin sans tarder;
- réactions allergiques au médicament (enflure des lèvres, urticaire, éruption semblable à une urticaire);
- éruptions cutanées, changement de couleur de la peau, apparition de cloques sur la peau ou desquamation (ces signes peuvent être évocateurs d'une réaction cutanée grave appelée « syndrome de Stevens-Johnson »);
- faiblesse ou fatigue intenses (ces signes peuvent dénoter un taux sanguin de magnésium excessivement faible);
- signes d'embolie pulmonaire (essoufflement, sensation de lourdeur dans la poitrine, présence de liquide dans les poumons).

◀ Altérations des cheveux et des poils associées aux inhibiteurs de IEGFr

De 2 à 3 mois après le début du traitement par un inhibiteur de l'EGFr, on peut observer les altérations suivantes³⁸ :

- cheveux frisés, fins ou cassants;
- chute des cheveux;
- croissance rapide et démesurée des cils, qui deviennent incommodants (trichomégalie) **[photo]**.

Après 2 ou 3 mois de traitement, une alopecie non cicatricielle s'installe chez certains patients. Il peut s'agir d'une alopecie limitée à la zone frontale ou d'une alopecie clairsemée (petites plaques localisées), et elle a tendance à évoluer vers une alopecie diffuse en cas de traitement prolongé. Elle peut se résorber spontanément dans certains cas. En général, elle cède à l'arrêt du traitement; cela dit, la qualité de la repousse des cheveux est variable. Aucune donnée n'a été publiée à ce jour sur les interventions destinées à réduire ou à prévenir l'alopecie non cicatricielle chez les patients traités par un inhibiteur de l'EGFr. Les interventions recommandées ont pour but de prodiguer des soins de soutien (éducation, utilisation de cosmétiques) et sont fondées sur les études portant sur l'alopecie androgénétique chez l'homme et chez la femme³⁸.

◀ Diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable courant des inhibiteurs de l'EGFr; il a été noté chez une proportion de patients recevant un médicament de cette classe allant jusqu'à 54 %, particulièrement chez ceux traités par l'erlotinib et l'afatinib¹⁻⁵. En fait, jusqu'à 96 % des patients qui prennent de l'afatinib sont en proie à des épisodes de diarrhée¹, et chez 15 %, ces épisodes se manifestent par des symptômes modérément graves, tels qu'une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale¹. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée¹⁴.

Prise en charge Traitement en vente libre ^{14-16,37}	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du loperamide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures ou 10 comprimés/24 heures dans le cas de l'afatinib)¹. Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Replace lost fluids ^{14-16,37}	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹⁴	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ^{14-16,37}	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

La diarrhée provoquée par les inhibiteurs de l'EGFr est souvent précédée de signes annonciateurs. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques¹⁵. Le loperamide est recommandé pour traiter la diarrhée modérée à grave chez les patients recevant un inhibiteur de l'EGFr^{14,15}.

En général, la diarrhée provoquée par les inhibiteurs de l'EGFr survient durant les 4 premières semaines du traitement. Cependant, dans le cas de l'afatinib, elle peut se manifester au cours des 7 premiers jours³⁷. Elle est habituellement légère ou modérée^{6,10}. La mise en route précoce d'un traitement adéquat par le loperamide permet de prévenir l'apparition d'une diarrhée grave^{6,16}, un effet indésirable qui survient en l'espace de 6 semaines chez les patients qui prennent de l'afatinib¹.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander¹⁵ :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème (radiothérapie ou chimiothérapie);
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des douleurs abdominales.

← Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées [photo] surviennent chez plus de 50 % et jusqu'à 100 % des patients traités par un inhibiteur de l'EGFr^{1-5,20,24,25}. La plupart des patients éprouvent une éruption légère ou modérée; les cas graves sont peu fréquents^{12,20}. Ces manifestations tendent à être plus courantes et graves chez les personnes recevant un traitement intraveineux²⁰. L'exposition au soleil tend à les aggraver¹.

Les patients qui prennent du panitumumab, du cétuximab ou de l'erlotinib tendent à avoir des éruptions papulopustuleuses plus intenses que ceux qui reçoivent du géfitinib. Bien souvent, les éruptions attribuables au panitumumab se manifestent par un plus faible nombre de lésions inflammatoires et pustuleuses et par un plus grand nombre de lésions surélevées rougeâtres et de zébrures rouges persistantes (ces zébrures apparaissant à la surface de la peau sont attribuables à la dilatation des capillaires). Les effets toxiques cutanés de l'afatinib n'ont pas été aussi bien décrits que ceux des autres inhibiteurs de l'EGFr, mais il semblerait qu'ils se manifestent de la même façon que ces derniers²¹.

Un corpus croissant de données indique que la mise en œuvre précoce de stratégies préventives, y compris l'administration d'antibiotiques oraux, comme la doxycycline ou la minocycline, peut réduire la gravité des réactions cutanées^{21,22,26,27}.

En général, les éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr atteignent leur paroxysme en l'espace de 4 à 6 semaines et s'atténuent après 8 semaines. Toutefois, les altérations de la peau qui leur sont associées (plaques rouges surélevées, changement de couleur de la peau) peuvent persister pendant des mois, voire des années. Par conséquent, il est recommandé d'adopter des mesures préventives plutôt que des mesures réactives²².

Prevention

Traitement en vente libre

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées associées aux inhibiteurs de l'EGFr¹. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{12,13,20,24} :

- d'utiliser des savons doux et des nettoyants hypoallergéniques ainsi que des huiles pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- de prendre des douches courtes à l'eau tiède;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émoullente, comme la lotion Aveeno®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend® ou Cover FX®, pour cacher les éruptions;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®;
- d'éviter de s'exposer au soleil, et si c'est impossible, d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane et d'employer d'autres mesures afin de se protéger du soleil¹.

Traitement médical

- L'instauration d'un traitement prophylactique (doxycycline à 100 mg, 2 fois par jour, par voie orale ou minocycline à 100 mg par jour, par voie orale; crème d'hydrocortisone; crème solaire et hydratants) réduit la fréquence des éruptions papulopustuleuses graves. Ce traitement peut être abandonné au bout de 6 semaines en l'absence de lésions ou après la disparition de celles-ci^{21,22,40}.

Prise en charge	<p>Éruption légère²⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> Localisée Peu de symptômes Aucune conséquence sur les activités quotidiennes Aucun signe d'infection 	<p>Aucun traitement ou traitement en vente libre :</p> <ul style="list-style-type: none"> Crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone²⁴ Savons et nettoyants doux (Toleriane® dermo-nettoyant, Cetaphil®, nettoyants Spectro®)^{8,21} Hydratant, 2 fois par jour⁸ <p>Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹⁻⁵. Adressez-le à un médecin si l'éruption persiste ou s'aggrave²⁴.</p>	<p>Traitement d'ordonnance</p> <ul style="list-style-type: none"> Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore une crème ou une solution topique de clindamycine à 1 %²⁴ <p>PLUS</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement prophylactique par la doxycycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) ou la minocycline (100 mg, 1 ou 2 fois par jour, par voie orale)^{21,28}.
	<p>Éruption grave²⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> Généralisée Symptômes graves (p. ex., prurit, sensibilité) Conséquences importantes sur les activités quotidiennes Possibilité d'infection 	<p>Adressez le patient à un médecin le plus rapidement possible.</p>	<p>Traitement d'ordonnance^{11,24}</p> <ul style="list-style-type: none"> Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, crème ou solution topique de clindamycine à 1 % <p>PLUS</p> <ul style="list-style-type: none"> Doxycycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) ou minocycline (100 mg, 1 ou 2 fois par jour, par voie orale) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> Crème de fluocinonide à 0,05 % et crème d'hydrocortisone à 2,5 %
	<p>Severe²⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> Generalized Severe symptoms (e.g., pruritus, tenderness) Significant impact on daily living Potential for infection 	<p>Adressez le patient à un médecin le plus rapidement possible.</p>	<p>Une réduction de la dose de l'inhibiteur de l'EGFr ou une interruption du traitement est recommandée. Traitement d'ordonnance^{24,38}</p> <ul style="list-style-type: none"> Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, crème ou solution topique de clindamycine à 1 % PLUS doxycycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) ou minocycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) PLUS corticothérapie orale OU Crème de fluocinonide à 0,05 % et crème d'hydrocortisone à 2,5 % Analgésique en cas d'éruption douloureuse²⁰

Points clés : les éruptions cutanées

Les éruptions cutanées apparaissent généralement de 1 à 3 semaines après le début du traitement^{8,20}. Comme elles ressemblent à de l'acné, on qualifie souvent ces réactions ou éruptions d'« acnéiformes ». Toutefois, leur processus pathologique est différent de celui de l'acné vulgaire¹². Elles se présentent sous la forme de papules inflammatoires ou de pustules sur le visage, le cou et la partie supérieure du torse^{6,12,20}. Les membres, le cuir chevelu et la partie inférieure du torse sont moins touchés⁸. Elles peuvent être accompagnées par une sécheresse de la peau, un prurit (démangeaisons) ou un érythème (rougeur)¹².

Les éruptions cutanées peuvent se manifester par intermittence tout au long du traitement ou atteindre leur paroxysme environ 4 semaines après la mise en route de celui-ci^{8,12,20-22,28}. Dans la plupart des cas, elles tendent à s'atténuer graduellement, mais il est également possible qu'elles se résorbent de façon spontanée^{7,12,20}. Chez les patients traités par un inhibiteur de l'EGFr intraveineux, il se peut qu'une poussée apparaisse après chaque administration¹². Les éruptions cutanées disparaissent habituellement quelques semaines après l'arrêt du traitement; une hyperpigmentation (changement de couleur de la peau) résiduelle et une sécheresse de la peau peuvent parfois se manifester²⁰.

Il est important d'instaurer rapidement un traitement contre les éruptions cutanées, puisqu'une étude de grande envergure, qui visait à comparer les effets d'un traitement prophylactique à ceux d'un traitement réactif chez les patients atteints de cancer, a révélé que les éruptions cutanées et les autres effets toxiques cutanés ont des répercussions négatives sur la qualité de vie de ces patients²⁸. Les résultats de cette étude appuient l'administration prophylactique de doxycycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) et d'un corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %) pendant 6 semaines en vue de réduire la fréquence des éruptions cutanées et des autres effets toxiques cutanés modérés ou graves provoqués par les inhibiteurs de l'EGFr²⁸.

Les inhibiteurs de l'EGFr agissent sur l'épaisseur de la peau et perturbent la fonction de barrière protectrice de cette dernière. Par conséquent, chez les patients qui en prennent, les lésions acnéiformes, qui sont habituellement stériles, peuvent être infectées par une bactérie ou un virus²⁸. La formation de croûtes sur ces lésions peut être le signe d'une éruption cutanée grave ou d'une surinfection virale ou bactérienne. Dans ce cas, veuillez adresser le patient à son médecin pour qu'il soit évalué²¹.

Encouragez les patients qui sont traités par des agents topiques à poursuivre l'utilisation de ces médicaments jusqu'à 7 jours après la réduction de l'éruption ou selon les directives de leur médecin²⁴.

La gravité des éruptions cutanées n'est pas associée au type de peau ou aux antécédents d'acné. Les éruptions causées par les inhibiteurs de l'EGFr sont d'origine inflammatoire et non infectieuse²⁰. Contrairement à l'acné vulgaire, aucun comédon n'est présent¹². L'éruption peut passer par plusieurs stades^{20,29} :

- enflure, rougeur, sensation de brûlure;
- formation de petites papules fermes et rondes, de moins de 5 mm de diamètre, qui peuvent évoluer vers des pustules contenant des résidus inflammatoires (et non infectieux) et des débris cellulaires;
- apparition de croûtes jaunes à l'assèchement des pustules.

◀ Périonyxis

Le périonyxis **[photo]** est une inflammation douloureuse survenant autour des ongles¹⁻⁵. La plupart des inhibiteurs de l'EGFr entraînent un périonyxis dans près de 19 % des cas. Cet effet indésirable s'observe chez 58 % des patients qui reçoivent l'afatinib, et 11 % de ces patients sont aux prises avec une onychopathie grave¹. Le périonyxis se présente généralement en l'espace de 4 à 8 semaines, mais peut apparaître jusqu'à 6 mois après la mise en route du traitement¹⁹.

Prevention	Conseillez aux patients ^{21,22} : <ul style="list-style-type: none">• de porter des souliers confortables et amples afin d'éviter tout frottement ou toute pression sur les sillons latéraux des ongles^{20,19};• de couper les ongles de leurs orteils droit, mais pas trop court²¹;• de ne pas se ronger les ongles ni de les couper trop court¹⁹.	
Prise en charge	Traitement en vente libre <ul style="list-style-type: none">• Antiseptique ou antibiotique topique (bains ou crèmes) visant à prévenir ou à traiter les infections légères¹²• Bains quotidiens de sel d'Epsom ou Buro-Sol® (acétate d'aluminium)⁸• Application hebdomadaire de nitrate d'argent topique pour traiter les saillies cutanées ressemblant à de la viande hachée²⁰• Produits coussinés pour les pieds pour améliorer le confort²⁰	Adressez le patient à un médecin s'il éprouve de la douleur au lit de l'ongle, s'il perd ses ongles ou s'il présente des signes d'infection ^{8,20} .
		Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Antimicrobiens topiques, tels que les onguents de mupirocine et de nystatine¹⁷• Corticostéroïdes topiques, comme l'onguent de triamcinolone à 1 %¹⁷• Traitement de 6 semaines par 100 mg de doxycycline, 2 fois par jour¹⁷

Points clés : le périonyxis

Bien qu'il ne soit pas d'origine infectieuse, le périonyxis causé par les inhibiteurs de l'EGFr est souvent associé à des infections¹². Les ongles tendent à pousser plus lentement, à être friables et à se fendiller²³. On observe rapidement une hyperstriation longitudinale inflammatoire et douloureuse, qui est souvent associée à un écoulement à l'endroit où l'ongle s'enfonce sous le repli sous-unguéal latéral. Le périonyxis intéresse bien souvent plusieurs ongles, en particulier ceux qui subissent un traumatisme. Il cède à l'arrêt du traitement²¹.

Adressez le patient à son médecin.

Un podiatre ne peut pas offrir des soins adéquats dans ce contexte.

Le périonyxis peut être douloureux et ressembler à un ongle incarné²⁰. La présence d'une douleur intense ou pulsatile, s'accompagnant de la formation de croûtes ou d'un écoulement, peut être le signe d'une surinfection, auquel cas il faut adresser le patient à un médecin pour qu'il fasse l'objet d'une évaluation²¹.

Le périonyxis peut entraver les travaux manuels simples ou même empêcher un patient de porter des souliers fermés²³. Bon nombre de semaines sont nécessaires à sa guérison, qui peut nécessiter l'interruption ou l'arrêt du traitement^{8,23}. Dans les cas graves, des abcès et de petites saillies rouges, purulentes et sanguinolentes qui s'apparentent à de la viande hachée peuvent apparaître sur la peau²³.

← Prurit

La moitié des patients traités par un inhibiteur de l'EGFr présentent un prurit, qui est généralement associé à une éruption cutanée ou à une xérose causées par ce médicament^{12,20,23}. Cet effet indésirable commande rarement une modification de la posologie ou l'abandon du traitement; cela dit, il peut avoir un retentissement considérable sur la qualité de vie des patients³⁸.

Prevention	Recommandez aux patients d'utiliser des produits doux pour la peau ²² : <ul style="list-style-type: none">• des savons doux, tels que Dove® ou Neutrogena®;• des émoullients doux, comme la crème Eucerin®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®.	
Prise en charge	Prurit léger ou modéré Recommandez aux patients ¹¹ : <ul style="list-style-type: none">• d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres;• de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel®);• d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;• d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes²²;• de ne pas utiliser d'antihistaminique topique ou de lidocaïne;• d'utiliser du menthol (1 à 3 %), puisqu'il peut procurer un soulagement dans une certaine mesure.	Prurit modéré ou grave En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin. Les antihistaminiques de deuxième génération non sédatifs à action générale peuvent procurer un certain soulagement durant la journée; il est préférable d'utiliser des antihistaminiques sédatifs la nuit ^{8,22,23} .

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau¹⁶. Il peut être léger ou localisé, généralisé ou vif et peut même s'aggraver au point de gêner les activités quotidiennes²⁰.

Étant donné que le prurit provoqué par les inhibiteurs de l'EGFr est généralement associé à des éruptions cutanées ou à une xérose, il est recommandé de commencer par traiter ces deux affections. Certains produits en vente libre, comme le menthol, permettent de soulager les démangeaisons. Encouragez les patients à adopter des stratégies préventives. Des données probantes portent à croire que les antihistaminiques topiques et la lidocaïne sont inefficaces pour atténuer les démangeaisons²².

◀ Stomatite

Chez les patients traités par un inhibiteur de l'EGFr, l'intégrité des muqueuses de la bouche peut être altérée, ce qui cause une inflammation et une stomatite (ulcères buccaux) [photo]^{8,19,30}. La plupart des inhibiteurs de l'EGFr entraînent une stomatite chez 8 à 23 % des patients qui les utilisent en monothérapie et chez jusqu'à 26 % de ceux qui les reçoivent en traitement d'association¹⁻⁵. De plus, la stomatite peut se présenter plus fréquemment chez les patients sous cétuximab, erlotinib ou afatinib¹⁻³.

Prevention	Recommandez aux patients ^{30,31} : <ul style="list-style-type: none">• d'éviter de se mordre l'intérieur des joues et les lèvres;• de s'abstenir de respirer par la bouche;• de maintenir une bonne hygiène buccale;• d'entretenir leur dentier en le brossant tous les jours et en le faisant tremper dans une solution antimicrobienne pendant au moins 30 minutes/jour, puis en le rinçant abondamment;• de ne pas manger d'aliments épicés et très texturés;• de ne pas utiliser de rince-bouche aromatisé et contenant de l'alcool.	
Management	Traitement en vente libre Pour les cas légers d'ulcère buccal, de douleur et de rougeur de la muqueuse de la joue, de la langue ou des lèvres Bonne hygiène buccale ^{30,31} : <ul style="list-style-type: none">• Se brosser les dents 3 ou 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.• Si le brossage cause des douleurs, utiliser des Toothette® (tiges munies d'une éponge imbibée de dentifrice à une extrémité), des éponges ou l'hydrojet Waterpik®, avec modération.• Utiliser le dentifrice Biotène®, qui n'est pas irritant et qui contient des enzymes salivaires naturels qui freinent la prolifération des bactéries.• Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.• Se rincer la bouche avec une préparation de sel (1/2 cuillerée à thé dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.• Utiliser un rince-bouche antimicrobien doux et sans alcool.• Prendre des analgésiques en vente libre, comme l'ibuprofène (p. ex., Advil^{MD}, Motrin®) et l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®). Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres ⁸ .	Traitement d'ordonnance (dans les cas modérés ou graves) <ul style="list-style-type: none">• Fluorure topique (dentiste)³¹• Anesthésiants topiques³¹• Préparation de corticostéroïdes^{8,30}• Analgésiques topiques ou oraux³¹• Antifongiques topiques ou oraux³⁰• Association palliative de divers agents³¹

Points clés : la stomatite

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. De 3 à 10 jours après le début du traitement par un inhibiteur de l'EGFr, les patients peuvent éprouver une sensation de brûlure dans la bouche, suivie par l'apparition d'ulcères. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite³⁰.

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients atteints de cancer, mais en l'absence de données à l'appui d'une telle recommandation, les méthodes employées reposent généralement sur les préférences personnelles et les rapports de cas³¹.

Une bonne hygiène buccale^{30,31} :

- réduit la gravité de la stomatite;
- diminue la douleur buccale;
- affaiblit les saignements oraux;
- réduit le risque de complications dentaires;
- réduit au minimum le risque d'infection des tissus mous;
- permet aux patients de maintenir une alimentation nutritive.

L'emploi de bains de bouche contenant de la chlorhexidine n'est pas recommandé.

Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs effets antibactériens³⁰.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux³⁰.

Aucune ligne directrice factuelle n'a été publiée sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs de l'EGFr, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre l'inflammation buccale liée à la chimiothérapie.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphénhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été établies; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence entre les bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et les gargarismes de sel et de bicarbonate de soude sur le plan de l'efficacité³¹.

◀ Troubles oculaires

La plupart des inhibiteurs de l'EGFr entraînent des troubles oculaires chez environ un tiers des patients; précisons toutefois que ces troubles sont moins fréquents avec l'afatinib qu'avec les autres agents de cette classe thérapeutique^{1,17}. Les quatre inhibiteurs de l'EGFr peuvent causer une irritation de l'œil et de la paupière, des sécrétions huileuses et des croûtes autour des yeux, une sensation évoquant la présence de sable ou de corps étrangers dans les yeux ou une sensation de brûlure dans les yeux, une croissance des paupières et certaines fluctuations de la vision¹⁷.

Prise en charge

Traitement en vente libre

- Produits oculaires sans agent de conservation comme les gouttes lubrifiantes, les gels, les films de gel, les onguents et les larmes artificielles, de 4 à 6 fois par jour
- Immersion de l'œil dans un liquide tiède
- Port de lunettes et de lunettes de soleil ajustées
- Utilisation d'un humidificateur pour humecter l'air intérieur et changement fréquent des filtres des appareils de chauffage

Traitement d'ordonnance

- Corticostéroïde en gouttes oculaires afin de réduire l'inflammation; on peut par exemple appliquer un onguent ophtalmique contenant de la fluorométholone (à 0,1 %) sur la peau et sur le bord de la paupière 2 fois par jour pendant une semaine.

Points clés : les troubles oculaires

La conjonctivite et la kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de l'EGFr¹⁻⁵. Les cas légers ou modérés de ces deux affections répondent généralement aux traitements en vente libre¹⁷.

La conjonctivite causée par les inhibiteurs de l'EGFr diffère de la conjonctivite épidermique (« œil rose ») en ce que la rougeur, les démangeaisons et l'enflure de la fine muqueuse claire se trouvant sous la paupière et recouvrant la sclère (la partie blanche de l'œil) sont probablement provoquées par une réaction inflammatoire au traitement ciblé et non par une infection bactérienne ou virale. Toutefois, la sécheresse oculaire liée aux inhibiteurs de l'EGFr peut également causer une conjonctivite épidermique classique. La conjonctivite d'origine infectieuse peut se résorber d'elle-même après 1 semaine (virale) ou être traitée par un antibiotique topique (bactérienne)^{17,18}.

En présence de symptômes légers de sécheresse oculaire attribuable à un inhibiteur de l'EGFr, on prescrira des larmes artificielles à instiller 4 à 6 fois par jour. En présence de symptômes graves ou en l'absence de réponse aux larmes artificielles, on envisagera d'adresser le patient à un ophtalmologiste afin que celui-ci évalue le film lacrymal et instaure un traitement anti-inflammatoire au besoin. On fera de même en cas de troubles oculaires symptomatiques concomitants³⁹.

Quand adresser le patient à un médecin

Demandez aux patients de signaler les symptômes suivants à leur médecin ou à un ophtalmologiste s'ils venaient à se manifester^{1,16} :

- une douleur oculaire tenace;
- une vision floue ou une perte de vision;
- une rougeur extrême des yeux;
- un larmolement excessif;
- une photosensibilité;
- aucune atténuation des symptômes oculaires après 1 semaine de traitement par un produit en vente libre.

◀ Xérose

La xérose (sécheresse de la peau) survient chez tout au plus 35 % des patients recevant un inhibiteur de l'EGFr et chez un plus grand pourcentage de patients traités par le géfitinib¹⁹.

Prevention	<p>Recommandez aux patients^{12,20-22,29} :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche; • de prendre des douches courtes à l'eau tiède; • d'hydrater leur peau 2 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno®, ou une crème épaisse et émolliente, telle que la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®; • d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant; • de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®. 	
Prise en charge	<p>Premiers signes de sécheresse de la peau Peau du visage, du dos et de la poitrine sèche</p>	<p>Utiliser des crèmes ou onguents gras, à phase continue aqueuse²⁰</p>
	<p>Xérose modérée ou grave Peau des membres sèche</p>	<p>Utiliser des crèmes ou onguents gras, à phase continue aqueuse²⁰</p>
	<p>Eczéma</p>	<p>Traitement de courte durée (1 ou 2 semaines) par une crème à base de corticostéroïdes à faible dose²⁰</p> <p>Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.</p>
	<p>Infections</p>	<p>Antibiotiques topiques²⁰</p> <p>Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.</p>
	<p>Fissures cutanées</p>	<p>Options de traitement²³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propylèneglycol à 50 % sous un pansement de plastique • Onguent d'acide salicylique à 10 % • Pansement colloïde <p>Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.</p>
	<p>Zones squameuses</p>	<p>Options de traitement²²</p> <p>Lactate d'ammonium ou crème contenant de l'acide lactique (Hydrolac® ou Lac-Hydrin®)</p>

Points clés : la xérose

Les inhibiteurs de l'EGFr peuvent perturber la barrière protectrice de la peau et entraîner de ce fait une xérose (sécheresse de la peau). La xérose se manifeste généralement dans les 30 à 60 jours qui suivent la mise en route du traitement et persiste jusqu'à l'arrêt de celui-ci. Elle peut coïncider avec les éruptions cutanées provoquées par ces médicaments ou se déclarer à la suite de celles-ci. Presque tous les patients qui sont traités par un inhibiteur de l'EGFr sont aux prises avec une xérose après 6 mois de traitement, et 30 % doivent composer avec des fissures cutanées douloureuses et un prurit (démangeaisons). En général, les fissures cutanées apparaissent sur les doigts, les replis cutanés de l'ongle et les talons^{21,22}.

En plus des mesures d'hydratation générales, le choix du bon traitement est essentiel pour soulager la sécheresse cutanée. L'application fréquente d'émollients qui contiennent du lactate d'ammonium (Hydrolac® ou Lac-Hydrin®) ou 5 à 10 % d'urée (Eucerin® 5 ou Uremol® 10) peut atténuer la xérose de façon importante¹⁸. Conseillez aux patients d'éviter les crèmes et les lotions susceptibles de boucher les follicules pileux et, par conséquent, de mener à une infection^{20,32}.

Une sécheresse de la peau, une desquamation ou un prurit (signes ressemblant à ceux de l'eczéma atopique) peuvent apparaître de 1 semaine à 3 mois après le début du traitement^{8,20}. Ces symptômes sont persistants et durent souvent plusieurs mois²³.

La xérose tend à s'aggraver^{19-21,23} :

- avec l'âge;
- si le patient présente des antécédents d'eczéma atopique;
- si le patient a déjà été traité par un agent cytotoxique.

Le dessèchement et la desquamation de la peau surviennent sur les membres, la paume des mains, le torse, la plante des pieds et les régions où sont apparues des éruptions cutanées causées par l'inhibiteur de l'EGFr. La xérose touche habituellement le bout des doigts, les talons et les orteils. Des fissures douloureuses peuvent se créer à ces endroits ou encore au sillon latéral de l'ongle et sur les jointures des doigts si la peau devient excessivement sèche. Le port de souliers et la réalisation de certaines tâches deviennent alors difficiles^{19,20,23,32}. On peut appliquer un hydratant épais ou une crème à l'oxyde de zinc sur les zones sèches. On peut également utiliser une colle cutanée liquide pour combler les fissures et prévenir ainsi toute aggravation ou infection, et favoriser la cicatrisation^{21,22}.

La peau sèche peut devenir de plus en plus fragile et se contusionner facilement. La xérose peut s'aggraver, auquel cas la peau rougit et devient irritable de façon chronique. Il est possible qu'une infection secondaire à *S. aureus* survienne^{19,20}.

Il est recommandé d'utiliser un hydratant épais pour la prise en charge de la xérose légère ou modérée. Il peut s'agir d'une crème à base d'urée, d'avoine colloïdale ou de pétrole. Les crèmes grasses peuvent être appliquées sur les membres, mais pas sur la poitrine ni le visage en raison du risque de folliculite. Il peut être nécessaire d'utiliser des corticostéroïdes topiques en présence d'une xérose grave. Il faut éviter d'employer des rétinoïdes topiques ou du gel au peroxyde de benzoyle, car ces produits assèchent la peau²².

◀ Xérostomie

La sécheresse de la bouche est ressentie par environ 6 % des patients traités par un inhibiteur de l'EGFr intraveineux, particulièrement lorsqu'il est associé à d'autres traitements contre le cancer, notamment la radiothérapie^{1-5,33}.

Prevention	<p>Recommandez aux patients³⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'examiner leur bouche tous les jours à la recherche de plaques rouges, blanches ou foncées, d'ulcères ou de signes de carie dentaire;• de consommer de la gomme à mâcher et des bonbons sans sucre pour favoriser la salivation;• de ne pas utiliser de rince-bouche ou de produits d'hygiène buccale contenant de l'alcool;• d'avoir recours à un humidificateur à vapeur froide, particulièrement la nuit;• de boire de l'eau ou de sucer des glaçons durant la journée;• de modifier leur alimentation de façon à boire 8 tasses d'eau chaque jour, de manger des aliments mous et moelleux et de ne pas consommer des boissons alcoolisées ou caféinées et des aliments épicés, sucrés ou acides;• de ne pas fumer.		
Prise en charge	<table border="1"><tr><td data-bbox="427 789 930 1633"><p>Traitement en vente libre</p><p>Salive artificielle (p. ex., Biotène®, Moi-Stir®, Mouth Kote®)</p><p>Bonne hygiène buccale^{33,34} :</p><ul style="list-style-type: none">• Se brosser les dents 2 à 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.• Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.• Se rincer la bouche avec une préparation de sel et de bicarbonate de soude (1/2 cuillerée à thé de chaque ingrédient dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.• Utiliser un dentifrice peu abrasif au fluorure.• Éviter les produits contenant du laurylsulfate de sodium, qui peut aggraver les aphtes.• Utiliser Orajel®, Vaseline® ou des tampons de glycérine pour soulager la sécheresse et le fendillement des lèvres et des gencives sous le dentier.</td><td data-bbox="930 789 1425 1633"><p>Traitement d'ordonnance^{33,34}</p><ul style="list-style-type: none">• Gel de fluorure (dentiste)• Médicaments, tels que la pilocarpine, qui augmentent la production salivaire</td></tr></table>	<p>Traitement en vente libre</p> <p>Salive artificielle (p. ex., Biotène®, Moi-Stir®, Mouth Kote®)</p> <p>Bonne hygiène buccale^{33,34} :</p> <ul style="list-style-type: none">• Se brosser les dents 2 à 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.• Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.• Se rincer la bouche avec une préparation de sel et de bicarbonate de soude (1/2 cuillerée à thé de chaque ingrédient dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.• Utiliser un dentifrice peu abrasif au fluorure.• Éviter les produits contenant du laurylsulfate de sodium, qui peut aggraver les aphtes.• Utiliser Orajel®, Vaseline® ou des tampons de glycérine pour soulager la sécheresse et le fendillement des lèvres et des gencives sous le dentier.	<p>Traitement d'ordonnance^{33,34}</p> <ul style="list-style-type: none">• Gel de fluorure (dentiste)• Médicaments, tels que la pilocarpine, qui augmentent la production salivaire
<p>Traitement en vente libre</p> <p>Salive artificielle (p. ex., Biotène®, Moi-Stir®, Mouth Kote®)</p> <p>Bonne hygiène buccale^{33,34} :</p> <ul style="list-style-type: none">• Se brosser les dents 2 à 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.• Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.• Se rincer la bouche avec une préparation de sel et de bicarbonate de soude (1/2 cuillerée à thé de chaque ingrédient dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.• Utiliser un dentifrice peu abrasif au fluorure.• Éviter les produits contenant du laurylsulfate de sodium, qui peut aggraver les aphtes.• Utiliser Orajel®, Vaseline® ou des tampons de glycérine pour soulager la sécheresse et le fendillement des lèvres et des gencives sous le dentier.	<p>Traitement d'ordonnance^{33,34}</p> <ul style="list-style-type: none">• Gel de fluorure (dentiste)• Médicaments, tels que la pilocarpine, qui augmentent la production salivaire		

Points clés : la xérostomie

À l'instar d'autres agents chimiothérapeutiques, les inhibiteurs de l'EGFr peuvent endommager les glandes salivaires et mener, par conséquent, à une xérostomie (sécheresse de la bouche). Cette affection, différente de la stomatite, est caractérisée par³⁴ :

- une langue sèche et durcie;
- le fendillement des lèvres et des coins de la bouche;
- une douleur ou une sensation de brûlure dans la bouche ou sur la langue;
- une bouche collante et sèche;
- de la salive épaisse et filante.

Les patients peuvent présenter des difficultés à parler ou à avaler, des maux de gorge constants, un enrouement et un assèchement des voies nasales qui cause des saignements. La xérostomie peut entraîner des ulcères buccaux, des affections des gencives et la perte de dents. L'une des infections buccales couramment associées à la xérostomie est la candidose buccale³³.

Références

1. Afatinib (Giotrif®) product monograph. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. July 31, 2014.
2. Cetuximab (Erbix®) product monograph. ImClone LLC, Bristol-Myers Squibb Canada (distributor), January 14, 2014.
3. Erlotinib (Tarceva®) product monograph. Hoffman-La Roche Ltd., December 5, 2013.
4. Gefitinib (Iressa®) product monograph. AstraZeneca Canada Inc. September 27, 2012.
5. Panitumumab (Vectibix®) product monograph. Amgen Canada Inc., May 26, 2014.
6. Passaro A, Di Maio M, Del Signore E, Gori B, de Marinis F. Prise en charge of nonhematological toxicities associated with different EGFR-TKIs in advanced NSCLC: a comparison analysis. *Clinical Lung Cancer* 2014;15(4):307-312.
7. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-1174.
8. Morse L, Calareso P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):152-162.
9. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, Formento N, et al. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol* 2004;15:1007-1012.
10. Yang JC-H, Reguart N, Barinoff J, Kohler J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Exp Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):1-8.
11. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: Adverse events of approved targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-1455.
12. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist* 2005;10:345-356.
13. Managing adverse events of EGFR inhibitors. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
14. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13: 181-198.
15. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
16. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
17. Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their Prise en charge. *Cancer Nurs* 2007;30:S10-S16.
18. National Eye Institute. National Institutes of Health. Dry eye. March 3, 2009. Accessed at: www.nei.nih.gov.
19. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and Prise en charge. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-326.
20. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
21. Peuvral L, Dreno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal Prise en charge. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:425-444.
22. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19:1079-1095.
23. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clin Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
24. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2007;12:610-621.

25. Wacker, B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913-3921.
26. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, et al. Prise en charge of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009;16:16-26.
27. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351-57.
28. Baas JM, Krens LL, Guchelaar H-J, Ouwerkerk J, et al. Recommendations on Prise en charge of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:505-514.
29. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Cancer* 2006;6:803-812.
30. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, et al. Mucositis: chemotherapy problems and solutions. *Cancer Supportive Care Programs*. October 2007. Accessed online at: www.cancersupportivecare.com/drug.php.
31. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9) suppl:2026-2046.
32. Eaby B, Culkin A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:283-290.
33. Bartels CL. Helping patients with dry mouth. Oral Cancer Foundation. Accessed December 2014 at: www.oralcancerfoundation.org/dental/xerostomia.htm
34. Cancer.Net. Dry mouth or xerostomia. February 2009. Accessed at: www.asco.org
35. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? *J Oncol Pharm Prac* 2011 Dec;17(4):448-452.
36. Kim MH, Kim HR, Cho BC, Bae MK, et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations. *Lung Cancer* 2014;84(2):196-202.
37. Hirsh V, Blais N, Burkes R, Verma S, Croitoru K. Prise en charge of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol* 2014;21:329-336.
38. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079-1095.
39. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer* 2013;21:1167-1174.
40. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5390-5396.

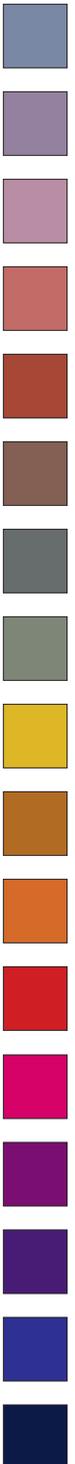
Inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog

Vismodegib (Erivedge®)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

À l'heure actuelle, il n'y a qu'un seul inhibiteur de l'activité du récepteur SMO (*smoothened*), lequel intervient dans la transduction du signal Hedgehog, qui est offert sur le marché canadien¹.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge des effets indésirables associés à ce médicament. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables de l'inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog susmentionné, veuillez consulter la monographie de ce dernier¹.



La voie de signalisation Hedgehog et le cancer

Le carcinome basocellulaire est le type de cancer le plus répandu : il représente 25 % des cas de cancer et 80 % des cas de cancer de la peau². La cascade de transduction du signal Hedgehog joue un rôle primordial dans l'apparition du carcinome basocellulaire. En fait, on observe des mutations de certaines molécules qui interviennent dans cette voie de signalisation chez presque tous les patients atteints de ce type de cancer de la peau².

La voie de signalisation Hedgehog est essentielle au développement des cellules embryonnaires et, chez l'adulte, elle joue un rôle important dans la prolifération des cellules souches et la régénération tissulaire. Normalement, le ligand Hedgehog se lie à un récepteur transmembranaire, le récepteur PTCH1 (*patched 1*), qui est exprimé à la surface des cellules cibles. Le récepteur PTCH1 active alors un autre récepteur transmembranaire, le récepteur SMO (*smoothened*), qui déclenche une cascade de signalisation en aval aboutissant à l'activation des gènes qui régulent la croissance et la survie des cellules².

En cas de mutation des récepteurs PTCH1 ou SMO, la transduction du signal SMO est activée en permanence, et cette activation constitutive de la voie de signalisation Hedgehog² :

- accroît la prolifération et prolonge la survie des cellules;
- régule la transformation de cellules saines de la peau en une population de cellules désorganisées (mésenchyme);
- favorise la dissémination des cellules cancéreuses qui forment les tumeurs solides;
- stimule la métastatisation.

Mode d'administration

Vismodegib

- Le vismodegib est un médicament qui s'administre par voie orale, avec ou sans aliments, tous les jours, à la même heure. Les gélules de vismodegib doivent être avalées entières¹.
- Recommandez aux patients de ne pas ouvrir ou écraser les gélules¹.

Les patients qui prennent du vismodegib ne doivent pas faire de dons de sang ou de produits sanguins durant le traitement, durant les périodes de repos thérapeutique ou au cours des 24 mois qui suivent l'arrêt du traitement¹.

Comment prendre le vismodegib

Les médicaments qui modifient le pH des voies digestives supérieures (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2 et antiacides) peuvent amoindrir l'efficacité du vismodegib. Par conséquent, il faut éviter dans la mesure du possible d'y avoir recours durant un traitement par ce médicament¹.

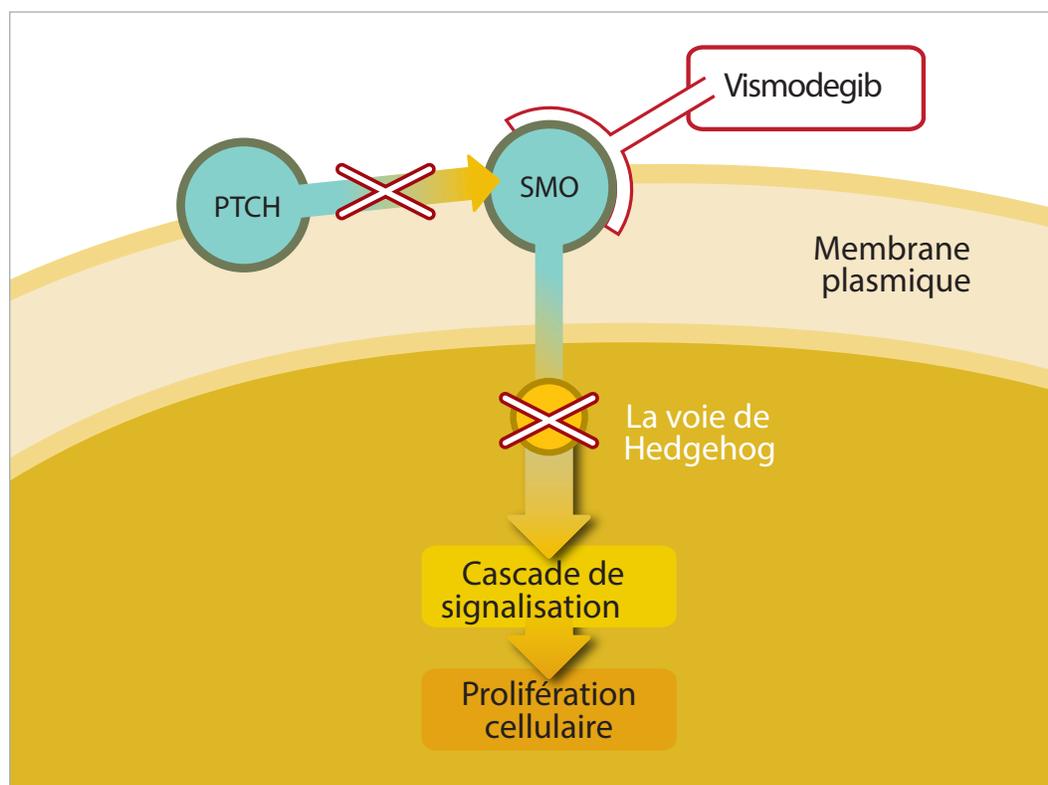
Comment se procurer le vismodegib

Au Canada, le vismodegib n'est offert que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée appelé « Programme de prévention de la grossesse pour Erivedge® » (PPG-E). Les médecins et les pharmaciens qui sont inscrits à ce programme sont les seuls à pouvoir prescrire et délivrer, respectivement, ce médicament. Par ailleurs, Erivedge® ne peut être remis qu'aux patients qui sont inscrits à ce programme (www.erivedge.ca)¹.

Mode d'action

Le vismodegib est le tout premier membre de la classe des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog. En se liant au récepteur SMO, un récepteur transmembranaire qui est présent à la surface des cellules cancéreuses, cette petite molécule neutralise l'activité et inhibe ainsi l'activation constitutive anormale de la voie de signalisation Hedgehog (c'est-à-dire la transduction incessante du signal Hedgehog), ce qui bloque^{1,2} :

- la croissance de la tumeur;
- l'invasion des cellules cancéreuses;
- la propagation des cellules cancéreuses;
- la survie de la tumeur.



Pharmacocinétique de base

Le vismodegib est essentiellement métabolisé dans le foie, où il emprunte diverses voies métaboliques (oxydation, glucuroconjugaison et, dans de rares cas, clivage du cycle pyridine)¹.

Le vismodegib est un substrat de la glycoprotéine P (Pgp). L'administration concomitante d'un inhibiteur de la Pgp et de vismodegib accroît l'exposition générale à ce dernier et, par voie de conséquence, la fréquence des effets indésirables qui y sont associés^{1,2}.

Dans le foie, le vismodegib inhibe les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, ainsi que la protéine de transport BCRP (protéine de résistance au cancer du sein). Cela dit, il est peu probable que l'inhibition de ces isoenzymes du cytochrome P450 influe sur l'exposition générale à ce médicament. En effet, dans les essais cliniques, l'utilisation concomitante de vismodegib avec des inducteurs et des inhibiteurs de ces isoenzymes n'a pas eu d'effets sur l'exposition à ce médicament^{1,2}. En revanche, il se peut que le vismodegib influe sur la biotransformation des substrats des isoenzymes en question.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

On considère généralement que les effets indésirables du vismodegib sont d'intensité légère ou modérée. Cela dit, certains d'entre eux (essentiellement les crampes musculaires et la dysgueusie) poussent quelques patients à abandonner leur traitement. Il est important de comprendre les répercussions à long terme des effets indésirables du vismodegib sur la qualité de vie des patients et l'adhésion thérapeutique. Bien qu'ils soient légers ou modérés, ces effets peuvent persister et devenir chroniques, à tel point que certains patients finissent par être découragés et par devenir réticents à l'idée de poursuivre leur traitement. Dans les essais cliniques sur le vismodegib, le taux d'abandon motivé par des effets indésirables variait entre 25 et 54 %^{1,2}.

Le tableau qui suit présente les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence globale d'au moins 10 % chez les patients traités par le vismodegib.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog (inhibiteurs du récepteur SMO)

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Anomalies des résultats d'analyse

- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique
- Taux d'électrolytes anormaux
- Taux d'enzymes hépatiques anormaux

Infections

- Infection des voies respiratoires supérieures

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Douleur aux os, aux muscles et aux articulations**
- Spasmes musculaires

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopecie

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- Agueusie (perte du goût)
- Céphalées
- Dysgueusie (altération du goût)

Troubles généraux

- Fatigue
- Perte de poids

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles respiratoires

- Toux

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog (inhibiteurs du récepteur SMO)

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Tératogénicité**

Quand adresser le patient à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave¹ :

- Pneumonie (toux, dyspnée, fièvre)
- Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹ :
- insuffisance cardiaque (essoufflement, fatigue, enflure des jambes, des chevilles ou des pieds);
- hémorragie gastro-intestinale (présence de sang dans les selles);
- présence de caillots sanguins dans les poumons (essoufflement, toux, difficulté à respirer, congestion);
- présence de caillots sanguins dans les jambes (douleur à la jambe déclenchée par la marche ou l'effort);
- saignements.

◀ Diarrhée

La fréquence de la diarrhée, qui est généralement légère ou modérée, est de 29 % chez les patients qui reçoivent du vismodegib. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques³. Le loperamide est recommandé pour traiter la diarrhée légère (moins de 4 selles par jour) ou modérée (au moins 4 à 6 selles par jour) chez les patients prenant un traitement ciblé⁵⁻⁷. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée⁵⁻⁷.

Prise en charge Traitement en vente libre ⁵⁻⁷	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du loperamide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 à 4 heures jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.
Remplacement des liquides perdus ⁵⁻⁷	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ⁵	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ⁵⁻⁷	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander⁵⁻⁷ :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des douleurs abdominales.

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations

Les spasmes musculaires sont l'effet indésirable qui est le plus souvent associé au traitement par le vismodegib : ils touchent environ 72 % des patients. Quelque 16 % des patients qui sont traités par le vismodegib souffrent d'arthralgie (douleurs aux articulations). En général, les spasmes musculaires et l'arthralgie sont légers ou modérés. Cela dit, la persistance et la chronicité des spasmes musculaires peuvent pousser les patients à abandonner leur traitement^{1,2}.

Prevention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge	<p>Les mesures suivantes peuvent soulager la douleur ou les crampes musculaires^{3,4} :</p> <ul style="list-style-type: none">• suppléments de calcium;• suppléments de magnésium;• analgésiques légers;• éviter la prise de quinine ou la consommation de soda tonique, qui contient de la quinine. <p>Pour la prise en charge de la douleur osseuse légère :</p> <ul style="list-style-type: none">• utiliser des AINS en l'absence d'antécédents d'hémorragie gastro-intestinale.

Points clés : la douleur aux os, aux muscles et aux articulations

Aucune ligne directrice factuelle sur la prévention et la prise en charge de cet effet indésirable n'a été publiée.

◀ Tératogénicité

Le vismodegib a des effets tératogènes puissants : il peut entraîner la mort d'un embryon ou d'un fœtus et des malformations. C'est pour cette raison qu'au Canada, il n'est offert que dans le cadre d'un programme spécial, le Programme de prévention de la grossesse pour Erivedge (PPG-E), qui vise à contrôler l'accès à ce médicament et son utilisation chez les femmes aptes à procréer¹.

Tératogénicité du vismodegib

Le vismodegib entraîne le décès des embryons ou des fœtus et des malformations graves¹.

Femmes :

- Le vismodegib ne doit pas être utilisé durant la grossesse.
- Les patientes auxquelles on prescrit ce médicament doivent subir un test de grossesse dans les 7 jours qui précèdent l'instauration du traitement, puis une fois par mois au cours du traitement et des 24 mois qui suivent la fin de celui-ci.
- Elles doivent obligatoirement utiliser deux méthodes contraceptives efficaces en même temps ou s'engager à pratiquer l'abstinence, si elles ont des relations hétérosexuelles.
- Elles doivent employer simultanément deux méthodes contraceptives, même en cas d'aménorrhée (absence de menstruations). Il faut commencer à utiliser ces méthodes contraceptives au moins 4 semaines avant la mise en route du traitement et continuer à les utiliser tout au long du traitement, durant toutes les périodes de repos thérapeutique et au cours des 24 mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Les patientes qui pensent être tombées enceintes pendant le traitement doivent informer leur médecin de cette possibilité sur-le-champ.

Hommes :

- Les hommes auxquels on prescrit le vismodegib doivent informer leurs partenaires sexuelles du risque de tératogénicité qui est associé à ce médicament.
- Ils doivent porter des condoms et utiliser un spermicide tout au long du traitement, durant les périodes de repos thérapeutique et au cours des 2 mois qui suivent la fin du traitement, et ce, même s'ils ont subi une vasectomie.
- Il leur est interdit de faire des dons de sperme durant le traitement et les 2 mois qui suivent la fin de celui-ci.
- Ils doivent signaler toute grossesse présumée de leur partenaire sexuelle à leur médecin.
- Le vismodegib peut altérer définitivement la fertilité chez l'homme et chez la femme.

Conseillez vivement aux patients de discuter des méthodes de préservation de la fertilité avec leur médecin avant l'instauration du traitement¹.

Références

1. Vismodegib product monograph. Hoffmann-La Roche Ltd. July 10, 2014.
2. Lyons TG, O'Kane GM, Kelly CM. Efficacy and safety of vismodegib: a new therapeutic agent in the treatment of basal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(8):1125-1132.
3. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical *Prise en charge*. *The Oncologist* 2004;9:271-281.
4. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical *Prise en charge* of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol*. 2003;21:1637-1647.
5. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
6. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
7. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective *Prise en charge*. August 29, 2008. Accessed December 2014 online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.

Inhibiteurs du récepteur HER2

Lapatinib (Tykerb[®])

Pertuzumab (Perjeta[™])

Trastuzumab (Herceptin[®])

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) que pourraient éprouver certaines de vos patientes atteintes de cancer.

Trois inhibiteurs de l'activité du récepteur HER2 sont offerts au Canada. Il existe quelques lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur un examen de ces lignes directrices cliniques, de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des inhibiteurs du récepteur HER2 susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives¹⁻³.



Le récepteur HER2 et le cancer

Quatre récepteurs membranaires transmettent des signaux de croissance dans les cellules lorsqu'ils sont activés par le facteur de croissance épidermique humain. Cette famille de récepteurs est essentielle au développement normal des cellules et se compose des récepteurs suivants^{1,4,5} :

- HER1, aussi appelé « récepteur du facteur de croissance épidermique » (EGFr);
- HER2, aussi appelé « HER2/neu »;
- HER3; et
- HER4.

Dans environ 20 % des cas de cancer du sein, on observe une surexpression ou une activation constitutive du récepteur HER2 à la surface de la cellule, ce qui inonde cette dernière de signaux de croissance. Dans les cancers du sein HER2-positifs, une trop grande quantité de signaux de croissance entraîne⁵ :

- une prolifération cellulaire anarchique;
- une possibilité accrue d'invasion et de propagation du cancer;
- une résistance à la mort cellulaire naturelle (apoptose).

Le récepteur HER3 est un partenaire d'hétérodimérisation puissant de HER2. Il est impliqué dans l'apparition, la croissance et la survie des tumeurs⁶. Le cancer du sein HER2-positif a tendance à être agressif. Les patientes qui en sont atteintes présentent un risque accru de rechute et un pronostic plus sombre que les patientes souffrant d'autres cancers du sein³. Le récepteur HER2 est également exprimé par d'autres types de tumeurs, comme les tumeurs de l'estomac.

Mode d'administration

Lapatinib

- Le lapatinib fait partie d'un schéma thérapeutique qui peut comprendre la capécitabine ou le létrozole.

Pertuzumab

- Le pertuzumab est administré en perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique².

Trastuzumab

- Le trastuzumab est administré en perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique³.

Comment administrer le lapatinib

- Il faut prendre le lapatinib 1 fois par jour, à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas à faible teneur en matières grasses, car l'exposition générale à ce médicament s'accroît lors de sa prise avec de la nourriture^{1,7}.
- Les comprimés de lapatinib doivent tous être pris au même moment. Il est déconseillé de fractionner la dose. Il ne faut pas écraser, couper, ni dissoudre les comprimés⁴.
- Il faut éviter de consommer du pamplemousse, des caramboles, du pomelo, de la grenade et des oranges de Séville (oranges amères) et de prendre des herbes médicinales, comme le millepertuis, pendant le traitement par le lapatinib^{1,4,8}.

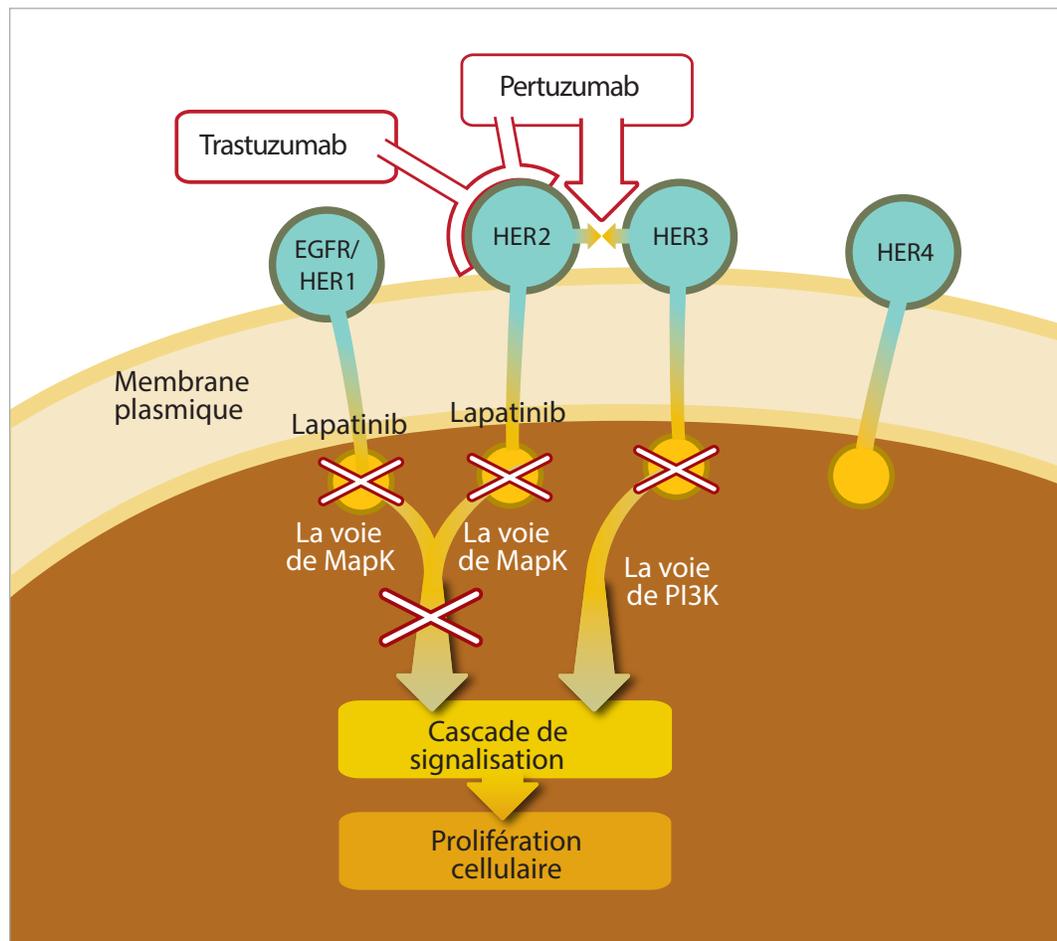
Mode d'action

Lapatinib

Le lapatinib est une petite molécule qui inhibe la tyrosine kinase et qui traverse la membrane des cellules afin d'agir à l'intérieur de celles-ci. Il cible la portion intracellulaire de l'EGFR et du récepteur HER2 et empêche la transmission de signaux biochimiques qui favorisent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses^{1,4,5,9}.

Trastuzumab, pertuzumab

- Ces deux agents sont des anticorps monoclonaux dont l'activité est axée sur la portion extracellulaire des récepteurs HER2 et consiste à bloquer la transmission de signaux de croissance dans les cellules^{2,3}.
- En se liant au sous-domaine extracellulaire IV du domaine juxtamembranaire du récepteur HER2, le trastuzumab inhibe la croissance des cellules cancéreuses¹⁰.
- Le pertuzumab se lie au sous-domaine de dimérisation du récepteur HER2 (sous-domaine II) et bloque ainsi son hétérodimérisation avec d'autres membres de la famille HER. Par voie de conséquence, il inhibe deux voies de signalisation : la voie des protéines kinases activées par les facteurs mitogènes, les MAP kinases (de l'anglais mitogen activated protein kinase), et celle de la PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase). En interrompant la transduction des signaux qui empruntent ces voies, le pertuzumab inhibe la croissance des cellules cancéreuses et rétablit le processus apoptotique².



Pharmacocinétique de base

Le lapatinib est biotransformé dans le foie par les voies faisant intervenir les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C8. Il interagit avec les inducteurs et les inhibiteurs puissants de ces voies métaboliques, qui modifient de façon significative sa concentration plasmatique¹. Par exemple, la carbamazépine peut réduire l'exposition générale au lapatinib d'environ 72 %, alors que le kétoconazole peut la faire augmenter de 3,6 fois environ¹.

Comme le lapatinib exerce un effet inhibiteur sur la glycoprotéine P, il modifie la concentration plasmatique des médicaments qui en sont des substrats. De plus, comme le lapatinib peut prolonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patientes présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou un syndrome congénital du QT long, ainsi que chez celles qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT¹.

Le trastuzumab et le pertuzumab, quant à eux, ne sont associés à aucune interaction avec d'autres médicaments. Toutefois, leur emploi en association avec les anthracyclines est contre-indiqué en raison d'un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires^{2,3}.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Le tableau ci-dessous présente un résumé des effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs du récepteur HER2¹. Les tableaux d'effets indésirables de ces trois agents diffèrent principalement parce que le trastuzumab et le pertuzumab bloquent le récepteur HER2 seulement, alors que le lapatinib inhibe l'EGFr (HER1) et le récepteur HER2¹⁻³.

Les inhibiteurs du récepteur HER2 sont souvent administrés en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Ces traitements d'association peuvent provoquer des effets indésirables qui ne sont pas liés à l'inhibiteur du récepteur HER2, mais à l'un des agents qui lui sont associés. La réaction cutanée main-pied, que l'on connaît également sous les noms de « syndrome mains-pieds » et d'« érythrodysesthésie palmoplantaire », en est un bon exemple^{1,10}. Elle touche 53 % des patientes recevant une association de lapatinib et de capécitabine, mais moins de 1 % des patientes traitées par le lapatinib seul^{1,11}.

Lorsque le trastuzumab est employé seul après une chirurgie et/ou une chimiothérapie, la fréquence de tous les effets indésirables courants de ce médicament est inférieure à 10 %³. En revanche, lorsqu'il est utilisé en association avec le paclitaxel ou le docetaxel après une chirurgie, il exacerbe les effets indésirables courants de ces médicaments³.

On a comparé les effets du lapatinib utilisé en association avec la capécitabine à ceux de la capécitabine employée en monothérapie¹.

On a également comparé les effets du pertuzumab utilisé en association avec le trastuzumab et le docetaxel à ceux du trastuzumab, du docetaxel et d'un placebo. Il en est ressorti que l'association de trastuzumab et de pertuzumab est susceptible d'accroître la gravité de certains effets indésirables².

Sont énumérés dans le tableau suivant les effets indésirables des inhibiteurs du récepteur HER2 dont la fréquence globale est d'au moins 10 % ou dont la fréquence était supérieure à 10 % dans le groupe ayant reçu l'un de ces agents en traitement d'association, comparativement au groupe témoin.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du récepteur HER2

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Lapatinib¹

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- [Éruptions cutanées \[photo\]](#)

Troubles digestifs

- [Diarrhée](#)
- Nausées
- [Stomatite \[photo\]](#)

Troubles hépatiques

- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique

Pertuzumab²

Infections

- Infection des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- [Éruptions cutanées \[photo\]](#)

Troubles digestifs

- [Diarrhée](#)

Troubles généraux

- Frissons

Trastuzumab³

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Arthralgie

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles endocriniens

- Bouffées vasomotrices

Troubles généraux

- Fatigue

Troubles respiratoires

- Rhinopharyngite

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs du récepteur HER2

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- [Réactions liées à la perfusion](#)

Quand adresser la patiente à un médecin

Avisez les patientes d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants se manifeste¹⁻³ :

- quatre selles de plus que d'habitude par jour ou diarrhée nocturne³;
- essoufflement, qui pourrait indiquer des troubles cardiaques chez les femmes présentant une rétention d'eau touchant la jambe; anémie associée à des étourdissements, à un rythme cardiaque rapide ou à une sensation ébrieuse; troubles pulmonaires chez les femmes présentant une respiration sifflante ou une toux persistante^{2,3};
- signes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge, rougeur, douleur), car ces derniers peuvent être évocateurs d'une baisse du nombre de globules blancs^{2,3};
- rythme cardiaque anormal, qui peut indiquer des troubles cardiaques, comme un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque congestive, qui sont des effets indésirables moins courants du trastuzumab et du pertuzumab, mais qui peuvent s'avérer graves^{3,5};
- atteinte hépatique grave (démangeaisons, jaunissement des yeux ou de la peau, urine foncée, fatigue ou douleur dans le quadrant supérieur droit); il s'agit là d'un effet indésirable rare du lapatinib, qui peut toutefois mettre la vie de la patiente en danger et dont les symptômes peuvent se manifester dans les jours ou les quelques mois qui suivent la mise en route du traitement^{1,4}.

◀ Diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patientes traitées par le lapatinib¹². Les recommandations se fondent généralement sur celles mises de l'avant en présence d'une diarrhée liée à la chimiothérapie¹². Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patientes afin de prévenir la diarrhée¹³.

Prise en charge Traitement en vente libre ¹³⁻¹⁴	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du loperamide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce.• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patientes qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ¹³⁻¹⁵	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patientes chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹³	Recommandez aux patientes : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ¹³⁻¹⁵	Recommandez aux patientes : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Soixante-cinq pour cent (65 %) des patientes recevant du lapatinib et de la capécitabine sont aux prises avec une diarrhée. Cette dernière est la raison de l'arrêt du traitement par le lapatinib la plus fréquemment signalée au cours des essais cliniques¹⁵. Environ 46 % des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui sont traitées par le pertuzumab, ou le trastuzumab et le docetaxel, et environ 27 % de celles atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé qui prennent du trastuzumab sont sujettes à des diarrhées¹⁻³.

Lorsqu'une patiente cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{5,13-15}:

- le nombre de fois qu'elle va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- si elle était atteinte de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'elle prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- si elle présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des crampes gastriques.

Quand adresser la patiente à un médecin

Près de 14 % des patientes traitées par le lapatinib et la capécitabine présentent une diarrhée grave (quatre selles de plus que d'habitude par jour ou diarrhée nocturne²). Conseillez à ces patientes de consulter leur médecin pour recevoir un traitement si elles^{4,13,16} :

- ne répondent pas au loperamide après plus de 24 heures;
- font de la fièvre.

◀ Éruptions cutanées

On a observé des éruptions cutanées **[photo]** chez jusqu'à 28 % des patientes qui reçoivent du lapatinib en association avec la capécitabine et chez 14 % de celles qui prennent seulement de la capécitabine¹. Lorsqu'ils sont associés à une chimiothérapie, le trastuzumab et le pertuzumab aggravent les éruptions cutanées. La fréquence de cet effet indésirable est moindre chez les patientes qui sont traitées par le lapatinib^{2,3}. Certaines données probantes indiquent que la mise en œuvre précoce de stratégies préventives peut réduire la gravité de ces réactions¹⁷. La prévention et la prise en charge des éruptions cutanées associées au lapatinib sont fondées sur l'expérience clinique relative aux éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, même si la fréquence et la gravité de ces deux types d'éruptions cutanées sont différentes^{4,5,10,12,18}.

Prevention

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées¹⁸. Lorsque les patientes entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{5,19-21} :

- d'utiliser des savons doux et des nettoyants hypoallergéniques ainsi que des huiles pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- de prendre des douches courtes à l'eau tiède;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émolliente, comme la lotion Aveeno®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend® ou Cover FX®;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®;
- d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.

Prise en charge

Éruption légère^{5,20,21}

- Localisée
- Taches ou saillies rougeâtres sans autres symptômes
- Aucune conséquence sur les activités quotidiennes
- Aucun signe d'infection

Aucun traitement ou traitement en vente libre :

- Crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone²¹

Recommandez à la patiente de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹⁻³. Si l'éruption cutanée persiste ou s'aggrave après avoir été traitée pendant 2 semaines, recommandez-lui de consulter un médecin²⁰.

Traitement d'ordonnance

- Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore une crème ou une solution topique de clindamycine à 1 %²¹

Éruption modérée^{5,20,21}

- Desquamation localisée
- Taches ou saillies rougeâtres accompagnées d'autres symptômes, p. ex., rougeur, démangeaisons, sensation de brûlure, enflure ou sensibilité
- Lésions touchant moins de 50 % de la surface corporelle
- Peu de conséquences sur les activités quotidiennes

Recommandez à la patiente de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹⁻³.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, recommandez-lui de consulter un médecin²⁰.

Traitement d'ordonnance^{20,21}

- Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, crème ou solution topique de clindamycine à 1 %

PLUS

- Doxycycline (100 mg, 1 ou 2 fois par jour, par voie orale) ou minocycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale)
- En présence de symptômes modérés ou graves :
Crème de fluocinonide à 0,05 % 2 fois par jour et hydrocortisone à 2,5 %²⁵

Points clés : les éruptions cutanées

La plupart des éruptions cutanées associées au lapatinib^{19,20} :

- sont d'intensité légère ou modérée;
- apparaissent au début du traitement;
- sont de nature inflammatoire plutôt qu'infectieuse.

Contrairement aux éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, celles associées au lapatinib apparaissent habituellement sur le tronc et également sur le visage, quoique rarement. La survenue d'un prurit est rare. L'éruption cutanée se résorbe généralement au cours du traitement, après une suspension temporaire de celui-ci ou à son terme²⁰. Rien ne prouve que l'apparition d'une éruption cutanée signifie que les patientes atteintes de cancer du sein répondent bien au traitement par le lapatinib²⁰.

Pour déterminer la meilleure stratégie de prise en charge des éruptions cutanées, il est important de demander aux patientes si elles éprouvent d'autres symptômes. Si c'est le cas, il pourrait être nécessaire de les adresser à un médecin ou à un dermatologue pour qu'elles soient traitées. Ces symptômes comprennent⁵ :

- une sensation de brûlure;
- un œdème;
- des démangeaisons;
- une rougeur;
- une sensibilité de la peau.

◀ Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion du trastuzumab ou du pertuzumab comprennent les frissons, la fièvre ou la tachycardie. Elles surviennent généralement en contexte clinique ou hospitalier et ne seront donc pas abordées^{2,3}.

◀ Stomatite

La stomatite [photo] survient chez environ 15 % des patientes prenant du lapatinib¹. Sa fréquence est beaucoup plus faible chez les patientes sous trastuzumab ou pertuzumab²⁻³.

Prevention

Recommandez aux patientes^{22,23} :

- d'éviter de se mordre l'intérieur des joues et les lèvres;
- de s'abstenir de respirer par la bouche;
- de maintenir une bonne hygiène buccale;
- d'entretenir leur dentier en le brossant tous les jours et en le faisant tremper dans une solution antimicrobienne pendant au moins 30 minutes/jour, puis en le rinçant abondamment;
- de ne pas manger d'aliments épicés et très texturés;
- de ne pas utiliser de rince-bouche aromatisé et contenant de l'alcool.

Prise en charge

Traitement en vente libre

Pour les cas légers d'ulcère buccal, de douleur et de rougeur de la muqueuse de la joue, de la langue ou des lèvres

Bonne hygiène buccale^{22,23} :

- Se brosser les dents 3 ou 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.
- Si le brossage cause des douleurs, utiliser des Toothette® (tiges munies d'une éponge imbibée de dentifrice à une extrémité), des éponges ou l'hydrojet Waterpik®, avec modération.
- Utiliser le dentifrice Biotène®, qui n'est pas irritant et qui contient des enzymes salivaires naturels qui freinent la prolifération des bactéries.
- Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.
- Se rincer la bouche avec une préparation de sel (1/2 cuillerée à thé dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.
- Utiliser un rince-bouche antimicrobien doux et sans alcool.
- Prendre des analgésiques en vente libre, comme l'ibuprofène (p. ex., Advil^{MD}, Motrin®) et l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®).

Adressez la patiente à un médecin si elle a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres¹⁶.

Traitement d'ordonnance (dans les cas modérés ou graves)^{22,23}

- Fluorure topique (dentiste)
- Anesthésiants topiques
- Préparation de corticostéroïdes
- Analgésiques topiques ou oraux
- Antifongiques topiques ou oraux
- Association palliative de divers agents

Points clés : la stomatite

La fréquence de la stomatite varie de 14 à 28 % chez les patients qui suivent un traitement par un inhibiteur du récepteur HER2¹⁻³. Comme la stomatite est un effet indésirable courant des inhibiteurs de l'EGFr, la stomatite causée par le lapatinib pourrait être liée à l'effet de ce médicament sur l'EGFr^{22,23}.

Il n'y a pas de stratégie étayée par des données probantes pour sa prise en charge. Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patientes atteintes de stomatite. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeuses présentent un risque accru de stomatite²³.

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients atteints de cancer, mais en l'absence de données à l'appui d'une telle recommandation, les méthodes employées reposent généralement sur les préférences personnelles et les rapports de cas²².

Une bonne hygiène buccale^{22,23} :

- réduit la gravité de la stomatite;
- diminue la douleur buccale;
- affaiblit les saignements oraux;
- réduit le risque de complications dentaires;
- réduit au minimum le risque d'infection des tissus mous;
- permet aux patientes de maintenir une alimentation nutritive.

L'emploi de bains de bouche contenant de la chlorhexidine n'est pas recommandé.

Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs effets antibactériens²³. Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux²³.

Aucune ligne directrice factuelle n'a été publiée sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs de l'EGFr, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre la sécheresse buccale liée à la chimiothérapie.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphénhydramine. L'utilisation d'un rinçage-bouche antiseptique peut soulager dans une certaine mesure les symptômes de la stomatite²⁴. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été établies; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les patientes doivent éviter d'utiliser un rinçage-bouche qui contient de l'alcool ou un peroxyde²⁴. Les essais cliniques menés auprès de patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence entre les bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rinçage-bouche magique ») et les gargarismes de sel et de bicarbonate de soude sur le plan de l'efficacité²². Veuillez adresser les patientes à un médecin pour qu'elle reçoive un traitement²⁴.

Références

1. Lapatinib (Tykerb®) product monograph. GlaxoKlineSmith Inc., February 18, 2014.
2. Pertuzumab (Perjeta™) product monograph. Hoffmann-La Roch Ltd., April 12, 2014.
3. Trastuzumab (Herceptin®) product monograph. Hoffmann-La Roch Ltd., July 15, 2014.
4. Your patients want more. A treatment guide to using Tykerb. GlaxoSmithKline Oncology; USA. July 2008.
5. More options surround me. Your treatment with Tykerb. GlaxoSmithKline Oncology; USA. July 2008.
6. Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, Schneeweiss A, et al. HER2 dimerization inhibitor pertuzumab – mode of action and clinical data in breast cancer. *Breast care* 2013;8:49-55.
7. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;10:1191-1196.
8. American Society of Health-System Pharmacists. Lapatinib. AHFS Consumer Medication Information. September 2007. Accessed online at: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=meds&part=a607055.
9. Paul B, Trovato JA, Thompson J. Lapatinib: a dual tyrosine kinase inhibitor for metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1703-1710.
10. Sendur MAN, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity if novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Research Opin* 2013;29(8):1015-1024.
11. Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, Sweetman RW, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer* 2009;114:485-493.
12. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical Prise en charge recommendations. *The Oncologist* 2007;12:756-765.
13. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
14. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
15. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
16. Managing adverse events of HER2 inhibitors. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
17. Eaby B, Culkin A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:283-290.
18. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
19. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
20. Managing adverse events of EGFR inhibitors. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
21. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.
22. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9) suppl:2026-2046.
23. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, et al. Mucositis: chemotherapy problems and solutions. *Cancer Supportive Care Programs*. October 2007. Accessed online at: www.cancersupportivecare.com/drug.php.

24. Dy GK, Adjel AA. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA: A cancer journal for clinicians*. July/Aug 2013; 63(4):249-279.
25. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079-1095.

Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2

Tramétinib (Mekinist™)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2 (de l'anglais *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*, protéines activées par un signal extracellulaire qui jouent un rôle clé dans la voie de signalisation des MAP kinases, les protéines kinases activées par les facteurs mitogènes) que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables de l'inhibiteur des protéines MEK1 et MEK2 susmentionné, veuillez consulter la monographie de ce dernier¹.

À ce jour, il n'y a qu'un seul inhibiteur de l'activité des protéines MEK1 et MEK2 administré par voie orale qui est offert sur le marché canadien¹.



Les protéines MEK1 et MEK2 et le cancer

La voie effectrice RAS (voie RAS-MEK-ERK) est indispensable à la transduction du signal des facteurs mitogènes. Normalement, lorsqu'elle est activée, la transduction du signal mitogène par les récepteurs tyrosine kinases donne lieu à diverses réactions cellulaires¹ :

- croissance cellulaire;
- différenciation cellulaire;
- inflammation;
- mort cellulaire programmée (apoptose).

Les formes mutantes des protéines BRAF et RAS déclenchent une activation constitutive des récepteurs tyrosine kinases MEK1 et MEK2, qui transmettent alors en permanence leur signal suivant la voie des MAP kinases, ce qui stimule la croissance cellulaire. Certains types de cancer sont très souvent associés à des mutations du gène *BRAF* (par exemple, on observe une telle mutation dans 50 % des cas de mélanome)¹.

Mode d'administration

Tramétinib

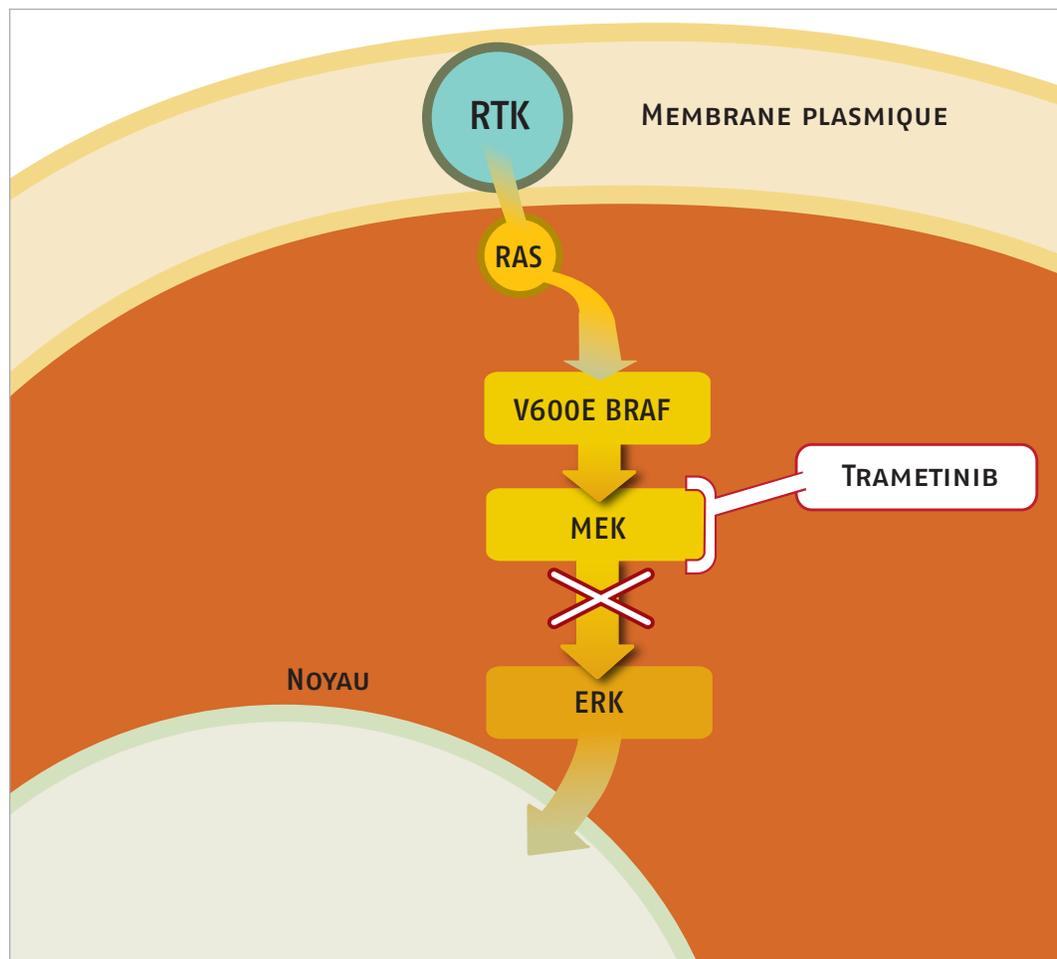
- Les patients doivent avaler les comprimés de tramétinib entiers avec un grand verre d'eau 1 fois par jour. Recommandez aux patients de prendre ces comprimés à jeun (au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion d'aliments)¹.
- ites aux patients que s'ils oublient une dose, ils doivent la prendre dès qu'ils se rendent compte de l'oubli, pourvu qu'il reste au moins 12 heures avant l'administration de la prochaine dose¹.
- Il est possible d'administrer le tramétinib en association avec un inhibiteur de la protéine kinase BRAF afin d'améliorer son activité et de réduire la résistance à cet inhibiteur ainsi que la fréquence des effets indésirables cutanés (carcinome épidermoïde cutané, nouveau cas de mélanome et cancers de la peau de bas grade). Si ce traitement d'association ne prévient pas le carcinome épidermoïde cutané, il permet à tout le moins d'en diminuer la fréquence (par exemple, dans le cas du dabrafénib, elle passe de 19 % lorsque ce médicament est utilisé en monothérapie à 2 à 7 % quand il est associé au tramétinib)²⁻⁵. Il convient de préciser qu'en avril 2015, cette association n'était pas approuvée au Canada.

Mode d'action

En bloquant l'activation et l'activité tyrosine kinase des protéines MEK1 et MEK2 de manière réversible et, par voie de conséquence, l'activation constitutive anormale de la voie de signalisation des MAP kinases imputable à une mutation V600 du gène *BRAF*, le tramétinib inhibe¹ :

- la croissance des cellules cancéreuses;
- la prolifération de ces cellules.

Lorsqu'il est administré en association avec un inhibiteur de la protéine kinase BRAF, le tramétinib peut prévenir l'activation paradoxale concomitante de la voie des MAP kinases en aval des kinases RAF qui est déclenchée par cet inhibiteur^{2,3}.



Pharmacocinétique de base

Il est peu probable que le tramétinib interagisse avec les isoenzymes du cytochrome P450 et les protéines de transport¹.

Le tramétinib peut agir sur le rythme cardiaque. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'il est administré en association avec des médicaments qui prolongent l'intervalle PR (antiarythmiques, bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, digoxine et certains inhibiteurs de la protéase du VIH), en particulier en présence de troubles cardiaques¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Étant donné que le tramétinib agit sur la voie des MAP kinases, certains effets indésirables de ce médicament sont semblables à ceux qui sont associés aux inhibiteurs de la protéine kinase BRAF. Presque tous les patients qui prennent du tramétinib éprouvent un effet indésirable quelconque, et chez 1 patient sur 5, cet effet indésirable est grave. Les femmes qui ont un faible poids ont tendance à avoir plus d'effets indésirables que les hommes. Les personnes âgées (65 ans ou plus), quant à elles, sont plus sujettes aux effets indésirables fréquents et aux effets indésirables graves de ce médicament que les patients plus jeunes qu'elles¹.

Sont résumés dans le tableau qui suit les effets indésirables fréquents des inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2 (fréquence globale d'au moins 10 %).

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Trametinib¹

Infektions

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopécie
- Dermatite acnéiforme
- **Éruptions cutanées [photo]**
- Folliculite
- **Périonyxis [photo]**
- **Prurit**
- **Xérose**

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Nausées
- Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Fatigue
- **Rétention liquidienne** (œdème périphérique)

Troubles hépatiques

- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique

Troubles respiratoires

- Toux

Troubles vasculaires

- **Hypertension**
- Hémorragie

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Allongement de l'intervalle PR**
- **Dysfonctionnement ventriculaire gauche**
- **Troubles oculaires**

Quand adresser le patient à un médecin pour une consultation immédiate

Aviser les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹ :

- signes ou symptômes de troubles cardiaques graves (battements cardiaques forts, rapides ou irréguliers);
- troubles de la vision (perception de points colorés, de halos ou de contours flous autour des objets; vision floue; perte de la vision);
- signes ou symptômes de pneumopathie interstitielle ou de pneumopathie non infectieuse (essoufflement, fièvre, toux, aggravation des symptômes respiratoires ou apparition de nouveaux symptômes respiratoires).

◀ Allongement de l'intervalle PR

Le tramétinib provoque un allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiographie (ECG), qui dépend de sa concentration. En conséquence, la prudence est de mise lorsqu'il est administré à un patient qui présente une anomalie du système de conduction du cœur (bloc auriculo-ventriculaire ou syncope)¹.

◀ Diarrhée

La diarrhée provoquée par le tramétinib est rarement grave et elle touche 44 % des patients qui prennent ce médicament¹. Elle est souvent précédée de signes avant-coureurs. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques. Le lopéramide est recommandé pour traiter la diarrhée légère (moins de 4 selles par jour) ou modérée (au moins 4 à 6 selles par jour) chez les patients prenant un traitement ciblé^{1,3,6}. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée⁸.

Prise en charge Traitement en vente libre ⁷⁻⁹	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 à 4 heures jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.
Remplacement des liquides perdus ⁷⁻⁹	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ⁷	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ⁷⁻⁹	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{8,9} :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des douleurs abdominales.

◀ Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Le tramétinib est tout particulièrement associé à un risque de dysfonctionnement ventriculaire gauche (DVG)¹. Cet effet indésirable, qui peut entraîner une insuffisance cardiaque, s'observe chez 8 % des patients qui prennent ce médicament. Le temps médian qui s'écoule entre l'instauration du traitement et l'apparition d'un DVG est de 8 semaines, c'est pourquoi il est nécessaire d'évaluer les patients à la recherche de signes de DVG avant la mise en route du traitement, 8 semaines après celle-ci, puis régulièrement par la suite. Les patients qui présentent un DVG ou d'autres troubles cardiaques sont exposés à un risque accru d'insuffisance cardiaque¹.

◀ Éruptions cutanées

Le traitement par le tramétinib entraîne très souvent des éruptions cutanées [photo]. Plus précisément, 59 % des patients sont aux prises avec cet effet indésirable, qui peut prendre diverses formes, y compris celle d'une dermatite acnéiforme (éruptions qui font penser à l'acné) dont 19 % des patients sont atteints¹.

Prevention

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées¹⁷.

Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{14,19,20} :

- d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émollissante, comme la lotion Aveeno®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;
- de prendre des bains à l'avoine afin d'apaiser leur peau³;
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend® ou Cover FX®;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®;
- d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.

Prise en charge

Éruption légère²⁰

- Localisée
- Peu de symptômes
- Aucune conséquence sur les activités quotidiennes
- Aucun signe d'infection

Aucun traitement ou traitement en vente libre :

- Corticostéroïdes topiques (p. ex., crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone)²⁰
- Savons et gels nettoyants doux (Toleriane[®] dermo-nettoyant, Cetaphil[®], nettoyants Spectro[®])^{10,16}
- Hydratants à appliquer 2 fois par jour, en particulier ceux qui contiennent des céramides (Curel[®], Cerave[®], Cutibase Ceramyl[®], EpiCeram[®])³

Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹. Si l'éruption cutanée persiste ou s'aggrave après avoir été traitée pendant 1 ou 2 semaines, conseillez-lui de consulter un médecin^{3,15}.

Traitement d'ordonnance

- Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore une crème ou une solution topique de clindamycine à 1 %²⁰

Éruption modérée²⁰

- Généralisée
- Symptômes légers (p. ex., démangeaisons, sensibilité)
- Peu de conséquences sur les activités quotidiennes

Adressez le patient à son médecin.

Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent après avoir été traités pendant 1 ou 2 semaines, conseillez-lui de consulter un médecin^{3,15}.

Traitement d'ordonnance^{3,18,20}

- Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, crème ou solution topique de clindamycine à 1 % ou autre corticostéroïde topique
- PLUS
- Doxycycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) ou minocycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale)

Points clés : les éruptions cutanées

Les réactions cutanées provoquées par le tramétinib sont semblables aux éruptions papulopustuleuses qui sont entraînées par les inhibiteurs de l'EGFr. Elles se manifestent habituellement sur le visage et la poitrine et prennent la forme de taches et de petites saillies qui peuvent renfermer du liquide. Elles surviennent au début du traitement, généralement de 2 à 4 semaines après l'instauration de celui-ci. Leur fréquence est moindre lorsque le tramétinib est associé à un inhibiteur de la protéine kinase BRAF. Elles sont fonction de la dose et, dans la plupart des cas, d'intensité légère ou modérée. Elles commandent rarement un réglage posologique, à moins qu'elles s'aggravent (elles sont modérément graves ou graves dans moins de 7 % des cas)^{3,10}.

On procède à une modification de la dose du tramétinib chez les patients qui sont aux prises avec des éruptions cutanées modérées ou modérément graves. En présence d'éruptions cutanées intolérables qui persistent pendant les 3 semaines qui suivent une réduction de la dose ou en présence d'éruptions cutanées graves, on interrompra le traitement pendant une durée maximale de 3 semaines, puis on le reprendra à une dose inférieure à celle qui était administrée. Si les éruptions cutanées persistent malgré tout, on mettra définitivement fin au traitement¹.

Comme elles ressemblent aux éruptions cutanées qui sont provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, les éruptions cutanées papulopustuleuses associées à l'utilisation du tramétinib sont prises en charge de la même façon que ces dernières¹⁰.

◀ Hypertension

Environ 17 % des patients qui prennent du tramétinib deviennent hypertendus, et dans bien des cas, cette hypertension est grave (tension artérielle [TA] systolique d'au moins 160 mmHg ou TA diastolique d'au moins 100 mmHg). L'hypertension apparaît de 3 à 9 semaines après la mise en route du traitement¹.

Surveillance	Incitez les patients à ¹ :	
	• surveiller leur TA toutes les semaines ou plus souvent si l'hypertension est confirmée.	
Prise en charge	Adressez les patients à leur médecin afin qu'ils reçoivent un traitement antihypertenseur ¹³ :	Traitement d'ordonnance
	• en présence d'épisodes de TA systolique d'au moins 140 mmHg récurrents, symptomatiques ou persistants.	• Un traitement antihypertenseur classique administré par voie orale réussit à maîtriser l'hypertension chez la majorité des patients ¹ .

Points clés : l'hypertension

Le tramétinib peut entraîner une élévation moyenne de 5 mmHg de la TA systolique et de 4 mmHg de la TA diastolique chez certains patients. Par conséquent, il faut inciter les patients à surveiller systématiquement leur TA durant le traitement et les adresser à leur médecin pour qu'ils reçoivent un traitement antihypertenseur, s'il y a lieu¹.

◀ Périonyxis

Le périonyxis [photo] est une inflammation douloureuse survenant autour des ongles chez près de 11 % des patients traités par le tramétinib¹. Habituellement, il s'installe au bout de 3 mois de traitement et, comme il se manifeste sous la même forme que le périonyxis qui est provoqué par les inhibiteurs de l'EGFr, il est pris en charge de la même façon que ce dernier¹⁰.

Prevention	Conseillez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de porter des souliers confortables et amples afin d'éviter tout frottement ou toute pression sur les sillons latéraux des ongles^{14,15};• de ne pas se ronger les ongles ni de les couper trop court¹⁵;• de toujours avoir les ongles propres et courts;• de garder leurs mains au sec et de porter des gants étanches afin de réduire au minimum leur exposition à l'eau;• de faire tremper le bout de leurs doigts dans un mélange contenant autant d'eau que de vinaigre³.		
Prise en charge	<table border="1"><tr><td data-bbox="431 716 927 1205">Traitement en vente libre<ul style="list-style-type: none">• Antiseptique, antifongique ou antibiotique topique (bains ou crèmes) visant à prévenir ou à traiter les infections légères^{3,14}• Bains quotidiens de sel d'Epsom ou Buro-Sol® (acétate d'aluminium)¹⁶• Application hebdomadaire de nitrate d'argent topique pour traiter les saillies cutanées ressemblant à de la viande hachée¹⁴• Produits coussinés pour les pieds pour améliorer le confort¹⁴</td><td data-bbox="927 716 1425 1205">Adressez le patient à un médecin s'il éprouve de la douleur au lit de l'ongle, s'il perd ses ongles ou s'il présente des signes d'infection^{14,16}. Traitement d'ordonnance<ul style="list-style-type: none">• Antimicrobiens topiques, tels que les onguents de mupirocine et de nystatine¹⁵• Corticostéroïdes topiques, comme l'onguent de triamcinolone à 1 %¹⁵• Antifongiques ou antibiotiques oraux dans les cas graves⁶</td></tr></table>	Traitement en vente libre <ul style="list-style-type: none">• Antiseptique, antifongique ou antibiotique topique (bains ou crèmes) visant à prévenir ou à traiter les infections légères^{3,14}• Bains quotidiens de sel d'Epsom ou Buro-Sol® (acétate d'aluminium)¹⁶• Application hebdomadaire de nitrate d'argent topique pour traiter les saillies cutanées ressemblant à de la viande hachée¹⁴• Produits coussinés pour les pieds pour améliorer le confort¹⁴	Adressez le patient à un médecin s'il éprouve de la douleur au lit de l'ongle, s'il perd ses ongles ou s'il présente des signes d'infection ^{14,16} . Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Antimicrobiens topiques, tels que les onguents de mupirocine et de nystatine¹⁵• Corticostéroïdes topiques, comme l'onguent de triamcinolone à 1 %¹⁵• Antifongiques ou antibiotiques oraux dans les cas graves⁶
Traitement en vente libre <ul style="list-style-type: none">• Antiseptique, antifongique ou antibiotique topique (bains ou crèmes) visant à prévenir ou à traiter les infections légères^{3,14}• Bains quotidiens de sel d'Epsom ou Buro-Sol® (acétate d'aluminium)¹⁶• Application hebdomadaire de nitrate d'argent topique pour traiter les saillies cutanées ressemblant à de la viande hachée¹⁴• Produits coussinés pour les pieds pour améliorer le confort¹⁴	Adressez le patient à un médecin s'il éprouve de la douleur au lit de l'ongle, s'il perd ses ongles ou s'il présente des signes d'infection ^{14,16} . Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Antimicrobiens topiques, tels que les onguents de mupirocine et de nystatine¹⁵• Corticostéroïdes topiques, comme l'onguent de triamcinolone à 1 %¹⁵• Antifongiques ou antibiotiques oraux dans les cas graves⁶		

Points clés : le périonyxis

Bien qu'il ne soit pas d'origine infectieuse, le périonyxis sensibilise les ongles aux infections¹⁴. Ceux-ci tendent à pousser plus lentement, à être friables et à se fendiller¹⁷.

Adressez le patient à son médecin.

Un podiatre ne peut pas offrir des soins adéquats dans ce contexte.

Le périonyxis peut être douloureux et ressembler à un ongle incarné¹². Il peut entraver les travaux manuels simples ou même empêcher un patient de porter des souliers fermés¹⁷. Bon nombre de semaines sont nécessaires à sa guérison; elle peut même nécessiter l'interruption ou l'arrêt du traitement^{16,17}. Dans les cas graves, des abcès et de petites saillies rouges, purulentes et sanguinolentes qui s'apparentent à de la viande hachée peuvent apparaître sur la peau¹⁷.

← Prurit

Environ 11 % des patients (1 patient sur 10) qui sont traités par le tramétinib sont aux prises avec un prurit (démangeaisons)¹.

Prevention	<p>Recommandez aux patients d'utiliser¹⁷ :</p> <ul style="list-style-type: none">• des savons doux, tels que Dove® ou Neutrogena®;• des émoullissants doux, comme la crème Eucerin®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®. <p>Recommandez aux patients³ :</p> <ul style="list-style-type: none">• de maintenir une température ambiante basse;• de porter des vêtements amples;• de prendre des douches tièdes, de se sécher en se tapotant doucement la peau avec une serviette et de s'hydrater la peau;• de s'abstenir d'utiliser des savons parfumés et des produits topiques qui contiennent de l'alcool.	
Prise en charge	Prurit léger ou modéré <p>Recommandez aux patients^{3,18} :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres;• de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel®);• d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;• d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes¹⁷;• d'utiliser des compresses froides;• de prendre des bains à l'avoine;• de se couper les ongles court pour limiter le grattage. <p>Traitement médical</p> <ul style="list-style-type: none">• Corticostéroïdes topiques à dose modérée ou à forte dose• Antihistaminiques oraux	Prurit modéré ou grave <p>En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin.</p> <p>Les antihistaminiques H1 oraux (de première ou de deuxième génération) peuvent soulager le prurit dans une certaine mesure¹⁷.</p> <p>Il faut envisager une réduction de la dose de tramétinib administrée ou une interruption du traitement³.</p>

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau. Il peut être léger ou localisé, généralisé ou vif et peut même s'aggraver au point de gêner les activités quotidiennes. Il peut être isolé ou s'accompagner d'éruptions cutanées ou d'une xérose (sécheresse de la peau)³.

◀ Rétention liquidienne

La rétention liquidienne (œdème) est un effet indésirable qui est souvent observé au cours du traitement par le tramétinib; sa fréquence s'établit à 30 % environ^{1,3,10}.

Prevention	<p>Conseillez aux patients^{11,12} :</p> <ul style="list-style-type: none">• de limiter leur consommation de sel. <p>S'ils présentent une enflure des paupières ou du contour des yeux, les patients doivent¹¹ :</p> <ul style="list-style-type: none">• appliquer des compresses froides sur leurs yeux³;• dormir avec la tête surélevée. <p>Si ce sont leurs jambes qui enflent, ils doivent³ :</p> <ul style="list-style-type: none">• les surélever;• avoir recours à une méthode de contention.
Prise en charge	<p>Traitement en vente libre</p> <p>Légère rétention liquidienne périorbitaire</p> <ul style="list-style-type: none">• Pour prendre en charge l'enflure autour des yeux, le patient peut dormir avec la tête surélevée ou utiliser un agent qui raffermi la peau, p. ex., la crème Préparation H^{MD} contenant de la phényléphrine ou de la lanoline (éviter que le produit entre en contact avec les yeux)¹¹. <p>Traitement d'ordonnance</p> <p>Légère rétention liquidienne périphérique</p> <ul style="list-style-type: none">• Onguent topique pour les yeux contenant 0,25 % de phényléphrine^{11,12}• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %) ¹¹ <p>Rétention liquidienne modérée</p> <ul style="list-style-type: none">• Faible dose d'un diurétique de l'anse, p. ex., furosémide; il peut être nécessaire de prendre des suppléments de potassium ou de magnésium¹¹• Surveillance étroite des électrolytes¹¹ <p>En cas d'apparition d'une rétention liquidienne grave, adressez le patient à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris³.</p>

Points clés : la rétention liquidienne

Rétention liquidienne périphérique

La rétention liquidienne (œdème) périphérique est habituellement superficielle et d'intensité légère ou modérée. Dans la plupart des cas, elle prend la forme d'un œdème périphérique, qui touche les mains et les jambes. Chez certains patients, elle se manifeste par une enflure autour des yeux (œdème périorbitaire)^{3,10}.

◀ Troubles oculaires

Selon le tableau clinique, recommandez aux patients de passer un examen ophtalmologique approfondi avant d'entreprendre le traitement par le tramétinib et de consulter leur ophtalmologiste pour se faire évaluer en cas d'apparition de troubles de la vision. Dans de rares cas, le tramétinib peut entraîner une occlusion de la veine rétinienne (blocage de la veine qui draine le sang de l'œil), laquelle est à l'origine d'une perte progressive de la vision, d'un glaucome et d'autres troubles oculaires graves. Soulignons que l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie et le glaucome accroissent le risque d'occlusion de la veine rétinienne. Comme cet effet indésirable peut provoquer une cécité, il faut immédiatement adresser les patients qui en présentent les symptômes à un médecin pour qu'ils soient évalués^{1,6,22}.

La plupart des troubles oculaires et des troubles de la vision provoqués par le tramétinib sont légers et réversibles et disparaissent spontanément. Le tramétinib peut aussi entraîner un décollement de la rétine. Cet effet indésirable peu fréquent, qui est généralement bilatéral et multifocal, est localisé dans la macula (région centrale de la rétine). Il se manifeste par une vision floue et une baisse de l'acuité visuelle. En général, il cède à l'interruption ou à l'arrêt du traitement, mais il peut réapparaître après la reprise de ce dernier^{1,6,22}.

◀ Xérose

Environ 13 % des patients traités par le tramétinib ont une xérose (sécheresse de la peau), qui se manifeste généralement après une éruption cutanée^{1,10}.

Prevention

Recommandez aux patients^{3,6,10,14,19,20} :

- d'utiliser des savons et des nettoyeurs doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- de prendre de courtes douches à l'eau tiède et de se sécher en se tapotant doucement la peau avec une serviette;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno®, un hydratant contenant des céramides, ou une crème épaisse et émollissante, telle que la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®;
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'utiliser une crème solaire à large spectre;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyeur doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®.

Prise en charge	<p>Premiers signes de sécheresse de la peau Peau du visage, du dos et de la poitrine sèche</p>	<p>Recommandez aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des crèmes à phase continue aqueuse (émulsion huile dans eau)¹⁴; • d'appliquer 2 ou 3 fois par jour un hydratant contenant des céramides sur la peau sèche³; • d'appliquer en concomitance des corticostéroïdes topiques ou des émoullients (à la dose recommandée lorsqu'ils sont vendus sur ordonnance) qui contiennent du lactate d'ammonium, de l'urée ou de l'acide salicylique sur toutes les régions sèches, exception faite du visage, des plis cutanés et des organes génitaux³. <p>En présence d'une xérose légère, on appliquera une crème contenant 12 % de lactate d'ammonium (Hydrolac® ou Lac-Hydrin™) sur le corps 2 fois par jour. Si ce traitement ne procure aucun soulagement au bout de 2 semaines, on appliquera alors une crème contenant 6 % d'acide salicylique, 2 fois par jour, selon la tolérance. Si cette deuxième solution s'avère inefficace, elle aussi, il faut suivre les recommandations relatives à prise en charge de la xérose modérée³.</p>
	<p>Xérose modérée ou grave Peau des membres sèche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des crèmes ou onguents gras, à phase continue aqueuse¹⁴; • d'appliquer 2 ou 3 fois par jour un hydratant contenant des céramides (Curel®, Cerave®, Cutibase Ceramyl®, EpiCeram™) sur la peau sèche³; • d'appliquer en concomitance des corticostéroïdes topiques ou des émoullients (à la dose recommandée lorsqu'ils sont vendus sur ordonnance) qui contiennent du lactate d'ammonium, de l'urée ou de l'acide salicylique sur toutes les régions sèches, exception faite du visage, des plis cutanés et des organes génitaux³. <p>En présence d'une xérose modérée, on appliquera 2 fois par jour soit une crème contenant 12 % de lactate d'ammonium, soit une crème contenant 6 % d'acide salicylique. Si ce traitement ne procure aucun soulagement au bout de 2 semaines, adressez le patient à son médecin³.</p>
	<p>Eczéma</p>	<p>Traitement de courte durée (1 ou 2 semaines) par une crème à base de corticostéroïdes à faible dose¹⁴</p> <p>Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.</p>
	<p>Infections</p>	<p>Antibiotiques topiques¹⁴</p> <p>Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.</p>
	<p>Fissures cutanées</p>	<p>Options de traitement¹⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propylène glycol à 50 % sous un pansement de plastique • Onguent d'acide salicylique à 10 % • Pansement colloïde <p>Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.</p>

Points clés : la xérose

La xérose provoquée par le tramétinib est semblable à celle qui est entraînée par les inhibiteurs de l'EGFr. Le dessèchement de la peau et la desquamation surviennent sur les membres, le torse et les régions où sont apparues des éruptions cutanées causées par le tramétinib après quelques semaines de traitement, en général. La xérose s'accompagne parfois de fissures cutanées et d'un prurit. Sa prise en charge est la même que celle qui est recommandée pour la sécheresse de la peau associée aux inhibiteurs de l'EGFr¹⁰.

La xérose touche habituellement le bout des doigts, les talons et les orteils. Des fissures douloureuses peuvent se créer à ces endroits ou encore au sillon latéral de l'ongle et sur les jointures des doigts si la peau devient excessivement sèche. Le port de souliers et la réalisation de certaines tâches deviennent alors difficiles^{14,15,17,21}.

En plus des mesures d'hydratation générales, le choix du bon traitement est essentiel pour soulager la sécheresse cutanée. L'application fréquente d'émollients qui contiennent du lactate d'ammonium (Hydrolac® ou Lac-Hydrin®) ou de 5 à 10 % d'urée (Eucerin® 5 ou Uremol® 10) peut atténuer la xérose de façon importante¹⁸. Conseillez aux patients d'éviter les crèmes et les lotions susceptibles de boucher les follicules pileux et, par conséquent, de mener à une infection^{10,17}.

La xérose tend à s'aggraver^{10,14,15,17} :

- avec l'âge;
- si le patient présente des antécédents d'eczéma atopique;
- si le patient a déjà été traité par un agent cytotoxique.

La peau sèche peut devenir de plus en plus fragile et se contusionner facilement. La xérose peut s'aggraver, auquel cas la peau rougit et devient irritable de façon chronique. Il est possible qu'une infection secondaire à *S. aureus* survienne^{14,15}.

Références

1. Trametinib product monograph. GlaxoSmithKline Inc. December 11, 2013.
2. Anforth R, Fernandez-Penas F, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol* 2013;14:e11-18.
3. Mavropoulos J, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Opt Oncol* 2014;15:281-301.
4. Sloot S, Fedorenko IV, Smalley KSM, Gibney GT. Long-term effects of BRAF inhibitors in melanoma treatment : friend or foe? *Expert Opin Pharmacother* 2014;15 :589-592.
5. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part II : Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71 :217.e1-11.
6. Lemech C, Arkenau H-T. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the Prise en charge of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:53-66.
7. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
8. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
9. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed December 2014 online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
10. Peuvral L, Dreno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal Prise en charge. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:425-444.
11. Quintás-Cardama A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical Prise en charge of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
12. Guillhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2004;9:271-281.
13. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009;122:322-328.
14. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
15. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and Prise en charge. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-326.
16. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Sem Oncol Nurs* 2006;22(3):152-162.
17. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
18. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: Adverse events of approved targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-1455.
19. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist* 2005;10:345-356.
20. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
21. Eaby B, Culkun A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:283-290.
22. Huillard O, Bakalian S, Levy C, Desjardins L, et al. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014 Feb;50(3):638-648.

Inhibiteurs de la mTOR

Évérolimus (Afinitor®)

Temsirolimus (Torisel^{MD})

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs de la mTOR que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des inhibiteurs de la mTOR susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives^{1,2}. Les réactions liées à la perfusion, qui se produisent parfois à l'administration de médicaments par voie intraveineuse, surviennent généralement en contexte clinique ou hospitalier; elles ne seront donc pas abordées.

Deux médicaments qui inhibent l'activité de la voie de signalisation de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) sont offerts au Canada. Leurs modes d'administration, leurs posologies et leurs effets indésirables sont différents^{1,2}.



La mTOR et le cancer

Dans les années 1970, la rapamycine, un produit naturel aux effets antiprolifératifs, a été découverte dans le sol de l'île de Pâques. Vingt ans plus tard, on a reconnu la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) comme étant une sérine-thréonine kinase qui régule la voie de signalisation cellulaire régissant le cycle cellulaire, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse^{3,4}.

La voie de signalisation de la mTOR est incroyablement complexe, mais l'une de ses principales fonctions est d'équilibrer les signaux associés aux facteurs de croissance et aux nutriments. Les facteurs de croissance activent la mTOR, alors qu'une carence en nutriments, par exemple une hypoglycémie ou une hypoxie, l'inhibe. Lorsque cette voie de signalisation est bien régulée, la croissance cellulaire s'effectue dans des conditions favorables. En contexte défavorable, cependant, la mTOR ralentit la croissance des cellules⁴.

La voie de la mTOR agit un peu comme un interrupteur qui assure la régulation du cycle cellulaire (division des cellules) en réaction aux signaux des facteurs de croissance. Ainsi, elle régule⁴ :

- les éléments cellulaires qui régissent la synthèse des protéines;
- les protéines qui régissent la division cellulaire;
- les fonctions des suppresseurs de tumeur qui gouvernent l'angiogenèse et la survie des cellules.

Mode d'administration

Évérolimus

Les comprimés d'évérolimus doivent être pris par voie orale, tous les jours, à la même heure (de préférence le matin); ils doivent être systématiquement avalés à jeun ou avec de la nourriture. Avisez les patients qu'ils ne doivent être ni croqués ni écrasés¹.

Temsirolimus

Le temsirolimus est administré par perfusion intraveineuse 1 fois par semaine à l'hôpital ou en clinique².

Comment prendre les inhibiteurs de la mTOR

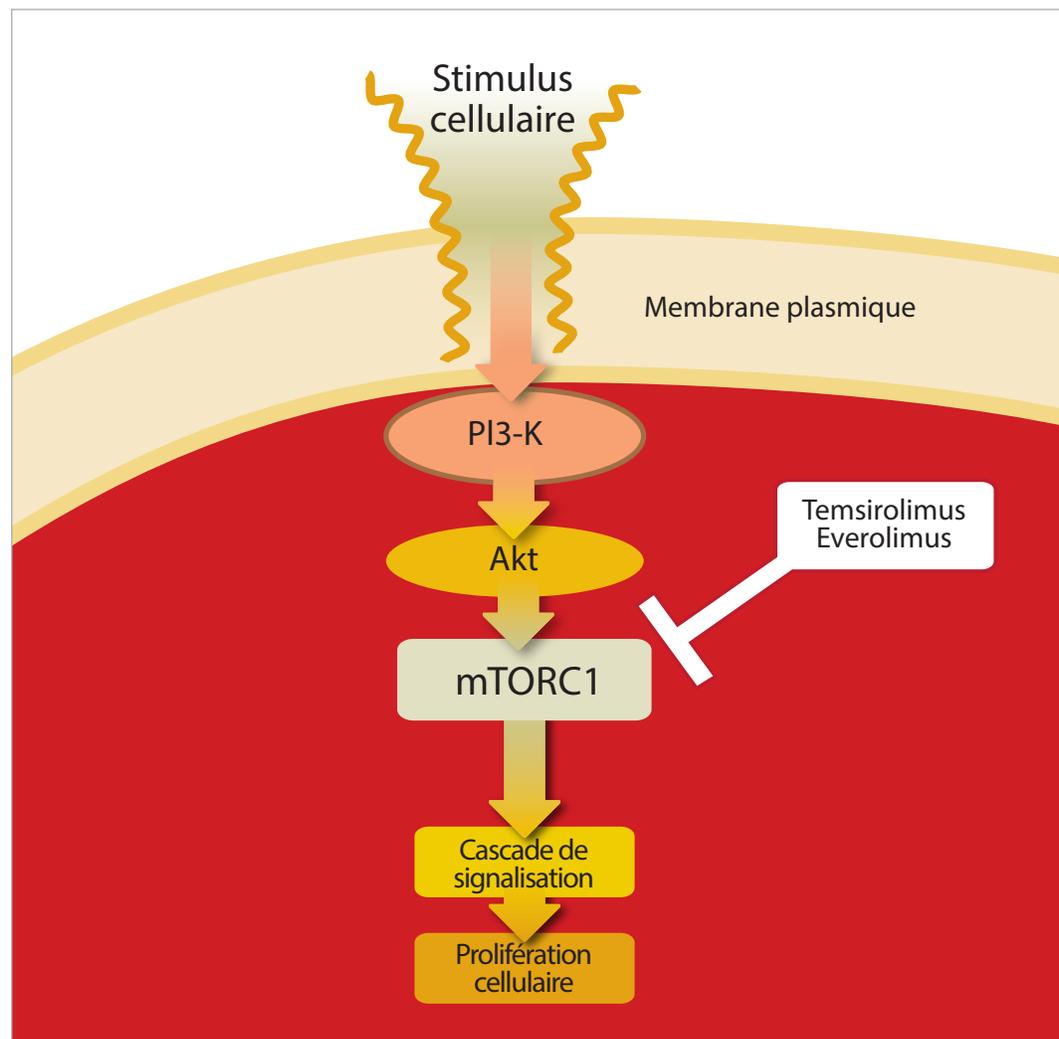
- La consommation de pamplemousse, de carambole, de pomelo, de grenade, d'orange de Séville (orange amère) et d'autres aliments réputés pour modifier l'activité du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P doit être évitée durant le traitement par l'évérolimus^{1,2}.
- Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins à virus vivant, comme ceux contre la varicelle, la fièvre jaune, la typhoïde, les oreillons, la rougeole et la rubéole et le bacille Calmette-Guérin (BCG), ni entrer en contact étroit avec les personnes ayant reçu ce type de vaccin^{1,2}.
- Les inhibiteurs de la mTOR peuvent inhiber la biotransformation des substrats de le CYP3A4 et de le CYP3A5, y compris les statines. La prise concomitante de statines et d'inhibiteurs de la mTOR peut accroître le risque de rhabdomyolyse. En cas de douleur ou de faiblesse musculaire, le patient doit consulter son médecin¹.

Mode d'action

L'évérolimus et le temsirolimus se lient à une protéine intracellulaire, la FKBP-12, pour former un complexe médicament-protéine qui, à son tour, se lie à la kinase mTOR afin de neutraliser son activité^{1,2,4,5}.

Comme de nombreux cancers provoquent un dysfonctionnement de la voie de la mTOR, cette dernière constitue une cible thérapeutique importante⁵. Dans les cellules cancéreuses, la désactivation de cette voie par les inhibiteurs de la mTOR provoque la mort des cellules et inhibe^{3,4}:

- la synthèse protéique (croissance cellulaire);
- la prolifération cellulaire;
- l'angiogenèse;
- la propagation des cellules cancéreuses.



Pharmacocinétique de base

Comme les deux inhibiteurs de la mTOR sont métabolisés par la voie faisant intervenir l'isoenzyme hépatique CYP3A4, il faut éviter de les administrer en concomitance avec des inducteurs et des inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5^{1,2}. Le temsirolimus inhibe la biotransformation des substrats de la CYP3A4 et de la CYP3A5. L'évérolimus et le temsirolimus sont des inhibiteurs modérés de la glycoprotéine P (pompe d'efflux assurant l'expulsion de nombreux médicaments hors des cellules) et des inhibiteurs mixtes de la CYP2D6^{1,2}.

En cas d'oubli d'une dose d'évérolimus, le patient peut la prendre jusqu'à 6 heures après le moment habituel de son administration. Si plus de 6 heures se sont écoulées, il ne doit pas prendre le médicament ce jour-là. Il ne faut pas doubler la dose le lendemain pour compenser celle qui a été oubliée¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

L'apparition et la durée des effets indésirables couramment associés aux inhibiteurs de la mTOR sont souvent prévisibles, et ces effets sont presque toujours réversibles au terme du traitement. Bon nombre de moyens contribuent à atténuer ou à prévenir leur survenue^{1,2}. De façon générale, les effets indésirables fréquents de l'évérolimus semblent être de nature et d'intensité comparables à celles des effets indésirables observés avec le temsirolimus^{1,2,5}.

Le tableau suivant décrit les effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la mTOR (fréquence globale d'au moins 10 %)^{1,2}.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la mTOR

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Anomalies des résultats d'analyse

- Élévation des taux d'enzymes hépatiques
- Hausse de la créatininémie

Infections

- Infections
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Infection des voies urinaires

Troubles cardiovasculaires

- Hypertension (évérolimus)

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Arthralgie
- Dorsalgie
- Douleur aux membres (évérolimus)
- Spasmes musculaires (évérolimus)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Acné
- Alopécie (évérolimus)
- **Éruptions cutanées [photo]**
- Périonyxis
- **Prurit**
- Xérose

Troubles digestifs

- Constipation (temsirolimus)
- **Diarrhée**
- Nausées
- Sécheresse de la bouche (évérolimus)
- **Stomatite [photo]**
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Anorexie
- Diabète
- Hypercholestérolémie
- **Hyperglycémie**
- **Hyperlipidémie**
- Hypertriglycéridémie
- Hypophosphatémie
- Perte d'appétit (évérolimus)

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Dysgueusie (altération du goût)
- Étourdissements (évérolimus)

Troubles généraux

- Asthénie
- Douleur
- Douleur thoracique (temsirolimus)
- Fatigue
- Fièvre
- Œdème
- Perte de poids
- Saignement de nez

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles respiratoires

- Douleur oropharyngée (évérolimus)
- Dyspnée
- Pharyngite (temsirolimus)
- Pneumonite (évérolimus)
- Rhinite (temsirolimus)
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Leucopénie (évérolimus)
- Neutropénie
- Thrombopénie

Quand adresser le patient à un médecin^{1,2,6}

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste :

- Hémorragie gastro-intestinale, perforation de l'intestin. Les patients qui présentent des douleurs abdominales et de la constipation ou des vomissements doivent consulter un médecin sans tarder. Ces affections, qui peuvent être mortelles, doivent absolument être décelées rapidement.
- Hémorragie (vaginale, rétinienne ou pulmonaire; présence de sang dans les selles et l'urine)
- Accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (céphalées intenses, fatigue ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, perte de conscience subite)
- Anomalies des paramètres hématologiques (neutropénie, fièvre, thrombopénie)
- Infection (bactérienne, fongique, virale, protozoaire ou opportuniste)
- Pneumopathie interstitielle (essoufflement, fièvre, toux)
- Anomalies des paramètres métaboliques, hyperglycémie grave
- Insuffisance rénale (baisse de la diurèse, enflure corporelle, fatigue, douleur abdominale)
- AVC

◀ Diarrhée

La diarrhée survient chez 27 à 50 % des patients traités par un inhibiteur de la mTOR^{1,2}. La diarrhée provoquée par les inhibiteurs de la mTOR est souvent précédée de signes annonciateurs. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques⁷. Le lopéramide est recommandé pour traiter la diarrhée légère (moins de 4 selles par jour) ou modérée (au moins 4 à 6 selles par jour) chez les patients prenant un traitement ciblé^{1,7,8}. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée⁸.

Prise en charge Traitement en vente libre ⁷⁻⁹	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <p>Traitement énergique par le lopéramide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce</p> <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ⁷⁻⁹	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ⁸	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ⁷⁻⁹	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{7,8} :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des douleurs abdominales.

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées [photo], qui touchent de 29 à 59 % des patients traités par l'évérolimus et 47 % des patients sous temsirolimus, sont un effet indésirable très fréquent des inhibiteurs de la mTOR. Dans la plupart des cas, elles sont d'intensité légère ou modérée^{1,2,4,5}.

<h3>Prevention</h3>	<p>Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées¹⁴. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur¹⁴⁻¹⁷ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche; • d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émolliente, comme la lotion Aveeno®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®; • d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant; • d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend® ou Cover FX®; • de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena® et Dove®; • d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane. 		
<h3>Prise en charge</h3>	<p>Éruption légère¹⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localisée • Peu de symptômes • Aucune conséquence sur les activités quotidiennes • Aucun signe d'infection 	<p>Aucun traitement ou traitement en vente libre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes topiques (p. ex., crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone)¹⁴ • Savons et nettoyants doux¹⁷ • Hydratant à appliquer 2 fois par jour¹⁷ <p>Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹⁻⁴. Si l'éruption cutanée persiste ou s'aggrave après avoir été traitée pendant 2 semaines, conseillez-lui de consulter un médecin¹⁴.</p>	<p>Traitement d'ordonnance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore une crème ou une solution topique de clindamycine à 1 %¹⁴
	<p>Éruption modérée¹⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Généralisée • Symptômes légers (p. ex., démangeaisons, sensibilité) • Peu de conséquences sur les activités quotidiennes <p>Adressez le patient à son médecin.</p>	<p>Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée^{1,2}.</p> <p>Si les symptômes persistent ou s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, conseillez-lui de consulter un médecin¹⁷.</p>	<p>Traitement d'ordonnance^{14,17}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, crème ou solution topique de clindamycine à 1 % <p>PLUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale) ou minocycline (100 mg, 2 fois par jour, par voie orale)

Points clés : les éruptions cutanées

Les éruptions cutanées se manifestent habituellement sur la poitrine, le haut du dos et parfois le visage et prennent la forme de taches et de petites saillies qui peuvent renfermer du liquide. Elles ne sont pas aussi graves que les éruptions provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, mais on les traite habituellement par des moyens semblables^{5,11}.

En général, les éruptions cutanées provoquées par l'évérolimus se déclarent au cours du premier mois de traitement (dès la première semaine dans certains cas), et la plupart du temps, elles sont d'intensité légère ou modérée (on n'a fait état d'éruptions graves que dans de rares cas). Il a été montré que l'inhibition de la voie de signalisation de la mTOR interrompt la cascade de signalisation de l'EGFr²¹.

◀ Hyperglycémie

L'hyperglycémie et l'intolérance au glucose sont des effets indésirables qui sont fréquemment observés durant le traitement par un inhibiteur de la mTOR. Dix pour cent (10 %) des patients traités par l'évérolimus ont présenté un diabète, et 12 % ont fait de l'hyperglycémie (6 % des cas étaient graves). Plus de 82 % des patients sous temsirolimus ont eu au moins 1 épisode d'hyperglycémie, et 26 % ont présenté cet effet indésirable (11 % des cas étaient graves)^{1,2}.

Surveillance	Recommandez aux patients, particulièrement à ceux présentant un risque de diabète, de surveiller l'apparition des symptômes suivants et de les signaler à leur médecin, le cas échéant ^{1,2} :	
	<ul style="list-style-type: none">• mictions fréquentes;• soif;• fatigue.	
Prise en charge	Incitez les patients à surveiller leur glycémie durant le traitement ⁶ .	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Antidiabétique administré par voie orale et/ou insuline¹⁰
	Adressez les patients à un éducateur agréé en diabète travaillant en milieu communautaire, si possible, ou au centre de traitement du cancer ⁶ .	
	Donnez des conseils aux patients sur la modification de leur alimentation.	

Points clés : l'hyperglycémie

Les inhibiteurs de la mTOR, qu'ils soient administrés par voie orale ou intraveineuse, peuvent entraîner une hausse de la glycémie^{1,2}.

Une surveillance étroite de la glycémie à jeun et des taux d'hémoglobine A1c ainsi qu'une intervention précoce en présence d'hyperglycémie sont recommandées⁵. Chez les patients qui étaient déjà atteints de diabète, un réglage de la posologie des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire⁶.

◀ Hyperlipidémie

Les inhibiteurs de la mTOR peuvent causer une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides. Au cours d'études sur l'évérolimus, 77 % des patients présentaient une hypercholestérolémie et 73 %, une hypertriglycéridémie¹. Lors de celles sur le temsirolimus, jusqu'à 87 % des patients avaient un taux élevé de cholestérol et 83 %, un taux élevé de triglycérides².

Comme la mTOR joue un rôle essentiel dans le métabolisme du glucose et des lipides, il arrive que les patients qui sont traités par un inhibiteur de la mTOR présentent une intolérance au glucose, une hyperglycémie ou une hyperlipidémie au cours du traitement. Ces effets indésirables ont été corrélés à une inhibition réussie de la mTOR au cours d'au moins une étude, ce qui fournit un indice de l'efficacité de ces médicaments. Étant donné que les patients qui prennent un inhibiteur de la mTOR sont atteints de cancer au stade avancé, il vaut mieux maîtriser les effets indésirables du traitement anticancéreux que réduire la posologie de ce dernier ou y mettre fin^{4,5}. Le tableau ci-dessous dresse une liste des effets indésirables fréquemment observés avec les deux inhibiteurs de la mTOR^{1,2}.

Prevention	Donnez des conseils aux patients sur la modification de leur alimentation et sur l'exercice ⁵ .
Prise en charge	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Modification de l'alimentation• Traitement hypolipémiant approprié

Points clés : l'hyperlipidémie

En raison d'interactions médicamenteuses possibles, les patients traités à la fois par un inhibiteur de la mTOR et par une statine sont exposés à un risque accru de rhabdomyolyse, c'est-à-dire une destruction des cellules musculaires entraînant une insuffisance rénale².

◀ Infections

De 25 à 50 % des patients traités par un inhibiteur de la mTOR peuvent présenter une infection^{1,2}.

Prevention	Recommandez aux patients ^{1,2,6} : <ul style="list-style-type: none">• de se laver fréquemment les mains et d'éviter les foules;• d'éviter le recours à des vaccins à virus vivant, comme ceux contre la grippe, les oreillons, la rougeole, la rubéole, la poliomyélite (administré par voie orale), le bacille Calmette-Guérin (BCG), la fièvre jaune et la typhoïde (TY21a), ainsi que le contact étroit avec les personnes ayant reçu ce type de vaccin.	
Prise en charge	Recommandez aux patients ⁶ : <ul style="list-style-type: none">• de savoir avec qui communiquer si leur température se situe au-delà de 38 °C pendant plus de 1 heure ou si elle atteint 38,3 °C. Adressez tous les patients présentant des signes d'infection à un professionnel de la santé afin qu'ils reçoivent des soins médicaux sans tarder.	Le traitement d'ordonnance approprié dépend du type et de la gravité de l'infection.

Points clés : l'infection

Puisque les inhibiteurs de la mTOR entraînent une suppression du système immunitaire, les patients peuvent être particulièrement vulnérables aux infections opportunistes telles que l'herpès, les infections des voies urinaires et les infections des voies respiratoires supérieures⁶.

Pneumopathie non infectieuse

Les patients peuvent être atteints d'une pneumopathie non infectieuse. Ses symptômes ressemblent à ceux d'une infection des voies respiratoires et comprennent^{1,2} :

- un essoufflement;
- une aggravation des symptômes respiratoires ou l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires;
- une toux;
- de la fièvre.

Veuillez adresser les patients à un médecin sans tarder.

← Prurit

Entre 13 et 21 % des patients traités par un inhibiteur de la mTOR ont présenté un prurit au cours des essais cliniques^{1,2}.

Prevention	<p>Recommandez aux patients d'utiliser¹⁹ :</p> <ul style="list-style-type: none">• des savons doux, tels que Dove® ou Neutrogena®;• des émoullissants doux, comme la crème Eucerin®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®. <p>Recommandez aux patients³ :</p> <ul style="list-style-type: none">• de maintenir une température ambiante basse;• de porter des vêtements amples;• de prendre des douches tièdes, de se sécher en se tapotant doucement la peau avec une serviette et de s'hydrater la peau;• de s'abstenir d'utiliser des savons parfumés et des produits topiques qui contiennent de l'alcool.	
Prise en charge	<p>Prurit léger ou modéré</p> <p>Recommandez aux patients^{17,20} :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres;• de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel®);• d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;• d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes¹⁹;• d'utiliser des compresses froides;• de prendre des bains à l'avoine;• de se couper les ongles court pour limiter le grattage. <p>Traitement médical</p> <ul style="list-style-type: none">• Corticostéroïdes topiques à dose modérée ou à forte dose• Antihistaminiques oraux	<p>Prurit modéré ou grave</p> <p>En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin.</p> <p>Les antihistaminiques H1 oraux (de première ou de deuxième génération) peuvent soulager le prurit dans une certaine mesure¹⁹.</p> <p>Il faut envisager une réduction de la dose administrée ou une interruption du traitement²⁰.</p>

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau. Il peut être léger ou localisé, généralisé ou vif et peut même s'aggraver au point de gêner les activités quotidiennes¹¹.

◀ Stomatite

Chez les patients traités par un inhibiteur de la mTOR, l'intégrité des muqueuses buccales et du tube digestif peut être compromise et provoquer alors une inflammation et une stomatite (ulcères buccaux) [photo]^{1,2,4,22}. Cet effet indésirable, qui peut toucher jusqu'à 67 % des patients, peut commander une limitation de la dose^{1,2,4}.

Prevention

Recommandez aux patients^{12,13} :

- d'éviter de se mordre l'intérieur des joues et les lèvres;
- de s'abstenir de respirer par la bouche;
- de maintenir une bonne hygiène buccale;
- d'entretenir leur dentier en le brossant tous les jours et en le faisant tremper dans une solution antimicrobienne pendant au moins 30 minutes/jour, puis en le rinçant abondamment;
- de ne pas manger d'aliments épicés et très texturés;
- de ne pas utiliser de rince-bouche contenant de l'alcool.

Prise en charge

Traitement en vente libre

Pour les cas légers d'ulcère buccal, de douleur et de rougeur de la muqueuse de la joue, de la langue ou des lèvres

Bonne hygiène buccale^{12,13} :

- Se brosser les dents 3 ou 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.
- Si le brossage cause des douleurs, utiliser des Toothette® (tiges munies d'une éponge imbibée de dentifrice à une extrémité), des éponges ou l'hydrojet Waterpik®, avec modération.
- Utiliser le dentifrice Biotène®, qui n'est pas irritant et qui contient des enzymes salivaires naturels qui freinent la prolifération des bactéries.
- Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.
- Se rincer la bouche avec une préparation de sel (1/2 cuillerée à thé dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.
- Utiliser un rince-bouche antimicrobien doux et sans alcool.
- Prendre des analgésiques en vente libre, comme l'ibuprofène (p. ex., Advil^{MD}, Motrin®) et l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®).

Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres¹².

Traitement d'ordonnance (dans les cas modérés ou graves)^{12,13}

- Fluorure topique (dentiste)
- Anesthésiques topiques associés ou non à des corticostéroïdes topiques
- Analgésiques topiques ou oraux
- Les antifongiques topiques sont à privilégier en cas d'infection fongique.
- Association palliative de divers agents

Points clés : la stomatite

Les lésions buccales entraînées par les inhibiteurs de la mTOR sont différentes de celles observées chez les patients recevant une chimiothérapie classique. Les ulcères buccaux apparaissent souvent sur la langue et à l'intérieur des lèvres ou des joues. Ils ne semblent pas être contagieux et ressemblent à des aphtes^{18,22}.

Habituellement, les lésions buccales apparaissent durant le premier cycle de traitement : bien souvent, elles se manifestent durant la première semaine, et en général, c'est dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement qu'elles surviennent. Chez environ 90 % des patients, ces lésions sont légères ou modérées. Cela dit, elles sont douloureuses et persistantes; en fait, elles sont plus graves et retentissent plus sur les capacités fonctionnelles que ne le laisserait imaginer leur petite taille (d'ordinaire, moins de 0,5 cm)^{11,18,22}.

En présence de signes de surinfection évocatrice d'un herpès (bouquet de lésions buccales très douloureuses), d'une surinfection fongique s'accompagnant de dépôts blanchâtres, d'une langue vernissée ou d'une muqueuse palatine brillante, il faut adresser le patient à son médecin¹¹.

La prévalence et la gravité des lésions buccales diminuent avec la poursuite du traitement. Dans environ 27 % des cas, il faut réduire la dose administrée pour éradiquer cet effet indésirable. En général, cette stratégie permet également d'éliminer définitivement la mucite¹⁸.

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite¹³.

Les rince-bouche antiseptiques ne se révèlent pas toujours efficaces pour prévenir la stomatite provoquée par les inhibiteurs de la mTor. Les gargarismes au bicarbonate de soude s'avèrent inefficaces pour prévenir et prendre en charge les lésions buccales. Les corticostéroïdes topiques et les corticostéroïdes à action générale permettent de traiter les lésions buccales chez 87 % des patients. Cela dit, il est parfois nécessaire d'instaurer une nutrition parentérale chez ceux qui présentent de multiples lésions de ce type^{18,22}.

Aucune ligne directrice factuelle n'a été publiée sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs de la mTOR, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre l'inflammation buccale liée à la chimiothérapie. Les lignes directrices insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale, mais en l'absence de données à l'appui d'une telle recommandation, les méthodes employées reposent généralement sur les préférences personnelles et sur les rapports de cas¹².

Une bonne hygiène buccale^{12,13} :

- réduit la gravité de la stomatite;
- diminue la douleur buccale;
- affaiblit les saignements oraux;
- réduit le risque de complications dentaires;
- réduit au minimum le risque d'infection des tissus mous;
- permet aux patients de maintenir une alimentation nutritive.

L'emploi de bains de bouche contenant de la chlorhexidine n'est pas recommandé.

Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs effets antibactériens¹³.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène, les dérivés du thym ou l'iode peuvent aggraver les ulcères buccaux¹³.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphénhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été établies; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence entre les bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et les gargarismes de sel et de bicarbonate de soude sur le plan de l'efficacité¹².

Références

1. Everolimus product monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. November 3, 2014.
2. Temsirolimus product monograph. Wyeth Canada. January 6, 2014.
3. The mTOR pathway as a new target. The Oncology Report. National Comprehensive Cancer Network. Accessed at: www.nccn.org/professionals/meetings/13thannual/highlights/1316.html.
4. Figlin RA, Brown E, Armstrong AJ, Akerley W, et al. NCCN Task Force Report: mTOR inhibition in solid tumours. *JNCCN* 2008;6(suppl 5):S1-S23.
5. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13:1084-1096.
6. Managing adverse events of mTOR inhibitors. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
7. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
8. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
9. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs* 2006;22(3):152-162.
10. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and Prise en charge of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19:1387-1392.
11. Peuvral L, Dreno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal Prise en charge. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:425-444.
12. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9) suppl:2026-2046.
13. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, et al. Mucositis: chemotherapy problems and solutions. *Cancer Supportive Care Programs*. October 2007. Accessed online at: www.cancersupportivecare.com/drug.php.
14. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
15. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
16. Segal S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
17. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: Adverse events of approved targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-1455.
18. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, et al. A review of oral toxicity associated with mTor inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol* 2013;49:293-298.
19. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
20. Mavropoulos J, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Opt Oncol* 2014;15:281-301.
21. Ramirez-Fort MK, Case EC, Rosen AC, Cerci FB, Lacouture ME. Rash to the mTOR inhibitor everolimus: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2014;37:266-271.
22. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, Epstein JB, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol* 2013;9(12):1883-1892.

Inhibiteurs multicybles de l'activité tyrosine kinase

Imatinib (Gleevec®)

Pazopanib (Votrient®)

Régorafenib (Stivarga®)

Sorafenib (Nexavar®)

Sunitinib (Sutent^{MD})

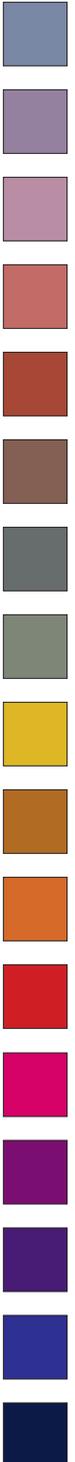
Vandétanib (Caprelsa®)

.....

This chapter contains information on the prevention and management of common adverse events of multi-targeted kinase inhibitors (MKIs) that you are likely to encounter among cancer patients in your practice.

There are no evidence-based guidelines on how to manage MKI-induced adverse events. The recommendations presented here are based on a review of expert opinion and best practices in oncology. For a complete description of all adverse events of these agents, please consult the product monographs.¹⁻⁶

Several medications are available that inhibit the action of multiple tyrosine kinases (TKs).¹⁻⁶ They target different TKs; hence, their adverse-event profiles vary.¹⁻⁶



Les tyrosine kinases et le cancer

Les tyrosine kinases jouent un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire. Elles régulent la prolifération, la survie, la différenciation, le fonctionnement et la motilité cellulaires¹⁻⁷. Elles peuvent être groupées en 2 grandes classes⁷ :

- les récepteurs tyrosine kinases, qui sont des récepteurs transmembranaires. Les tyrosine kinases ciblées peuvent être situées sur des domaines extracellulaires ou intracellulaires de ces récepteurs.
- les tyrosine kinases (dites cytoplasmiques), qui se trouvent dans le cytosol, le noyau ou la partie interne de la membrane des cellules.

Dans les cellules cancéreuses, l'activité régulatrice des tyrosine kinases peut être perturbée de 3 façons⁷ :

- la cellule produit un trop grand nombre de récepteurs tyrosine kinases normaux et/ou de leurs ligands;
- une mutation locale active de façon permanente le récepteur tyrosine kinase;
- des mutations de l'ADN provoquent la synthèse d'oncoprotéines qui se lient aux tyrosine kinases ou aux récepteurs tyrosine kinases.

Peu importe la cause du dérèglement des tyrosine kinases, le résultat est le même : la tyrosine kinase cytoplasmique ou le récepteur tyrosine kinase sont continuellement activés et transmettent sans arrêt leurs signaux dans les cellules cancéreuses, ce qui favorise la croissance et la prolifération de ces dernières, inhibe leur apoptose et augmente leur motilité pour, en fin de compte, favoriser la propagation du cancer⁷.

Le récepteur KIT et le cancer

Certains traitements oraux, notamment l'imatinib, le pazopanib, le régorafenib et le sunitinib inhibent l'activité tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance des cellules souches (KIT)^{1-3,5}. Le sorafenib, le dasatinib et le nilotinib inhibent également le récepteur KIT dans une certaine mesure. Le KIT est un récepteur transmembranaire. Étant donné que les facteurs de croissance des cellules souches s'y lient, il porte également le nom de « récepteur du facteur de croissance des cellules souches ». Lors de sa liaison au récepteur KIT, le facteur de croissance des cellules souches active une cascade de signalisation cellulaire qui provoque⁸ :

- la croissance cellulaire;
- la différenciation cellulaire;
- la survie cellulaire.

Des mutations du récepteur KIT sont présentes dans environ 95 % des cellules des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI). Les formes mutantes de ce récepteur s'activent de façon indépendante et envoient des signaux de croissance dans la cellule sans qu'il y ait eu de liaison avec un facteur de croissance des cellules souches⁸. Les cellules des TSGI peuvent par conséquent croître, proliférer et survivre sans être régulées par le facteur de croissance des cellules souches⁸.

Nombre de mutations génétiques peuvent altérer le récepteur KIT et activer ainsi la transduction continue de signaux de croissance dans les cellules des TSGI. Certaines recherches portent à croire que le site où la mutation se produit aurait une importance pronostique, et une analyse des mutations du KIT pourrait fournir des indices quant à l'agressivité de la tumeur et à une éventuelle réponse thérapeutique⁸.

Mode d'administration

Imatinib

L'imatinib doit être pris par voie orale, 1 ou 2 fois par jour, selon la posologie prescrite, avec des aliments et un verre d'eau. Les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés d'imatinib peuvent les dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de pomme. Il faut alors brasser le liquide jusqu'à ce que les comprimés soient complètement dissous et le boire sans tarder. Toute trace du médicament doit être consommée¹.

Pazopanib

Le pazopanib doit être pris 1 fois par jour, par voie orale, à jeun. Il faut informer les patients de prendre ce médicament au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Les comprimés de pazopanib doivent être avalés entiers (non fractionnés ni broyés), avec un verre d'eau².

Régorafenib

Le régorafenib s'administre 1 fois par jour, par voie orale après un repas léger, peu calorique et pauvre en matières grasses (moins de 30 % de matières grasses, environ 300 à 550 calories), suivant un schéma cyclique de 4 semaines (3 semaines de traitement suivies de 1 semaine de repos thérapeutique)³.

Sorafenib

Le sorafenib est administré 2 fois par jour avec un verre d'eau, sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en matières grasses. Son administration avec un repas riche en matières grasses réduit de 29 % sa biodisponibilité par rapport à l'administration sans aliments⁴.

Sunitinib

Le sunitinib est administré par voie orale 1 fois par jour, avec ou sans nourriture, selon un schéma cyclique (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de repos thérapeutique) ou selon un schéma continu, selon le diagnostic⁵.

Vandétanib

Le vandétanib est administré par voie orale 1 fois par jour, avec ou sans nourriture⁶.

En cas d'oubli d'une dose de ces médicaments administrés par voie orale, le patient ne doit pas doubler la dose suivante pour compenser celle qu'il a oubliée¹⁻⁶. Les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés de vandétanib peuvent les mettre dans un verre d'eau plate et attendre qu'ils se soient presque complètement dissous (ce qui prend environ 10 minutes) avant de boire la préparation.

Comme le pamplemousse, la carambole, le pomelo, la grenade, les oranges de Séville (oranges amères) et les autres inhibiteurs de le CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase, les patients qui prennent ces médicaments doivent éviter d'en consommer¹⁻⁶.

Comment prendre l'imatinib

- Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent de l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®) pendant leur traitement par l'imatinib, car il augmente les risques d'hépatotoxicité.

Comment prendre le régorafenib

- Le régorafenib doit être pris tous les jours à la même heure, après un repas léger, peu calorique et pauvre en matières grasses (moins de 30 % de matières grasses, environ 300 à 550 calories). Ce repas peut être composé, par exemple, de deux tranches de pain blanc grillé tartinées d'une cuillère à table de margarine faible en gras et d'une cuillère à table de confiture, et d'un verre (8 onces ou 250 mL) de lait écrémé (environ 319 calories, 8,2 g de matières grasses en tout).
- Les comprimés de régorafenib doivent être avalés entiers avec un verre d'eau³.

Comment obtenir le vandétanib

- Au Canada, le vandétanib n'est offert que dans le cadre du Programme de distribution restreinte de Caprelsa. Médecins et pharmaciens doivent avoir obtenu un agrément et s'être inscrits à ce programme pour pouvoir prescrire et délivrer, respectivement, ce médicament. Par ailleurs, seuls les patients qui sont inscrits à ce programme peuvent recevoir le vandétanib⁶.

Mode d'action

Les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase sont de petites molécules qui inhibent directement l'activité de tyrosine kinases. Ils se lient à celles-ci afin de prévenir leur interaction avec l'adénosine triphosphate (ATP) ou d'autres substances, ce qui stoppe la transmission biochimique de signaux cellulaires. Les divers inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase ciblent des molécules différentes⁷.

Imatinib

L'imatinib inhibe l'activité tyrosine kinase du récepteur KIT. Dans les cellules des TSGI, il se lie au site ATP de ce récepteur afin d'interrompre la signalisation. En bloquant ce site, il empêche la tyrosine kinase d'activer biochimiquement les protéines de signalisation intracellulaires. Il inhibe aussi l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl dans les cas de leucémie myéloïde chronique et les récepteurs tyrosine kinase du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)¹. L'imatinib^{1,7} :

- inhibe la signalisation anormale;
- freine la croissance et la prolifération cellulaires;
- provoque l'apoptose.

Pazopanib

Le pazopanib est un puissant inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) de type 1, 2 et 3, des récepteurs du PDGF α et β ainsi que du récepteur KIT². Il se lie à ces récepteurs tyrosine kinases intracellulaires et entre en compétition avec l'ATP. Normalement, en se liant à ces récepteurs, l'ATP active la signalisation à l'intérieur des cellules. En bloquant l'activation intracellulaire de trois sous-types de récepteurs du VEGF et de deux sous-types du récepteur du PDGF, le pazopanib inhibe l'angiogenèse – la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent les tumeurs – en empêchant l'activation des voies de signalisation qui déclenchent⁹ :

- la croissance et la prolifération cellulaires;
- la survie des cellules tumorales;
- la perméabilité vasculaire;
- la migration des cellules tumorales.

Le pazopanib inhibe également les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) de type 1 et 3, la Lck (*interleukin-2 receptor inducible T-cell kinase*) et la c-Fms (une glycoprotéine transmembranaire qui est un récepteur tyrosine kinase). Les bienfaits cliniques de ces actions sont inconnus⁹.

Régorafenib

Le régorafenib inhibe de multiples tyrosine kinases, y compris celles qui interviennent dans l'angiogenèse tumorale (récepteurs du VEGF-1, du VEGF-2 et du VEGF-3, TIE2) et dans l'oncogenèse (KIT, RET [*Rearranged during Transfection*], RAF-1, BRAF et la forme mutante BRAFV600E) et celles qui font partie du microenvironnement tumoral (récepteur du PDGF, récepteur des FGF). De plus, il inhibe les formes mutantes du KIT, l'un des principaux facteurs oncogènes impliqués dans l'apparition des TSGI. En ciblant de nombreuses tyrosine kinases, le régorafenib inhibe³ :

- la croissance et la prolifération tumorales;
- l'angiogenèse tumorale.

Sorafenib

Le sorafenib cible lui aussi un certain nombre de tyrosine kinases cytoplasmiques et de récepteurs tyrosine kinases participant à la signalisation dans les cellules cancéreuses, à l'angiogenèse et à l'apoptose. Les deux voies de signalisation les plus importantes sont celles du VEGF et du PDGF, qui jouent des rôles déterminants dans l'angiogenèse. En bloquant l'activité tyrosine kinase des récepteurs de ces 2 facteurs de croissance, le sorafenib perturbe la signalisation anormale qui déclenche l'angiogenèse. Il bloque également l'activation anormale des voies de signalisation de la RAF-kinase, du FLT-3 (*Fms-like tyrosine kinase-3*), du KIT et du RET^{4,10}.

En ciblant de nombreuses tyrosine kinases, le sorafenib inhibe^{4,10} :

- la croissance et la prolifération tumorales;
- l'angiogenèse tumorale;
- la survie des cellules cancéreuses.

Sunitinib

Le sunitinib cible différentes voies de signalisation et bloque l'activité d'un bon nombre de tyrosine kinases participant à la croissance et à la propagation tumorales. L'une de ces voies est activée par le VEGF. Elle joue un rôle clé dans la prolifération, la migration et la survie des cellules qui prennent part à l'angiogenèse (formation des nouveaux vaisseaux sanguins). Chez le patient atteints de cancer, le dérèglement de la voie du VEGF déclenche l'angiogenèse à l'intérieur ou aux abords des tumeurs. Le sunitinib inhibe l'activité des tyrosine kinases associées au VEGF et empêche ainsi la néoformation de vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs^{5,7}.

De plus, le sunitinib cible une deuxième voie de signalisation cruciale à l'angiogenèse, qui fait intervenir le PDGF, une protéine qui favorise la stabilité et la maturité des vaisseaux sanguins. Un dysfonctionnement de cette voie entraîne la croissance et la prolifération des tumeurs. En bloquant l'activité des tyrosine kinases associées au PDGF, le sunitinib ébranle la stabilité des vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs et empêche leur maturation^{5,7}. Le sunitinib inhibe également l'activité du KIT, du FLT3, du récepteur du facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et du RET. En ciblant de nombreux récepteurs tyrosine kinases, ce qui perturbe la signalisation cellulaire anormale, le sunitinib inhibe^{5,7} :

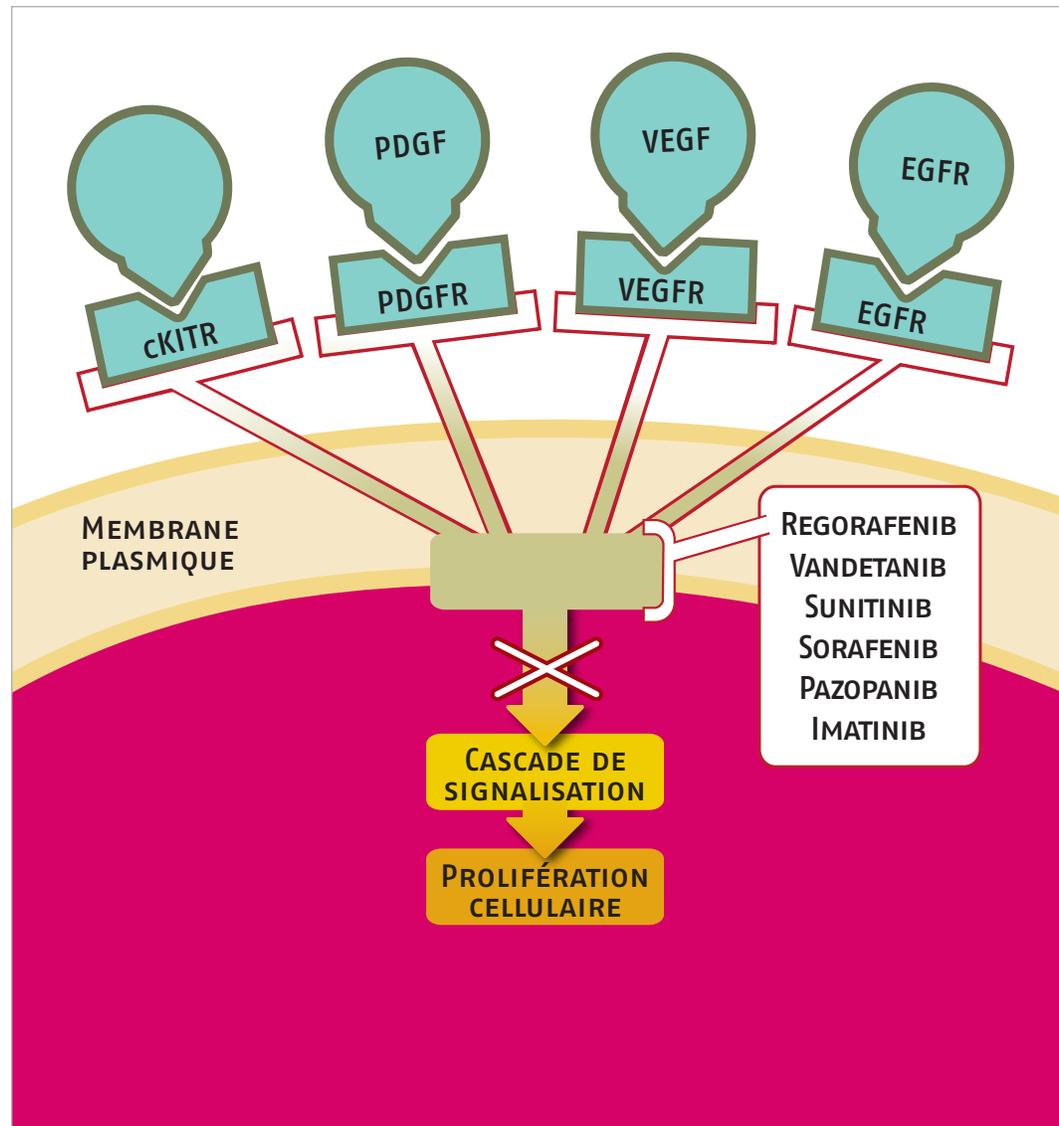
- la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses;
- la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur et aux abords des tumeurs;
- la migration des cellules cancéreuses.

Vandétanib

Le vandétanib est un inhibiteur sélectif puissant de l'activité tyrosine kinase du récepteur du VEGF-2, de l'équivalent orthologue de ce dernier (KDR), du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et du RET. En outre, il inhibe les récepteurs du VEGF-3 (FLT-4) et du VEGF-1 (FLT-1)⁶.

En ciblant de nombreuses tyrosine kinases, le vandétanib inhibe⁶ :

- la croissance et la prolifération cellulaires;
- la migration cellulaire;
- la survie cellulaire;
- l'angiogenèse tumorale.



Pharmacocinétique de base

L'imatinib, le pazopanib, le régorafenib, le sorafenib, le sunitinib et le vandétanib sont principalement métabolisés dans le foie par la voie faisant intervenir le CYP3A4¹⁻⁶. Ces inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase interagissent avec un grand nombre d'inducteurs, d'inhibiteurs et de substrats de le CYP3A4¹⁻⁶. L'imatinib et le pazopanib interagissent également avec la voie de le CYP2D6^{1,2}. De plus, le pazopanib inhibe d'autres voies métaboliques, dont celles des isoenzymes CYP2C8, UGT1A1 et OATP1B1². Quant au régorafenib, il inhibe également l'UGT1A1, l'UGT1A9, la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), la glycoprotéine P, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2B6 et le CYP2C19³. Pour sa part, le sorafenib est un faible inhibiteur des voies métaboliques faisant intervenir, entre autres, les isoenzymes UGT1A9, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6⁴. Le vandétanib interagit avec les substrats de l'OCT2 et de la glycoprotéine P6.

Étant donné que le régorafenib subit un cycle entéro-hépatique, l'administration concomitante d'antibiotiques qui altèrent la flore gastro-intestinale et de régorafenib pourrait modifier l'exposition à ce médicament³.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

La majorité des patients traités par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase éprouve des effets indésirables⁵. La réaction de l'organisme à un agent donné peut varier d'un patient à l'autre, selon le type et le stade d'évolution du cancer, mais principalement en fonction de la posologie utilisée¹⁻⁷.

Les effets indésirables fréquents (fréquence globale d'au moins 10 %) de chacun des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase susmentionnés sont résumés dans le tableau suivant¹⁻⁶.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinase

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Imatinib¹

Infections

- Grippe
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Rhinopharyngite
- Sinusite

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Arthralgie**
- **Crampes musculaires** et spasmes musculaires
- **Dorsalgie**
- **Douleur ostéomusculaire**
- **Myalgie**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- **Éruptions cutanées [photo]**
- **Prurit**

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Dyspepsie
- Flatulences
- Nausées
- Vomissements

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Étourdissements

Troubles généraux

- Fatigue
- Fièvre
- Gain de poids
- **Rétention liquidienne** (œdème périphérique)

Troubles hépatobiliaires

- Hépatotoxicité

Troubles oculaires

- Larmoiement excessif

Troubles psychiatriques

- Dépression
- Insomnie

Troubles respiratoires

- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Neutropénie

Troubles vasculaires

- Hémorragie

Pazopanib²

Anomalies des résultats d'analyse

- Hausse du taux de thyroïdostimuline (TSH)
- Taux d'électrolytes anormaux
- **Taux d'enzymes hépatiques anormaux**
- Variation de la glycémie

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Myalgie**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopecie
- **Changement de couleur des cheveux et de la peau**
- **Éruption exfoliative**
- **Réaction cutanée main-pied**

Troubles digestifs

- **Diarrhée**
- Douleur
- Douleur abdominale
- Douleur gastro-intestinale
- Nausées
- **Stomatite [photo]**
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Anorexie
- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Dysgueusie (altération du goût)
- Étourdissements

Troubles généraux

- Asthénie
- Fatigue
- Perte de poids

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Leucopénie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Regorafenib³

Infections

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Raideur musculosquelettique**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopecie
- **Éruptions cutanées [photo]**
- **Réaction cutanée main-pied**

Troubles digestifs

- **Diarrhée**
- Nausées
- **Stomatite [photo]**
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Hypothyroïdie
- Perte d'appétit/faible apport alimentaire

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Asthénie/fatigue
- Douleur
- Fièvre
- Inflammation des muqueuses
- Perte de poids

Troubles hémorragiques

- Saignements

Troubles hépatobiliaires

- Hyperbilirubinémie
- Taux d'enzymes hépatiques anormaux

Troubles rénaux

- Protéinurie

Troubles respiratoires

- Modifications de la voix

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Lymphopénie
- Thrombopénie

Sorafenib⁴

Anomalies aux résultats d'analyse

- Hausse de l'amylasémie
- Hausse de la lipasémie

Infections

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Alopecie
- **Éruptions cutanées [photo]**
- Érythème

- **Prurit**

- **Réaction cutanée main-pied**

- Xérose

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Nausées
- **Stomatite [photo]/mucite**
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Anorexie
- Hypocalcémie
- Hypophosphatémie

Troubles du système nerveux

- Neuropathie sensorielle

Troubles généraux

- Asthénie
- Douleur
- Fatigue
- Fièvre
- Perte de poids

Troubles hémorragiques

- Saignements

Troubles hépatobiliaires

- Atteinte hépatique

Troubles respiratoires

- Modification de la voix

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Leucopénie
- Lymphopénie
- Neutropénie

Sunitinib⁵

Anomalies des résultats d'analyse

- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique
- Résultats anormaux aux épreuves de la fonction rénale
- Taux d'électrolytes anormaux
- Taux de lipase et d'amylase anormaux

Troubles cardiovasculaires

- Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
- **Hypertension**

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- **Arthralgie**
- **Douleur dans le dos ou aux membres**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- **Changement de couleur des cheveux et de la peau**
- **Éruptions cutanées [photo]**
- Érythème
- **Réaction cutanée main-pied**
- **Stomatite [photo]**
- Xérose

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Dyspepsie
- Nausées
- **Stomatite [photo]**
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Anorexie

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Dysgueusie (altération du goût)

Troubles généraux

- Asthénie
- Fatigue
- Fièvre
- Saignement de nez

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie
- Lymphopénie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Vandetanib⁶

Anomalies des résultats d'analyse

- Hausse de la créatininémie
- Hypocalcémie

Troubles cardiaques

- **Allongement de l'intervalle QT à l'ECG**

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Acné
- Dermate acnéiforme
- **Éruptions cutanées [photo]**
- **Pruir**
- **Réactions de photosensibilité**
- Xérose

Troubles digestifs

- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Dyspepsie
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Asthénie
- Fatigue
- Perte de poids

Troubles hépatobiliaires

- Taux d'enzymes hépatiques anormaux

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles respiratoires

- Rhinopharyngite
- Toux

Troubles sanguins ou lymphatiques

- Anémie

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Cardiopathie grave** (vandétanib)
- **Débalancement de la fonction thyroïdienne** (pazopanib, sunitinib, vandétanib)
- **Hépatotoxicité** (pazopanib, régorafenib)

Quand adresser un patient traité par l'imatinib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables fréquents suivants apparaît ou s'aggrave³ :

- œdème localisé (enflure ou douleur dans une partie du corps);
- baisse du nombre de globules sanguins (faiblesse, saignement ou ecchymose spontanés, infections fréquentes accompagnées de maux de gorge, de frissons, de douleur buccale ou d'ulcères buccaux);
- œdème périphérique (gain de poids rapide, enflure du visage, autres signes de rétention liquidienne);
- troubles hématologiques (ecchymoses);
- syndrome de Raynaud (doigts ou orteils froids ou engourdis);
- infection des voies urinaires (faible diurèse, soif).

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste³ :

- insuffisance respiratoire aiguë ou fibrose pulmonaire (difficulté à respirer ou respiration douloureuse, toux);
- cellulite (enflure aiguë de la peau);
- œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, accident vasculaire cérébral (céphalées intenses, faiblesse ou paralysie, convulsions, difficulté à parler);
- difficulté à entendre;
- troubles oculaires (altération soudaine de la vision, insuffisance visuelle);
- troubles digestifs (douleur gastrique, nausées, selles noires goudronneuses, présence de sang dans l'urine);
- troubles cardiaques (douleur thoracique écrasante, rythme cardiaque irrégulier);
- sensation ébrieuse, étourdissements ou évanouissement;
- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, urine pâle, perte d'appétit, nausées);
- déséquilibre potassique (faiblesse ou spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables rares suivants se manifeste³ :

- nécrose avasculaire ou ostéonécrose de la hanche (douleur à la hanche, difficulté à marcher);
- maladie inflammatoire de l'intestin (nausées, diarrhée, vomissements, douleur abdominale, fièvre);
- baisse du nombre de globules rouges (teint pâle, fatigue, essoufflement, urine foncée);
- troubles cutanés graves (éruptions cutanées graves, formation de cloques sur la peau, desquamation, plaques cutanées surélevées rouges ou violettes, éruptions cutanées accompagnées de démangeaisons et d'une sensation de brûlure).

Quand adresser un patient traité par le pazopanib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave² :

- diarrhée, nausées ou vomissements;
- aggravation de l'hypertension ou apparition d'une hypertension (tension artérielle systolique [TAS] d'au moins 150 mmHg; tension artérielle diastolique [TAD] d'au moins 100 mmHg);
- baisse de la fonction thyroïdienne (fatigue, constipation, sécheresse de la peau, gain de poids);
- baisse du nombre de globules blancs (infection, fièvre, saignement).

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste² :

- troubles hépatiques (ictère, urine plus foncée qu'à l'habitude, perte de poids, nausées, vomissements, fatigue, inconfort dans la partie supérieure droite de l'abdomen);
- perforation ou fistules gastro-intestinales (selles sanguinolentes, douleur gastrique intense);
- caillots sanguins (douleur intense aux jambes, enflure ou rougeur des jambes, douleur thoracique intense accompagnée d'essoufflement);
- troubles cardiaques (essoufflement, fatigue, enflure des pieds et des chevilles);
- hémorragie (accident vasculaire cérébral, expectorations ou selles sanguinolentes);
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome réversible de leucoencéphalopathie postérieure (céphalées, convulsions, confusion, cécité, léthargie, autres types d'atteinte visuelle ou neurologique associés à une hypertension).

Quand adresser un patient traité par le régorafenib à un médecin

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste³ :

- troubles hépatiques (jaunissement de la peau et des yeux [ictère], urine foncée, confusion et/ou désorientation);
- saignements (présence de sang dans les selles ou l'urine, saignement de nez important);
- troubles cardiaques (essoufflement, fatigue, enflure des pieds et des chevilles);
- hypertension (céphalées graves ou persistantes, troubles de la vision, TAS d'au moins 150 mmHg, TAD d'au moins 100 mmHg);
- troubles cutanés (rougeur, douleur, enflure, présence de cloques sur la paume des mains ou la plante des pieds);
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome réversible de leucoencéphalopathie postérieure (céphalées, convulsions, confusion, cécité, léthargie, autres types d'atteinte visuelle ou neurologique associés à une hypertension);
- signes de perforation et de fistule gastro-intestinales (selles sanguinolentes, foncées ou goudroneuses, crampes ou douleur gastriques intenses, saignement gastro-intestinal).

Quand adresser un patient traité par le sorafenib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave :

- aggravation de l'hypertension ou apparition d'une hypertension (TAS d'au moins 150 mmHg; TAD d'au moins 100 mmHg).

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste³ :

- déshydratation;
- crise cardiaque;
- multiples éruptions cutanées;
- eczéma grave;
- jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'ictère);
- signes de perforation et de fistule gastro-intestinales (selles sanguinolentes, foncées ou goudroneuses, crampes ou douleur gastriques intenses, saignement gastro-intestinal).

Quand adresser un patient traité par le sunitinib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables fréquents suivants s'aggrave⁵ :

- altération de la fonction thyroïdienne (fatigue, constipation, sécheresse de la peau, gain ou perte de poids, transpiration et irritabilité);
- ulcères cutanés douloureux;
- aggravation de l'hypertension ou apparition d'une hypertension (TAS d'au moins 150 mmHg; TAD d'au moins 100 mmHg).

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste⁵ :

- caillots sanguins (douleur intense aux jambes, enflure ou rougeur des jambes, douleur thoracique intense accompagnée d'essoufflement);
- cholécystite (inflammation de la vésicule biliaire, douleur abdominale, vomissements);
- détérioration de la fonction cardiaque (essoufflement, fatigue, enflure des pieds et des chevilles);
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome réversible de leucoencéphalopathie postérieure (céphalées, convulsions, confusion, cécité, léthargie, autres types d'atteinte visuelle ou neurologique associés à une hypertension);
- infection des tissus mous (infection autour d'une lésion cutanée, fièvre, douleur, rougeur, enflure ou écoulement de sang ou de pus) susceptible d'engager le pronostic vital;
- troubles du rythme cardiaque (battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers, étourdissements, évanouissements ou convulsions);
- éruptions cutanées graves (tâches rougeâtres ressemblant à une cible ou plaques arrondies ayant une cloque en leur centre, qui apparaissent sur le tronc et qui peuvent évoluer vers la formation de cloques sur l'ensemble du corps ou une desquamation), en particulier après l'apparition d'une fièvre, d'un accès de fatigue, de céphalées et d'une toux;
- hypoglycémie (transpiration, tremblements, faiblesse, convulsions, perte de conscience);
- pancréatite (douleur abdominale, fièvre, nausées, vomissements);
- saignements (présence de sang dans les selles ou l'urine, saignement de nez) et infections;
- myopathie ou rhabdomyolyse (douleur ou faiblesse musculaire, urine foncée);
- signes d'ostéonécrose de la mâchoire (mal de dents, douleur à la mâchoire, enflure de la bouche, lésions buccales, engourdissement ou sensation de lourdeur, lésion révélant l'os et perte de dents).

Quand adresser un patient traité par le vandétanib à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables fréquents suivants s'aggrave⁶ :

- céphalées;
- vision floue ou opacité cornéenne;
- aggravation de l'hypertension ou apparition d'une hypertension (TAS d'au moins 150 mmHg; TAD d'au moins 100 mmHg).

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste :

- réactions cutanées graves (rougeur, douleur, ulcère cutané, cloques, desquamation);
- signes de troubles cardiaques, tels qu'une crise hypertensive (étourdissements, évanouissements), une insuffisance cardiaque (fatigue) ou un allongement de l'intervalle QT (battements cardiaques anormaux);
- signes de syndrome réversible de leucoencéphalopathie postérieure (troubles de la vision, convulsions, confusion, altération de l'état mental);
- signes d'AVC (confusion, faiblesse, difficulté à parler);
- signes de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite (hypoxie, épanchement pleural, toux, essoufflement).

◀ Changement de couleur de la peau ou des cheveux (Pazopanib)

◀ Changement de couleur de la peau ou des cheveux (Sunitinib)

Le pazopanib et le sunitinib peuvent modifier la couleur de la peau ou des cheveux; il s'agit généralement d'un jaunissement ou d'une décoloration totale. Ces changements peuvent survenir durant la première semaine de traitement chez jusqu'à 26 % des patients traités par le sunitinib. Une décoloration de la peau induite par le pazopanib peut se manifester après 1 ou 2 mois de traitement. Environ 38 % des patients traités par le pazopanib constatent un changement de la couleur de leurs cheveux. Vous pouvez assurer à vos patients que ces effets indésirables sont réversibles suivant un réglage de la dose ou l'arrêt du traitement^{9,11}.

◀ Débalancement de la fonction thyroïdienne (autres effets indésirables)

Un dysfonctionnement thyroïdien peut survenir dès la deuxième semaine suivant l'instauration du traitement par le sunitinib ou le pazopanib. Informez vos patients qu'ils doivent consulter leur oncologue pour procéder à une évaluation de la fonction thyroïdienne en présence de l'un ou l'autre des symptômes suivants^{2,5,9,20} :

- anorexie;
- intolérance au froid;
- fatigue;
- enflure ou rétention d'eau.

Dans bien des cas, il faut ajuster la dose de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive (HTS) chez les patients qui suivent également un traitement par le vandétanib et qui viennent de subir une thyroïdectomie. En effet, dans les essais cliniques, il a été nécessaire d'augmenter la dose de l'HTS chez 49 % des patients sous vandétanib (comparativement à 17 % des patients sous placebo)⁶.

- ◀ **Diarrhée (Imatinib, Pazopanib)**
- ◀ **Diarrhée (Regorafenib, Sorafenib)**
- ◀ **Diarrhée (Sunitinib, Vandetanib)**

La diarrhée est un effet indésirable très fréquent chez les patients traités par les inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinase¹⁻⁶. Jusqu'à 65 % des patients qui sont atteints d'une TSGI et qui prennent de l'imatinib, 56 % des patients sous vandétanib, et de 41 à 61 % des patients qui sont traités par le sunitinib ont des épisodes de diarrhée^{1,5,6}. La fréquence de la diarrhée associée au traitement par le sorafenib atteint jusqu'à 55 %⁴. Plus de la moitié (52 %) des patients qui reçoivent du pazopanib sont aux prises avec la diarrhée². Quant au régorafenib, il provoque une diarrhée dans 43 % des cas³. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée¹⁵⁻¹⁷.

<p>Prise en charge</p> <p>Traitement en vente libre¹⁵⁻¹⁷</p>	<p>Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). <p>Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne)</p> <p>Traitement énergique par le lopéramide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures. • Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
<p>Remplacement des liquides perdus¹⁵⁻¹⁷</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour. • Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
<p>Soins de l'anus¹⁵</p>	<p>Recommandez aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation; • d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc; • de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises; • d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
<p>Alimentation¹⁵⁻¹⁷</p>	<p>Recommandez aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides; • d'éviter les plats épicés, gras ou frits; • de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe; • d'éviter les aliments qui contiennent du lactose; • d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par les inhibiteurs multicycliques de la tyrosine kinase. Les anti-diarrhéiques permettent généralement de soulager cet effet indésirable qui est fonction de la dose¹². Le lopéramide est le traitement de référence pour les cas légers ou modérés. Il est administré selon la posologie recommandée pour la diarrhée sans complications associée aux traitements ciblés¹⁸.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander¹⁵⁻¹⁷ :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des crampes gastriques.

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations (Imatinib, Pazopanib)

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations (Regorafenib)

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations (Sunitinib)

L'arthralgie (douleur aux articulations), la myalgie (douleurs aux muscles), les crampes musculaires, la douleur aux membres et la dorsalgie (maux de dos) sont fréquentes chez la plupart des patients qui prennent un inhibiteur multicyclique de l'activité tyrosine kinase, exception faite de ceux qui sont sous vandétanib¹⁻⁶. Elles surviennent fréquemment chez les patients qui sont traités par le sorafenib et chez 10 à 17 % des patients sous sunitinib^{4,5}. Environ 23 % des patients qui suivent un traitement par le pazopanib souffrent de myalgie et de douleurs ostéomusculaires². De 25 à 50 % des patients sous imatinib souffrent de douleurs aux os et aux muscles ou de crampes musculaires¹. La douleur aux os et aux muscles est habituellement d'intensité légère ou modérée et peut être soulagée sans réduction de la dose d'imatinib¹. Environ 6 % des patients qui reçoivent du régorafenib sont aux prises avec des troubles ostéomusculaires³.

Prevention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge	<p>Les mesures suivantes peuvent soulager la douleur ou les crampes musculaires^{13,14} :</p> <ul style="list-style-type: none">• suppléments de calcium;• suppléments de magnésium;• analgésiques légers (à l'exception de l'acétaminophène chez les patients sous imatinib);• éviter la prise de quinine ou la consommation de soda tonique, qui contient de la quinine. <p>Pour la prise en charge de la douleur osseuse légère¹⁴</p> <ul style="list-style-type: none">• AINS en présence d'un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/mm³ et en l'absence d'antécédents d'hémorragie gastro-intestinale.

Points clés : la douleur aux os, aux muscles et aux articulations

Les crampes musculaires se produisent d'ordinaire aux mains, aux pieds, aux mollets ou aux cuisses des patients recevant l'imatinib. Elles ont été décrites comme étant des contractions musculaires soutenues. Leurs manifestations, leur fréquence et leur gravité ne semblent pas changer avec le temps. Elles peuvent être liées à l'effort et tendent à survenir la nuit. Les patients doivent éviter de prendre de la quinine ou de consommer du soda tonique, qui contient de la quinine^{13,14}.

La douleur aux os et aux articulations a tendance à apparaître au cours du premier mois de traitement et à s'apaiser après quelques mois. Elle touche généralement les os des jambes, les hanches et les genoux et peut ne pas être bilatérale¹².

Aucune ligne directrice factuelle sur la prévention et la prise en charge de ce type de douleur n'a été publiée, mais des rapports de cas et l'expérience d'experts indiquent que, chez certains patients, l'administration de suppléments de minéraux peut le soulager^{10,11}.

◀ Éruptions cutanées (Imatinib, Pazopanib)
 ◀ Éruptions cutanées (Regorafenib, Sorafenib)
 ◀ Éruptions cutanées (Sunitinib, Vandetanib)

Les éruptions cutanées [photo] sont un effet indésirable fréquent de l'imatinib; elles peuvent toucher jusqu'à 46 % des patients atteints de TSGI à un stade avancé¹. Environ 45 % des patients qui prennent du vandétanib sont aux prises avec des éruptions cutanées, et 15 à 20 % ont une dermatite acnéiforme⁶. Des éruptions cutanées surviennent chez 26 % des patients qui prennent le régorafenib pour le traitement d'un cancer colorectal et chez 30 % de ceux qui prennent ce médicament pour le traitement d'une TSGI.³ Elles sont également fréquentes durant le traitement par le sorafenib et le sunitinib (fréquence pouvant atteindre 19 %)^{4,5,11}. Elles sont moins courantes avec le pazopanib (fréquence de 8 %)².

<p>Prevention</p>	<p>Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{34-37,38} :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles pour le bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche; • d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émolliente, comme la lotion Aveeno[®], la crème à mains Neutrogena[®] Norwegian Formula[®] ou la lotion Vaseline Soins intensifs[®]; • d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant; • d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend[®] ou Cover FX[®]; • de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena[®] et Dove[®]; • d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane. 	
<p>Prise en charge</p>	<p>Traitement en vente libre</p> <p>Éruptions cutanées légères ou modérées^{12-14,32}</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prise de lidocaïne est déconseillée, car ce médicament passe dans la circulation générale. • Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 0,5 %) • Préparations à base de goudron de houille <p>Réévaluez l'état du patient après 2 semaines, et en l'absence d'amélioration ou en cas de détérioration de celui-ci, adressez-le patient à son médecin.</p>	<p>Traitement d'ordonnance</p> <p>Éruptions cutanées modérées ou graves^{11,12}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 2,5 %) • Corticostéroïdes oraux, p. ex., 1 mg/kg de prednisone, 1 fois par jour, avec ou sans onguent d'acétonide de triamcinolone à 0,1 %³⁷ • Antihistaminiques à action générale³² • Clindamycine topique à 1 %¹¹

Points clés : les éruptions cutanées

Parmi les patients sous imatinib, ce sont les femmes et les personnes recevant de fortes doses qui sont les plus sujettes aux éruptions cutanées¹². Le type d'éruptions le plus couramment observé dans ce groupe se manifeste par des plaques et des saillies sur les avant-bras, le tronc et, parfois, le visage. Elles sont souvent accompagnées de démangeaisons et peuvent s'infecter et se recouvrir d'une croûte si le patient se gratte. Ces éruptions généralisées sont habituellement d'intensité légère et, dans la plupart des cas, elles disparaissent spontanément – elles ont une durée de vie naturelle¹³.

Les éruptions cutanées peuvent se manifester après 6 semaines de traitement par le sorafenib et de 3 à 4 semaines de traitement par le sunitinib²⁰. Elles sont comparables à celles observées pendant le traitement par

un inhibiteur de l'EGFr, quoique d'apparition moins fréquente et d'intensité moindre, prenant la forme de taches et de saillies sur le haut de la poitrine, le dos ou le visage qui peuvent renfermer du liquide stérile¹¹. Les éruptions cutanées généralisées sont habituellement d'intensité légère ou modérée et ont tendance à se résorber au fil du temps. Elles commandent rarement une réduction de la dose du traitement ciblé^{11,20}.

De 1 à 2 semaines après la mise en route du traitement, les patients qui prennent du sorafenib peuvent voir apparaître une éruption rougeâtre accompagnée de plaques squameuses au visage et sur le cuir chevelu. Ce type d'éruption ressemble à l'acné, mais il est de nature inflammatoire plutôt que bactérienne. Il arrive qu'il soit associé à une perte ou à une altération de la sensation du cuir chevelu. Généralement, il s'atténue ou disparaît après quelques semaines sans que la prise d'un médicament d'ordonnance soit nécessaire²⁹.

Le traitement par le régorafenib peut être à l'origine d'éruptions maculopapuleuses (taches pâles sans relief et saillies fermes). Ces éruptions peuvent s'accompagner d'une photosensibilité, de rougeur, d'une sécheresse de la peau ou de desquamation, de cloques et de démangeaisons. Dans la plupart des cas, elles sont d'intensité légère ou modérée et surviennent essentiellement durant le premier cycle de traitement. Leur fréquence diminue considérablement lors des cycles subséquents. Il est donc recommandé d'effectuer une surveillance hebdomadaire de cet effet indésirable durant les premières semaines de traitement, puis une surveillance mensuelle au cours des cycles subséquents²⁶.

Les éruptions cutanées associées au traitement par le vandétanib surviennent habituellement au cours des premiers mois de traitement. Environ 8 % des patients sous vandétanib sont aux prises avec des éruptions cutanées modérément graves ou graves, qui apparaissent dans les 2 à 3 mois suivant l'instauration du traitement. Cet effet indésirable est probablement imputable au fait que le vandétanib inhibe l'EGFr. En fait, on pense que ces effets inhibiteurs déclenchent une hyperkératose folliculaire, qui entraîne une obstruction des follicules et une réaction inflammatoire. On observe parfois une surinfection de ces éruptions^{32,39}.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase. Le dépistage précoce des symptômes et la mise en route rapide d'un traitement symptomatique sont les pierres angulaires de la prise en charge des éruptions cutanées. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des éruptions d'intensité légère ou modérée. En cas d'apparition d'une éruption cutanée grave au cours du traitement par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase, adressez le patient à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris¹¹.

◀ Hépatotoxicité (Imatinib, Pazopanib)

◀ Hépatotoxicité (Regorafenib)

◀ Hépatotoxicité (other adverse events)

Le pazopanib peut causer une toxicité hépatique grave, voire mortelle. Il augmente le risque de toxicité hépatique chez les patients qui prennent des statines pour la maîtrise de l'hypercholestérolémie. La hausse du taux d'ALAT se produit généralement dans les 18 premières semaines du traitement²⁹.

Le régorafenib peut entraîner un dysfonctionnement hépatique et des lésions hépatiques graves pouvant être fatales.

- ◀ Hypertension (Pazopanib)
- ◀ Hypertension (Regorafenib, Sorafenib)
- ◀ Hypertension (Sunitinib, Vandetanib)

La fréquence de l'hypertension varie d'un patient à l'autre, en fonction de l'inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase utilisé et du type de cancer¹⁻⁶. Les patients traités par le sorafenib sont au moins 6 fois plus susceptibles de présenter une hypertension que d'autres patients^{20,29}. Une hypertension a été observée chez 15 à 28 % des patients sous sunitinib²⁹ et chez 40 % des patients traités par le pazopanib². Le risque d'hypertension artérielle est 2 à 3 fois plus élevé chez les patients qui reçoivent du régorafenib que chez les autres patients traités par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase, et cet effet indésirable apparaît généralement durant le premier cycle de traitement par le régorafenib³. Par ailleurs, la fréquence de l'hypertension grave est 10 % plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans qui suivent un tel traitement que chez les autres³. Enfin, on observe une hypertension chez 32 % des patients qui prennent du vandétanib, et une hypertension grave ou une crise hypertensive chez quelque 7 % d'entre eux⁶.

Surveillance	<p>Incitez les patients à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • surveiller leur tension artérielle (TA) chaque semaine au cours des 6 premières semaines de traitement, puis de façon régulière par la suite²⁰; • tenir un journal des mesures de la TA¹⁰.
Prise en charge	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Conseillez aux patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée (épisodes de TA systolique d'au moins 140 mmHg récurrents, symptomatiques ou persistants) de consulter sans tarder leur médecin afin de recevoir un traitement^{2-6,13,20}.</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>Traitement d'ordonnance</p> <p>Un traitement antihypertenseur classique réussit à maîtriser l'hypertension chez la majorité des patients. Il est important de tenir compte des interactions médicamenteuses possibles^{2-6,10,20}.</p> <p>On doit mettre fin au traitement par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase chez les patients qui sont atteints d'une hypertension grave ou dont l'hypertension persiste malgré l'administration d'un traitement antihypertenseur²⁻⁶.</p> </div> </div>

Points clés : l'hypertension

Comme c'est le cas avec d'autres agents antiangiogénèse qui inhibent le VEGF, le pazopanib, le sunitinib, le sorafenib, le régorafenib et le vandétanib peuvent causer une hausse marquée et soutenue de la tension artérielle^{2-6,29}. Les patients qui prennent ces médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation de l'hypertension²⁻⁶. Dans le cas du vandétanib, il convient de mesurer la TA au début du traitement, après 2 à 4 semaines de traitement, après 8 à 12 semaines de traitement et durant les trois mois qui suivent la fin de ce dernier⁶. Une surveillance systématique de la TA s'impose chez les patients qui prennent du sunitinib ou du pazopanib^{2,5}. Dans le cas du sorafenib, la TA doit être mesurée toutes les semaines au début du traitement et régulièrement par la suite⁴. Enfin, il est recommandé de surveiller la TA toutes les semaines pendant les 6 premières semaines du traitement par le régorafenib, puis de la mesurer avant chaque cycle de traitement, voire plus souvent s'il y a lieu³.

Par ailleurs, il faut encourager les patients à surveiller leur TA à la maison, à noter les mesures obtenues dans un journal et à signaler toute élévation de ces dernières à leur équipe soignante^{26,30}.

L'hypertension peut apparaître au cours des premières semaines du traitement ou lentement au fil du temps. Elle peut disparaître après quelques cycles de traitement³¹. Les patients atteints d'une hypertension provoquée par un inhibiteur multicyclique de l'activité tyrosine kinase peuvent également subir une protéinurie et doivent donc faire l'objet d'un dépistage de cet effet indésirable^{2-6,10,29}.

L'hypertension est habituellement légère ou modérée et peut être prise en charge au moyen d'un traitement antihypertenseur habituel. De 4 à 10 % des patients présentent une hypertension modérément grave ou grave, ou font une crise hypertensive^{3,6,29}. La modification du mode de vie est recommandée chez tous les patients atteints d'hypertension^{10,20,29}.

◀ Photosensibilité (Vandetanib)

On observe une photosensibilité chez tous les patients qui prennent du vandétanib (précisons que les vitres des fenêtres n'arrêtent pas les rayons lumineux même lorsqu'elles sont fermées). La fréquence des réactions cutanées de photosensibilité associées au traitement par le vandétanib atteint jusqu'à 13 %^{6,32}.

Prevention

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des réactions de photosensibilité. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur D'ÉVITER de s'exposer au soleil et³² :

- d'utiliser toute la journée, qu'ils soient à l'intérieur ou à l'extérieur, une crème solaire à large spectre (FPS de 30 ou plus) qui offre une protection contre les rayons UVA et qui contient des filtres UVA.
- Recommandez-leur également de porter un chapeau pour se protéger la tête et le visage, des gants, des bas et des chaussures, ainsi que des vêtements qui couvrent les bras et les jambes.
- Ils doivent éviter les produits qui assèchent la peau (savons, alcool ou produits parfumés).
- Informez-les que les rayons UV passent à travers le verre (p. ex., les vitres de la maison ou de la voiture).

Points clés : les réactions de photosensibilité

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des réactions de photosensibilité provoquées par le vandétanib^{6,32}.

Pour éviter les réactions de photosensibilité, on recommande la prise de mesures préventives. Il faut conseiller aux patients qui prennent du vandétanib d'éviter de s'exposer au soleil pendant le traitement. Ils doivent porter des vêtements protecteurs qui couvrent bien les bras, les jambes et les pieds, ainsi qu'un chapeau et des gants lorsqu'ils vont au soleil. L'utilisation d'une crème solaire est essentielle. Qui plus est, ils doivent utiliser un baume pour les lèvres et une crème solaire à large spectre (FPS de 30 ou plus) qui contient des filtres UVA/UVB³².

En général, les réactions cutanées de photosensibilité se manifestent par des taches bleuâtres ou grisâtres de taille variable, qui apparaissent sur le visage, le cuir chevelu ou le torse après plusieurs mois de traitement et qui cèdent à l'interruption de celui-ci³². Étant donné que le vandétanib a une longue demi-vie, les patients qui en prennent doivent continuer de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser une crème solaire pendant les 4 mois qui suivent la fin du traitement⁶.

- ◀ Prurit (Imatinib)
- ◀ Prurit (Sorafenib)
- ◀ Prurit (Vandetanib)

Le prurit est un effet indésirable fréquent de l'imatinib, du sorafenib et du vandétanib^{1,4,6}.

<p>Prevention</p>	<p>Afin de prévenir la sécheresse de la peau, une cause fréquente de démangeaisons, recommandez aux patients^{33,34} :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove® ou Neutrogena®; • d'appliquer fréquemment des lotions ou des émoullients doux, comme la crème Eucerin®, la crème à mains Neutrogena® Norwegian Formula® ou la lotion Vaseline Soins intensifs®; • d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon. 	
<p>Prise en charge</p>	<p>Prurit léger ou modéré</p> <p>Recommandez aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres; • d'utiliser un hydratant ou un émoullient qui contient un corticostéroïde topique, un anesthésiant (lidocaïne, prilocaïne), de la capsaïcine, de l'acide salicylique ou du menthol³⁵; • de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel®); • d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires; • d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes. 	<p>Prurit modéré ou grave</p> <p>En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin.</p> <p>Les antihistaminiques H1 oraux (de première ou de deuxième génération) peuvent soulager le prurit dans une certaine mesure^{33,34}.</p>

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau³⁶. Chez les patients traités par l'imatinib ou le sorafenib, il est habituellement accompagné d'une éruption cutanée ou d'une xérose^{1,4}. Il peut s'avérer incommodant, tant le jour que la nuit¹⁰.

- ◀ Réaction cutanée main-pied (Pazopanib)
- ◀ Réaction cutanée main-pied (Regorafenib, Sorafenib)
- ◀ Réaction cutanée main-pied (Sunitinib)

De 30 à 60 % des patients traités par le sorafenib, au moins 47 % des patients qui reçoivent du régorafenib, de 15 à 20 % des patients prenant le sunitinib et de 6 à 11 % des patients sous pazopanib présentent une réaction cutanée main-pied, aussi connue sous les noms de « syndrome mains-pieds » et d'« érythrodysesthésie palmoplantaire »^{2,3,5}. La réaction cutanée main-pied est l'effet indésirable cutané limitant la dose le plus significatif sur le plan clinique des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase^{3,20-25}. Elle est peu fréquente chez les patients traités par l'imatinib ou le vandétanib^{1,6}.

Dans la majorité des cas, la réaction cutanée main-pied est d'intensité faible à modérée. Cela dit, la plupart des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase entraînent une réaction cutanée main-pied grave qui nuit aux activités de la vie quotidienne dans environ 5 à 6 % des cas²¹⁻²⁴. Une réaction modérément grave survient chez 17 à 22 % des patients recevant le régorafenib³. Les patients aux prises avec une telle réaction peuvent ressentir une sensibilité marquée des mains et des pieds – assez importante pour altérer leur qualité de vie et le fonctionnement de ces membres^{21,25}. Le risque de réaction cutanée main-pied est 6,6 fois plus élevé chez les patients qui reçoivent le sorafenib et 9,9 fois plus élevé chez les patients traités par le sunitinib que chez les autres patients^{22,42}. Dans le cas du sorafenib, on peut utiliser une crème à base d'urée pour la prévention primaire de ce type de réaction⁴².

Prevention

Au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, il est essentiel d'éviter la pratique d'activités pouvant causer un traumatisme et de se reposer²². Conseillez vivement aux patients^{22,24} :

- d'obtenir une manucure ou un soin des pieds afin de faire retirer la peau épaisse et les cals, puis d'hydrater leur peau avec une crème;
- d'utiliser une crème hydratante;
- d'appliquer une crème contenant 10 % d'urée 3 fois par jour (stratégie de prévention primaire possible pour les patients sous sorafenib);
- de porter des chaussures ou des pantoufles souples et non serrées, des semelles absorbantes en mousse, des coussinets en gel pour protéger les points de pression et des chaussettes en coton;
- de protéger les régions calleuses au moyen de chaussures souples et garnies d'une doublure;
- de réduire l'exposition des mains et des pieds à l'eau chaude (douche, lavage de la vaisselle, etc.);
- d'éviter les frottements excessifs des mains et des pieds lors de la réalisation de tâches;
- de ne pas faire d'exercices vigoureux ou d'activités qui mettent les mains et les pieds à rude épreuve;
- de porter des gants ou des chaussettes en coton épais afin de protéger leurs mains et leurs pieds et de garder ceux-ci au sec;
- de signaler sans tarder tout signe ou symptôme afin de s'assurer qu'un traitement précoce sera prodigué.

Prise en charge

Traitement en vente libre
Intensité légère; inconfort;
aucune perturbation des
activités²²

Conseillez également aux
patients^{22,24,25} :

- d'éviter le contact avec l'eau chaude; l'application de compresses d'eau fraîche ou froide peut soulager les symptômes;
- d'hydrater soigneusement la peau des paumes et de la plante du pied de façon à en conserver la souplesse et ainsi à prévenir les crevasses ou les déchirures;
- d'appliquer une crème hydratante 2 fois par jour;
- d'utiliser une lotion à l'aloès;
- d'appliquer une crème renfermant 20 % d'urée ou 6 % d'acide salicylique sur les parties calleuses;
- de se faire un bain de pieds au sulfate de magnésium (sels d'Epsom) pour adoucir les cals et réduire la douleur ressentie lorsqu'une pression est exercée;
- de prendre des analgésiques à faible dose ou à dose modérée.

Si les symptômes de la réaction cutanée main-pied s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, conseillez aux patients de consulter leur médecin pour que la dose d'inhibiteur multicyclique de l'activité tyrosine kinase soit réduite²².

Traitement d'ordonnance
Intensité modérée; pertur-
bation des activités quoti-
diennes²²

Ajouter aux mesures recom-
mandées en cas de réaction
légère²² :

- un corticostéroïde topique (p. ex., un onguent de clobétasol à 0,05 %);
- une crème kératolytique (p. ex., une crème à base d'urée, d'acide salicylique ou d'acides alpha-hydroxylés, qui ne doit être appliquée que sur les régions touchées³);
- un onguent topique de lidocaïne à 2 %;
- un AINS administré par voie orale, de la codéine ou de la prégabaline pour soulager la douleur;
- une modification de la dose;
- Si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire.

Traitement d'ordonnance
Intensité grave²²

- Traiter de la même façon qu'une réaction modérée.
- Une autre modification de la dose est requise.
- Si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire.

Pour traiter les lésions épaisses et sensibles après un épisode d'éruption cutanée accompagnée ou non de cloques²² :

- crème à base d'urée à 40 %;
- crème au tazarotène à 0,1 %;
- crème au fluorouracil à 5 %.

Produits pour la peau utilisés contre la réaction cutanée main-pied²⁴

- Nettoyants Cetaphil®
- Gel douche Aveeno®
- Lotions Udderly Smooth®, Gold Bond® et Aveeno®
- Hydratant et crème pour les pieds Norwegian Formula® (Neutrogena®)
- Bag Balm®
- Crème Eucerin® Dry Skin Therapy
- Aquaphor® Healing Ointment
- Kerasal®
- Lipikar, Lipikar Baume et Xerand
- Crème solaire

Points clés : la réaction cutanée main-pied

La réaction cutanée main-pied a des répercussions importantes sur le bien-être physique et psychologique ainsi que la vie sociale des patients traités par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase²¹⁻²⁴. Le dépistage précoce de cet effet indésirable et l'instauration rapide d'un traitement permettent d'en réduire la durée et la gravité^{25,26}. La prise en charge de cet effet indésirable peut nécessiter un ajustement posologique ou même l'arrêt du traitement anticancéreux qui pourrait prolonger la vie du patient^{22,24}. **L'apparition et les manifestations de cette réaction sont différentes de celles de la réaction cutanée main-pied provoquée par la capécitabine.** Ses manifestations habituelles, c'est-à-dire des lésions sensibles localisées, au contour rouge, accompagnées d'un épaissement de la peau, diffèrent de celles de la réaction cutanée main-pied classique, qui est caractérisée par des changements symétriques de la sensation sur la peau, une rougeur et une enflure²⁴. Il est à noter que la fréquence de la réaction cutanée main-pied provoquée par le régorafenib est plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients qui appartiennent à d'autres groupes ethniques³.

Habituellement, la réaction cutanée main-pied apparaît au cours des 2 à 4 premières semaines du traitement par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase²². Les patients doivent faire l'objet d'un suivi hebdomadaire au cours des deux premiers cycles de traitement afin que l'on puisse déceler rapidement tout signe d'une telle réaction²⁶. On voit apparaître des lésions squameuses sensibles, accompagnées ou non de cloques, sur la paume des mains et la plante des pieds. Une rougeur et une enflure peuvent apparaître sur le pourtour des plaques de peau épaisse situées sur le bout des doigts, les orteils et autres points de pression ou de flexion comme les coudes et les jointures^{21,22,25,28}. Une sensation de picotement ou une sensibilité au toucher ou à la chaleur peut également se manifester²⁸. Après plusieurs semaines, la peau s'épaissit ou des cals apparaissent sur les lésions, ce qui entraîne habituellement de la douleur et gêne l'amplitude articulaire, le fonctionnement et la mise en charge²².

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge de la réaction cutanée main-pied associée aux inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase. Chez les patients qui reçoivent du sorafenib, l'utilisation d'une crème contenant 10 % d'urée réduit la fréquence et retarde l'apparition de ce type de réaction^{27,42}.

◀ Rétention liquidienne (Imatinib)

La rétention liquidienne (œdème) touche jusqu'à 81 % des patients atteints de TSGI traités par l'imatinib et quelque 14 % des patients traités par le pazopanib^{1,2}.

Prevention	Conseillez aux patients ¹² : <ul style="list-style-type: none">• de limiter leur consommation de sel. S'ils présentent une enflure des paupières ou du contour des yeux, les patients doivent ¹² : <ul style="list-style-type: none">• dormir avec la tête surélevée.	
Prise en charge	Traitement en vente libre Légère rétention liquidienne périphérique <ul style="list-style-type: none">• Pour prendre en charge l'enflure autour des yeux, utiliser un agent qui raffermi la peau, p. ex., la crème Préparation H^{MD} contenant de la phényléphrine ou de la lanoline (éviter que le produit entre en contact avec les yeux)¹².	Traitement d'ordonnance Légère rétention liquidienne périphérique <ul style="list-style-type: none">• Onguent topique pour les yeux contenant 0,25 % de phényléphrine¹²• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %) ¹² Rétention liquidienne modérée <ul style="list-style-type: none">• Faible dose d'un diurétique de l'anse, p. ex., furosémide associé à des suppléments de calcium et de magnésium¹²• Surveillance étroite des électrolytes¹²

Points clés : la rétention liquidienne

La rétention liquidienne (œdème) périphérique est habituellement superficielle et d'intensité légère ou modérée. Sa survenue est fonction de la dose. Le plus fréquemment, elle prend la forme d'une enflure des paupières ou du contour des yeux (œdème périorbitaire ou périoculaire), qui est plus prononcée le matin et souvent associée à une enflure des chevilles, des pieds et des mollets¹²⁻¹⁴. Elle peut aussi se produire chez les patients traités par le sunitinib¹⁹. Elle ne nécessite généralement pas de traitement¹⁹.

La rétention liquidienne périphérique tend à s'atténuer graduellement²⁰. Elle se manifeste le plus fréquemment chez¹⁴ :

- les femmes;
- les adultes de plus de 65 ans;
- les patients présentant des antécédents de problèmes cardiaques ou rénaux.

Il est essentiel d'intervenir rapidement; adressez tout patient présentant des symptômes de rétention liquidienne à un médecin afin qu'il puisse obtenir des soins¹². Recommandez aux patients de se peser régulièrement et de signaler toute prise de poids de 2,27 kg (5 lb) ou plus¹⁹. Une rétention liquidienne généralisée à l'intérieur ou autour des poumons, de l'estomac, des tissus centraux, du cœur ou du cerveau – souvent associée à un gain de poids rapide – peut s'avérer mortelle¹²⁻¹⁴.

- ◀ Stomatite (Pazopanib)
- ◀ Stomatite (Regorafenib, Sorafenib)
- ◀ Stomatite (Sunitinib)

La stomatite (ulcères buccaux) [photo] est un symptôme de la mucite, un effet indésirable fréquent du sunitinib, du sorafenib et du régorafenib³⁻⁵. Sa fréquence varie en fonction de l'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase administré, et elle peut mener à une réduction de la dose limitant les bienfaits du traitement chez certains patients atteints de cancer au stade avancé¹⁰.

Prevention	<p>Recommandez aux patients^{40,41} :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'éviter de se mordre l'intérieur des joues et les lèvres; de s'abstenir de respirer par la bouche; de maintenir une bonne hygiène buccale; d'entretenir leur dentier en le brossant tous les jours et en le faisant tremper dans une solution antimicrobienne pendant au moins 30 minutes/jour, puis en le rinçant abondamment; de ne pas manger d'aliments épicés et très texturés; de ne pas utiliser de rince-bouche aromatisé et contenant de l'alcool. 	
Prise en charge	<p>Traitement en vente libre</p> <p>Pour les cas légers d'ulcère buccal, de douleur et de rougeur de la muqueuse de la joue, de la langue ou des lèvres</p> <p>Bonne hygiène buccale^{40,41} :</p> <ul style="list-style-type: none"> Se brosser les dents 3 ou 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies. Si le brossage cause des douleurs, utiliser des Toothette® (tiges munies d'une éponge imbibée de dentifrice à une extrémité), des éponges ou l'hydrojet Waterpik®, avec modération. Utiliser le dentifrice Biotène®, qui n'est pas irritant et qui contient des enzymes salivaires naturels qui freinent la prolifération des bactéries. Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives. Se rincer la bouche avec une préparation de sel (1/2 cuillerée à thé dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas. Utiliser un rince-bouche antimicrobien doux et sans alcool. Prendre des analgésiques en vente libre, comme l'ibuprofène (p. ex., Advil^{MD}, Motrin®) et l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®). <p>Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres³³.</p>	<p>Traitement d'ordonnance (dans les cas modérés ou graves)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluorure topique (dentiste)⁴⁰ Anesthésiants topiques⁴⁰ Préparation de corticostéroïdes⁴¹ Analgésiques topiques ou oraux⁴⁰ Antifongiques topiques ou oraux⁴¹ Association palliative de divers agents⁴⁰

Points clés : la stomatite

Chez les patients traités par un inhibiteur multicyclique de l'activité tyrosine kinase, l'intégrité des muqueuses peut être compromise, ce qui provoque une enflure et un rougissement des membranes de la paroi buccale. Des ulcères et des aphtes peuvent aussi apparaître. De plus, il est possible que les patients se plaignent de changements de la surface intérieure des joues ou de la bouche, même s'ils ne présentent pas d'ulcères buccaux ou que seul un faible rougissement est visible. Les patients peuvent avoir¹⁰ :

- une douleur dans la bouche;
- de la difficulté à mastiquer;
- de la difficulté à avaler (dysphagie).

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. Un traitement énergique peut avoir une incidence importante sur cet effet indésirable¹⁰. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite⁴¹.

Une stomatite tend à apparaître de 5 à 14 jours après le début d'un cycle de traitement par le régorafenib. Il se peut que ce type d'effet indésirable survienne uniquement au cours du premier cycle de traitement ou qu'il réapparaisse de manière récurrente durant le traitement. Il peut être nécessaire de réduire la dose de régorafenib administrée. Certains facteurs de risque liés au patient (âge avancé, mauvaise hygiène buccale, mauvais état nutritionnel, infections de la bouche et affections dentaires) augmentent le risque de stomatite²⁶.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention ou la prise en charge de la stomatite associée aux inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinase; les experts tendent à suivre les recommandations cliniques sur le traitement de la mucite survenant lors d'une chimiothérapie ou d'un traitement par un inhibiteur de l'EGFR^{33,40,41}.

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients atteints de cancer, mais, en l'absence de données à l'appui d'une telle recommandation, les méthodes employées reposent généralement sur les préférences personnelles et les rapports de cas⁴⁰.

Une bonne hygiène buccale^{40,41} :

- réduit la gravité de la stomatite;
- diminue la douleur buccale;
- affaiblit les saignements oraux;
- réduit le risque de complications dentaires;
- réduit au minimum le risque d'infection des tissus mous;
- permet aux patients de maintenir une alimentation nutritive.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite liée à la chimiothérapie contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphénhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été établies; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence entre les bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et les gargarismes de sel et de bicarbonate de soude sur le plan de l'efficacité⁴⁰.

L'emploi de bains de bouche contenant de la chlorhexidine n'est pas recommandé.

Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs effets antibactériens⁴⁰.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux⁴⁰.

◀ Troubles cardiaques graves (Vandetanib)

◀ Troubles cardiaques graves (autres effets indésirables)

Le vandétanib prolonge l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia) d'au moins 35 ms. Il est nécessaire de soumettre tous les patients qui prennent ce médicament à une surveillance électrocardiographique systématique, en raison du faible risque de torsade de pointe et de mort subite auquel il les expose. Par ailleurs, compte tenu de la longue demi-vie du vandétanib, il faut mesurer l'intervalle QTcF de ces patients au début du traitement, après 2 à 4 semaines de traitement, après 8 à 12 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite, ainsi qu'après chaque ajustement posologique. En outre, on recherchera systématiquement un déséquilibre électrolytique (taux de potassium, de magnésium et de calcium anormalement faibles) et des signes d'altération de la fonction thyroïdienne chez ces patients. L'emploi du vandétanib est contre-indiqué en présence d'un déséquilibre électrolytique et d'un allongement préexistant de l'intervalle QT⁶. Recommandez à tout patient dont l'intervalle QTc est de 500 ms ou plus à l'ECG d'arrêter de prendre ce médicament⁶.

Une faible proportion des patients qui prennent du vandétanib éprouvent des troubles cardiovasculaires graves, tels qu'une insuffisance cardiaque (plus de 1 patient sur 100), et une hypertension grave ou une crise hypertensive. Il se peut que l'insuffisance cardiaque ne cède pas à l'arrêt du traitement par le vandétanib⁶.

Références

1. Imatinib product monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., December 2, 2014 .
2. Pazopanib product monograph. GlaxoSmithKline Inc., January 30, 2014.
3. Regorafenib product monograph. Bayer Inc. October 2, 2013.
4. Sorafenib product monograph. Bayer Inc. June 256, 2014.
5. Sunitinib product monograph. Pfizer Canada. October 9, 2014.
6. Vandetanib product monograph. AstraZeneca Canada Inc. July 15, 2014.
7. Krause DS, Va Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New Engl J Med* 2005;353:172-187.
8. Din OS, Woll PJ. Treatment of gastrointestinal stromal tumours: focus on imatinib mesylate. *Therapeut Clin Risk Prise en charge* 2008;4:149-162.
9. Keisner SV, Shah SR. Pazopanib. The newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;71:443-464.
10. Wood LS. Managing the adverse events of sorafenib and sunitinib. *Comm Oncol* 2006;3:558-562.
11. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, et al. Dermatologic reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer* 2008;16:557-566.
12. Quintás-Cardama A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical Prise en charge of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
13. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical Prise en charge. *The Oncologist*. 2004;9:271-281.
14. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical Prise en charge of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol*. 2003;21:1637-1647.
15. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
16. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
17. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
18. Dy GK, Adjel AA. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA: A cancer journal for clinicians*. July/Aug 2013; 63(4):249-279.
19. Managing adverse events of kit inhibitors. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
20. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13:1084-1096.
21. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19:1955-1961.
22. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, et al. Evolving strategies for the Prise en charge of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist* 2008;13:1001-1011.
23. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Cancer Care* 2008;16:557-566.
24. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, et al. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors. *The Oncologist* 2009;14. Published online March 22, 2009.
25. Peuvral L, Dreno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal Prise en charge. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:425-444.

26. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, Vermeersch K, et al. Prevention and Prise en charge of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014;22:837-846.
27. Belum VR, Cercek A, Sanz-Motilva V, Lacouture ME. *Curr Treat Options in Oncol* 2013;14:389-404.
28. Managing adverse events of multi-kinase inhibitors. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
29. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, et al. Prise en charge of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-815.
30. Khan G, Moss RA, Braiteh F, Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient Prise en charge. *Cancer Manage Res* 2014;6:93-103.
31. Sastre J, Argiles G, Benavides M, Feliu J, et al. Clinical Prise en charge of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2014. Published online 16 Sept 2014 at DOI 10.1007/s12094-014-1212-8.
32. Grande E, Kreisl MC, Filetti S, Newbold K, et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event Prise en charge strategies. *Adv Ther* 2013;30:945-966.
33. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Sem Oncol Nurs* 2006;22(3):152-162.
34. Segaeert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and Prise en charge of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
35. Ennslin CJ, Rosen AC, Shenhong W, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted therapies: systemic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708-720.
36. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
37. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for Prise en charge and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash Prise en charge forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
38. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical Prise en charge. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
39. Ton GN, Banaszynski ME, Kolestar ME. Vandetanib: a novel targeted therapy of metastatic or local advanced medullary thyroid cancer. *Am J Health-Systm Pharm* 2013;70:849-855.
40. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9) suppl:2026-2046.
41. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, et al. Mucositis: chemotherapy problems and solutions. *Cancer Supportive Care Programs*. October 2007. Accessed online at: www.cancersupportivecare.com/drug.php.
42. ZhengGang Ren, KangShun Zhu, HaiYan Kang, MinQiang Lu, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *JCO*. JCO.2013.52.9651. Published online February 9, 2015.

Inhibiteurs du récepteur PD-1

Pembrolizumab (Keytruda®)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs du récepteur PD-1 que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables de l'inhibiteur du récepteur PD-1 susmentionné, veuillez consulter la monographie de ce dernier¹. Les réactions liées à la perfusion, qui se produisent parfois à l'administration de médicaments par voie intraveineuse, surviennent généralement en contexte clinique ou hospitalier; elles ne seront donc pas abordées.



Le récepteur PD-1 et le cancer

Les lymphocytes T (ou cellules T) sont des globules blancs qui ont pour fonction de défendre l'organisme contre les envahisseurs, y compris les cellules cancéreuses. Malheureusement, ces dernières ont acquis des mécanismes de résistance.

Le récepteur PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes T qui luttent contre les cellules cancéreuses. Normalement, la production des ligands du PD-1 (PD-L1 et PD-L2), dont la liaison à ce récepteur inhibe la réaction immunitaire à médiation cellulaire à laquelle participent les lymphocytes T, est déclenchée dès lors que cette réaction n'est plus nécessaire^{1,2}.

Certaines cellules cancéreuses produisent une quantité excessive de ligands du PD-1, qui saturent les récepteurs PD-1 et inactivent ainsi les lymphocytes T. Ce faisant, elles bloquent efficacement la réponse immunitaire, même dans les cas où celle-ci devrait normalement être déclenchée. En fait, c'est ainsi que l'invasion, la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses échappent à la « vigilance » des lymphocytes T et des autres cellules immunitaires qui sont régies par ces derniers¹.

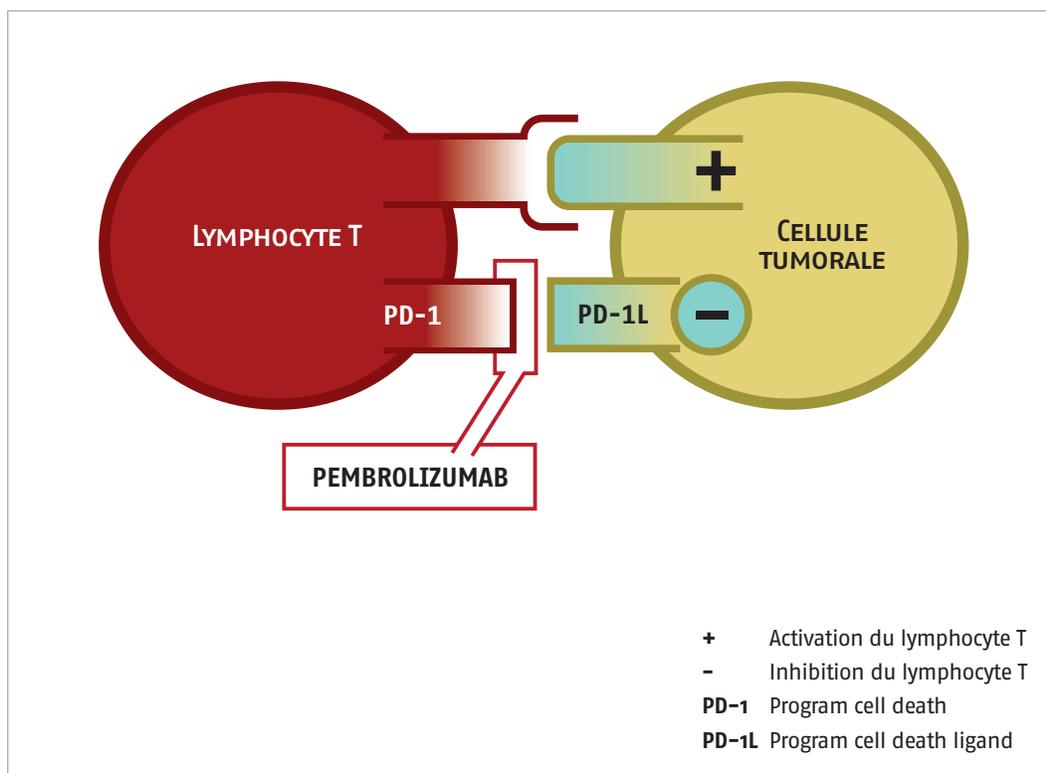
Mode d'administration

Pembrolizumab

Le pembrolizumab doit être administré par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines en contexte hospitalier ou clinique¹.

Mode d'action

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T et qui empêche de ce fait la liaison de ce dernier à ses ligands (PD-L1 et PD-L2). Ainsi, il permet la réactivation des lymphocytes T, qui avaient été inactivés par cette liaison et, par voie de conséquence, celle de la réponse immunitaire à médiation cellulaire dirigée contre les cellules cancéreuses. Une fois réactivées, les cellules immunitaires, au premier rang desquelles se trouvent les lymphocytes T, sont de nouveau en mesure de détecter les cellules cancéreuses et sont libres de les attaquer et de les détruire, ce qui réduit la taille de tumeur¹.



Pharmacocinétique de base

On n'a fait état d'aucune interaction médicamenteuse chez les patients traités par le pembrolizumab¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Sont énumérés dans le tableau suivant les effets indésirables fréquents du pembrolizumab (fréquence globale d'au moins 10 %)¹.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du récepteur PD-1

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements¹.

Pembrolizumab¹

Anomalies des résultats d'analyse

- Élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ALAT)
- Hyperglycémie
- Hypertriglycémie
- Hypoalbuminémie
- Hypocalcémie
- Hyponatrémie

Infections

- Infection des voies respiratoires supérieures

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Arthralgie
- Dorsalgie
- Douleur aux membres
- Myalgie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- Changement de couleur de la peau
- **Éruptions cutanées**
- **Prurit**

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Étourdissements

Troubles généraux

- Fatigue
- Fièvre
- Frissons
- Œdème périphérique

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs du récepteur PD-1

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Réactions indésirables à médiation immunitaire**
- **Tératogénicité**

Quand adresser le patient à un médecin

Avisez les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables à médiation immunitaire peu fréquents suivants se manifeste¹ :

- pneumonite – apparition d'une toux ou aggravation de la toux, douleur thoracique ou essoufflement;
- colite – diarrhée, douleur abdominale intense;
- hépatite – jaunissement de la peau ou des yeux (ictère), nausées ou vomissements graves, ecchymoses ou saignement au moindre traumatisme;
- hypophysite – céphalées persistantes ou inhabituelles, faiblesse extrême, étourdissements ou évanouissements, altérations de la vision;
- néphrite (inflammation des reins) – douleur ou sensation de brûlure lors de la miction, envies fréquentes d'uriner, urine trouble ou présence de sang dans l'urine, dorsalgie dans la région où se situent les reins, enflure du visage, des jambes ou des pieds;
- hypothyroïdie (diminution de l'activité de la glande thyroïde) – fatigue, gain de poids, faiblesse musculaire, sécheresse de la peau, chute des cheveux, troubles de la mémoire, enrouement, constipation, sensibilité au froid, ralentissement du rythme cardiaque et dépression;
- hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde) – perte de poids, sensibilité à la chaleur, transpiration, tremblements, nervosité, anxiété, fatigue et faiblesse musculaire, augmentation de la fréquence des selles, amincissement de la peau, cheveux fins et cassants, modifications du cycle menstruel, battements cardiaques rapides.

◀ Diarrhée

La diarrhée compte parmi les effets indésirables courants du pembrolizumab : elle touche environ 20 % des patients qui prennent ce médicament¹. Il peut s'agir d'un effet indésirable à médiation immunitaire qui est susceptible d'entraîner une colite à médiation immunitaire (laquelle est signalée chez 1 % des patients). Le traitement de la diarrhée à l'aide de médicaments en vente libre est à proscrire. Peu importe la gravité de la diarrhée, les patients doivent être adressés à leur médecin sans tarder aux fins d'évaluation¹.

Adressez tout patient atteint de diarrhée à son médecin pour qu'il reçoive des soins sans tarder¹.

Prise en charge

Soins de soutien³

- Modification de l'alimentation
- Hydratation

Le médecin peut prescrire^{3,8} :

- du loperamide ou l'association atropine-diphénoxylate (Lomotil^{MD}), en cas de diarrhée légère ou modérée (6 selles ou moins par jour);
- du budésônide (3 mg, 3 fois par jour, par voie orale) ou de la prednisone (1 mg/kg par jour), en cas de diarrhée prolongée (de 5 à 7 jours) ou modérée, en prévoyant une diminution graduelle de la dose sur une période de 4 à 6 semaines;
- de la méthylprednisolone (1 à 2 mg/kg par jour par voie intraveineuse) ou de la prednisone (1 à 2 mg/kg par jour), en cas de diarrhée grave (au moins 7 selles par jour), en prévoyant une diminution graduelle de la dose sur une période de 4 à 6 semaines.

Autres interventions³

- Infliximab
- Alimentation parentérale totale ou intervention chirurgicale

Points clés : la diarrhée

En présence d'une diarrhée compliquée par les symptômes de colite suivants chez les patients traités par le pembrolizumab, il est important de déconseiller l'utilisation de médicaments en vente libre et de diriger les patients vers leur médecin^{1,4}. Les symptômes de la colite sont les suivants⁴ :

- selles liquides;
- douleur abdominale;
- fièvre;
- nausées;
- vomissements;
- douleur anale.

La colite à médiation immunitaire cède généralement devant une restriction de l'apport alimentaire et la prise de glucocorticoïdes, mais il peut être nécessaire d'administrer un traitement immunosuppresseur, même en cas de diarrhée légère ou modérée^{1,5}.

◀ Éruptions cutanées

Des éruptions cutanées surviennent chez 29 % des patients qui reçoivent du pembrolizumab; ces éruptions sont généralement d'intensité légère ou modérée¹. Il peut s'agir d'une réaction indésirable à médiation immunitaire, mais c'est rarement le cas. Quelle que soit la gravité des éruptions, les patients doivent être adressés à leur médecin aux fins d'une évaluation immédiate^{1,2}.

Points clés : les éruptions cutanées

Un traitement symptomatique au moyen d'un hydratant est recommandé en cas d'éruptions cutanées légères ou modérées, mais l'administration d'un traitement d'ordonnance peut s'avérer nécessaire, quelle que soit la gravité des éruptions^{1,6}. Il n'existe pas de lignes directrices relatives à la prise en charge des éruptions cutanées provoquées par le pembrolizumab. On n'a pas non plus établi si ces dernières sont comparables aux éruptions cutanées entraînées par d'autres traitements ciblés.

← Prurit

La fréquence du prurit s'établit à 30 % chez les patients qui sont traités par le pembrolizumab; elle est légèrement plus élevée que celle des éruptions cutanées¹. Il se peut que le prurit soit une réaction à médiation immunitaire, mais c'est rarement le cas. Si vous soupçonnez un prurit, dirigez le patient vers son médecin pour qu'il soit évalué sans tarder^{1,2}.

Prise en charge

En cas de démangeaison légère ou modérée, adressez le patient à son médecin.

Recommandez aux patients⁷ :

- d'appliquer fréquemment des lotions ou des émoullissants doux, comme la crème Eucerin[®], la crème à mains Neutrogena[®] Norwegian Formula[®] ou la lotion Vaseline Soins intensifs[®] afin d'atténuer ou d'éliminer les démangeaisons du tronc et des membres;
- de choisir des produits antidémangeaisons;
- d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove[®] ou Neutrogena[®];
- de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisturel[®]);
- d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon;
- d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;
- d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle renferme des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes.

En cas de démangeaisons intenses et généralisées, dirigez le patient vers le service des urgences.

Les compresses froides, les antihistaminiques oraux, les corticostéroïdes topiques à faible dose (hydrocortisone à 1 %) et les traitements topiques à base d'urée associés à des antiprurigineux peuvent soulager les symptômes^{3,4}.

En présence d'un prurit accompagné de démangeaisons intenses, le médecin peut prescrire des corticostéroïdes topiques à forte dose et de la prednisone administrée par voie orale (1 mg/kg/jour)³.

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau. Le prurit causé par les traitements ciblés peut être léger ou localisé, généralisé ou intense et peut même s'aggraver au point de gêner les activités quotidiennes³. On ne dispose pas à l'heure actuelle de lignes directrices relatives au traitement du prurit entraîné par le pembrolizumab.

◀ Réactions indésirables à médiation immunitaire

Le pembrolizumab peut déclencher des réactions indésirables à médiation immunitaire (attaques lancées par le système immunitaire contre les tissus sains) qui peuvent être graves ou fatales^{1,6}. Parmi les effets indésirables à médiation immunitaire de ce médicament, citons¹ :

- la pneumonite;
- la colite;
- l'hépatite;
- l'hypophysite (inflammation de l'hypophyse);
- la néphrite (qui peut entraîner une insuffisance rénale);
- l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie.

Le pembrolizumab entraîne d'autres réactions indésirables graves à médiation immunitaire qui surviennent moins souvent que celles qui sont énumérées ci-dessus : dermatite exfoliatrice, uvéite, arthrite, myosite, pancréatite, anémie hémolytique, crises convulsives partielles et insuffisance surrénalienne¹.

Avisez les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou des symptômes évoquant une réaction indésirable à médiation immunitaire. Le traitement de ce type de réaction consiste à administrer au patient des corticostéroïdes ou, dans les cas graves, à interrompre ou à abandonner la prise du pembrolizumab¹.

◀ Tératogénicité

Le pembrolizumab peut être dangereux pour le fœtus, puisqu'il perturbe la voie de signalisation PD-1/PDL-1, qui contribue à la viabilité de la grossesse en permettant au système immunitaire de la mère de tolérer la présence du fœtus. Par conséquent, il faut recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement¹.

Références

1. Pembrolizumab product monograph (USA). Merck & Co., Inc., September 2014.
2. National Cancer Institute Drug Dictionary. Pembrolizumab. Accessed online December 2014 at <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>
3. Lemech C, Arkenau H-T. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the Prise en charge of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:53-66.
4. Verschraegen C. The monoclonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab in the treatment of melanoma. *Cancer Manage Res* 2012;4:1-8.
5. O'Day S, Weber JS, Wolchok JD, Richards JM, et al. Effectiveness of treatment guidelines on diarrhea and colitis across ipilimumab studies. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl); abstract 8554.
6. University of Pennsylvania (Penn) Medicine. Oncolink. Pembrolizumab. Accessed online December 2014 at <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?c=143&id=7119>
7. Ades F, Metzger-Filho O. Targeting the cellular signalling: BRAF inhibition and beyond for the treatment of metastatic malignant melanoma. *Dermatol Research Practice* 2012;2012:259170. Epub Dec 15, 2011. doi: 10.1155/2012/259170
8. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Prise en charge of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-2697.
9. Poole RM. Pembrolizumab: first global approval. *Drugs* 2014;74(16):1973-1981.

Inhibiteurs du ligand du RANK

Denosumab (Xgeva®)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs du ligand du RANK que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée des effets indésirables de l'inhibiteur du ligand du RANK susmentionné, veuillez consulter la monographie de ce dernier¹.

Les inhibiteurs du ligand du RANK bloquent l'activité biologique du ligand du RANK, qui active un récepteur transmembranaire situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, deux types de cellules responsables de la résorption osseuse¹⁻³. À ce jour, le denosumab est le seul membre de cette classe thérapeutique qui est offert au Canada.



Xgeva® et Prolia®

Au Canada, le denosumab est offert sous deux noms commerciaux. Xgeva, dont la teneur est de 120 mg, est employé pour traiter les patients dont le cancer s'est propagé jusqu'aux os. Prolia, dosé à 60 mg, est utilisé pour traiter la perte osseuse chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Il ne faut pas prendre ces deux médicaments en même temps. Les renseignements fournis dans le présent chapitre portent sur Xgeva.

Physiologie osseuse

L'os est un tissu vivant et dynamique dont le renouvellement est continu. Au cours du cycle de remodelage osseux, qui dure 17 jours chez l'être humain, les ostéoblastes forment et remanient le tissu osseux. Lorsque l'os est formé, les ostéoclastes le dégradent (processus appelé « résorption osseuse »), puis le cycle de remodelage osseux recommence².

Le ligand du RANK et le cancer

La propagation des cellules tumorales jusqu'aux os peut augmenter l'expression du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK, de l'anglais *receptor activator of nuclear factor kappa-B*). Ce dernier stimule la formation, le fonctionnement et la survie des ostéoclastes, soit les cellules qui assurent la résorption osseuse. La surexpression du ligand du RANK donne lieu à une surabondance d'ostéoclastes dans le tissu osseux. Ceux-ci détruisent l'os et libèrent des facteurs de croissance, qui, à leur tour, alimentent les tumeurs¹⁻³.

Les cellules cancéreuses présentes dans les os mettent en branle un cercle vicieux de résorption osseuse et d'expansion tumorale en faisant augmenter le taux de ligand du RANK³. La surexpression du ligand du RANK entraîne² :

- une résorption osseuse anormale;
- la prolifération des cellules tumorales;
- la propagation des cellules tumorales;
- la survie des cellules tumorales.

Mode d'administration

Le denosumab est administré par injection sous-cutanée dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou la région abdominale toutes les 4 semaines¹.

Considérations posologiques

Tous les patients qui sont traités par le denosumab, exception faite de ceux qui ont une hypercalcémie, doivent prendre :

- au moins 500 mg de calcium par jour;
- au moins 400 UI de vitamine D par jour.

Mode d'action

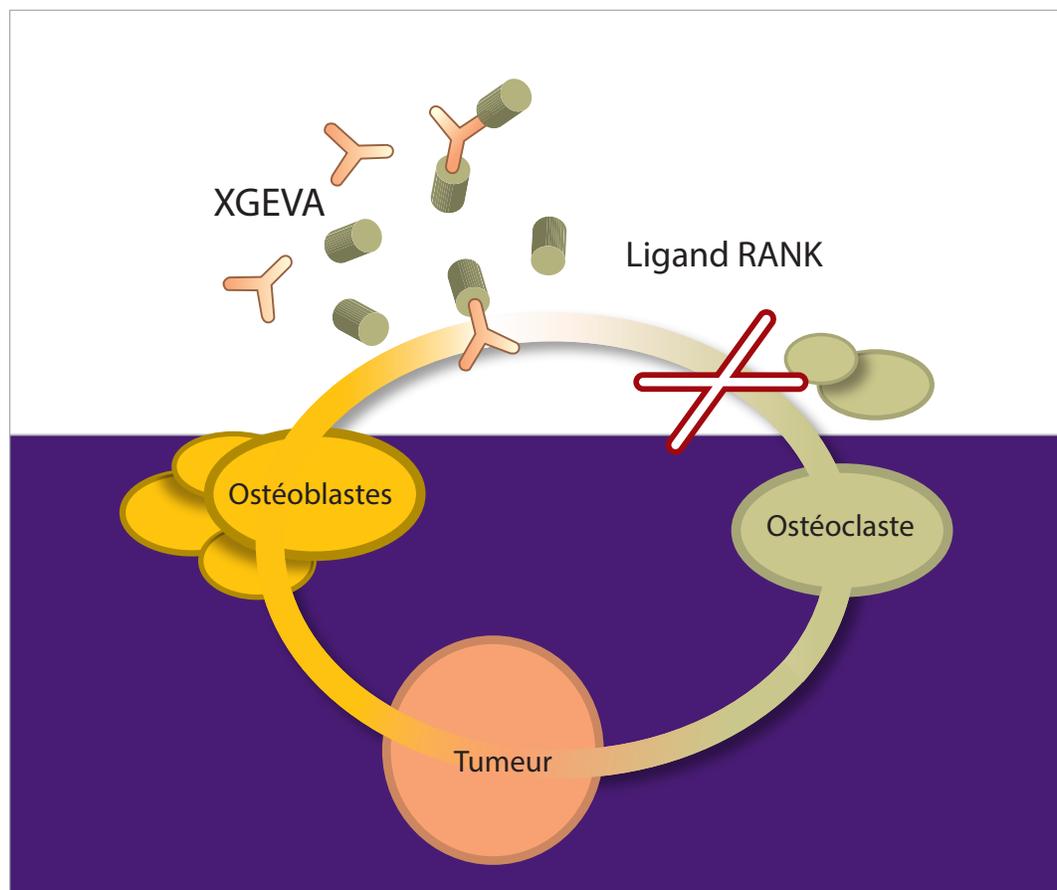
Le ligand du RANK régule la formation, le fonctionnement et la survie des ostéoclastes. En s'y liant, les inhibiteurs de ce ligand l'empêchent de se fixer à son récepteur (RANK) à la surface des ostéoclastes et, du coup, de les surstimuler. Chez les patients atteints de métastases osseuses, l'hyperactivité des ostéoclastes accélère la résorption osseuse et affaiblit l'os. Les ostéoblastes libèrent des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération et la propagation des cellules tumorales^{1,3}.

Denosumab

Le denosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au ligand du RANK et le neutralise. Il empêche ce dernier d'activer son récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Ainsi, il inhibe la formation, nuit au fonctionnement et empêche la survie des ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse et interrompt la destruction des os causée par le cancer. Le denosumab entraîne une réduction rapide et importante des taux de marqueurs du renouvellement osseux.

Le denosumab prévient¹⁻³ :

- une résorption osseuse généralisée;
- une destruction osseuse localisée;
- les complications osseuses;
- la libération de facteurs de croissance oncogéniques.



Pharmacocinétique de base

La demi-vie moyenne du denosumab est de 28 jours après l'arrêt du traitement. Les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament ne sont pas influencés par l'âge, le poids, la race, le sexe, ni le type de tumeur solide traité¹. Le denosumab n'est associé à aucune interaction médicamenteuse¹.

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Plus de 95 % des patients qui prennent du denosumab éprouvent un effet indésirable de ce médicament. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients porteurs d'une tumeur solide et de métastases osseuses sont les nausées, la fatigue et le manque d'énergie, ainsi qu'une diminution du taux de phosphore (incidence par patient d'au moins 25 %). Chez les patients atteints d'une tumeur de l'os à cellules géantes, les effets indésirables qui ont été enregistrés le plus souvent sont l'arthralgie, les céphalées, les nausées, la fatigue, la dorsalgie et la douleur aux membres (incidence par patient d'au moins 10 %). L'essoufflement est l'effet indésirable grave le plus fréquent. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement par le denosumab étaient l'ostéonécrose et l'hypocalcémie¹.

Le tableau suivant résume les effets indésirables fréquents (fréquence globale d'au moins 10 %) du denosumab¹.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du ligand du RANK

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Denosumab¹

Anomalies des résultats d'analyse

- Faible taux de phosphore
- **Hypocalcémie**

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

- Arthralgie
- Dorsalgie
- Douleur aux membres
- Douleur osseuse
- Douleur ostéomusculaire

Troubles digestifs

- Constipation
- **Diarrhée**
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements

Troubles du métabolisme et de l'alimentation

- Perte d'appétit
- Perte de poids

Troubles du système nerveux

- Céphalées

Troubles généraux

- Asthénie
- Fatigue
- Fièvre
- Rétention liquidienne

Troubles psychiatriques

- Insomnie

Troubles respiratoires

- Essoufflement
- Toux

Troubles sanguins et lymphatiques

- Anémie

Autres effets indésirables importants des inhibiteurs du ligand du RANK

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

- **Ostéonécrose de la mâchoire**

Quand adresser le patient à un médecin pour une consultation immédiate

Avisez les patients d'obtenir sans tarder des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants se manifeste¹ :

- infection cutanée qui est caractérisée par une rougeur, de la douleur et de l'enflure et qui ne guérit pas, fièvre (cellulite);
- convulsions, sensation de faiblesse, battements cardiaques irréguliers, contractions involontaires des muscles (hypocalcémie grave);
- douleur à la mâchoire, mal de dents, infection dentaire ou gingivale, ulcères buccaux ou gingivaux, érosion de l'os de la mâchoire ou de la gencive, rougeur ou enflure de la mâchoire, fièvre, sensation de malaise généralisé (ostéonécrose de la mâchoire).

◀ Diarrhée

Quelque 20 % des patients qui reçoivent du denosumab sont aux prises avec une diarrhée.

Prise en charge Traitement en vente libre⁶⁻⁹	Traitement en vente libre⁶⁻⁹ Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 à 4 heures jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.
Remplacement des liquides perdus⁶⁻⁹	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus⁶	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation⁶⁻⁹	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par les inhibiteurs du ligand du RANK. Les anti-diarrhéiques permettent généralement de soulager cet effet indésirable qui est fonction de la dose¹⁰.

- Il peut être nécessaire d'administrer un agent de deuxième intention en présence d'une diarrhée légère ou modérée qui persiste depuis 48 heures malgré la modification de l'alimentation et la prise de l'opéramide. Recommandez aux patients de consulter un médecin sans tarder le cas échéant¹¹.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{6,7,12} :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des crampes gastriques.

◀ Hypocalcémie

La diminution du taux de calcium est généralement faible et temporaire, et n'entraîne pas de complications cliniques. Elle survient généralement au cours des 6 premiers mois du traitement. Une hypocalcémie grave peut également apparaître au cours du traitement par le denosumab, quoique peu fréquemment. Il est recommandé de prendre des suppléments de calcium et vitamine D pendant ce type de traitement. Recommandez aux patients de surveiller l'apparition des signes et des symptômes d'hypocalcémie, notamment les convulsions, les sensations de faiblesse, les battements cardiaques irréguliers et les contractions musculaires involontaires^{1,3,13}.

◀ Ostéonécrose de la mâchoire

Peu fréquente, mais grave, l'ostéonécrose de la mâchoire se manifeste de diverses façons, notamment par une douleur à la mâchoire, un mal de dents, des ulcères buccaux ou gingivaux, une érosion osseuse ou gingivale, une infection dentaire ou gingivale ou encore une douleur persistante ou une guérison lente de la bouche ou de la mâchoire après une chirurgie dentaire. Le patient peut présenter une enflure localisée ou une rougeur de la mâchoire et une sensation de chaleur dans la mâchoire. La fièvre et une sensation de malaise généralisée sont quelques-uns des symptômes courants de l'ostéonécrose de la mâchoire^{1,14}.

Informez vos patients qu'il est important d'avoir une bonne hygiène buccale. Recommandez-leur de ne pas subir de chirurgie dentaire effractive durant leur traitement par le denosumab sans en avoir discuté au préalable avec leur dentiste et leur oncologue, car dans 60 % des cas d'ostéonécrose de la mâchoire, les patients avaient subi une chirurgie dentaire⁵. Cette affection peut être guérie à l'aide de rince-bouche ou d'antibiotiques. Dans les cas graves, une chirurgie mineure peut s'avérer nécessaire^{1-5,14}.

Lorsqu'il est associé à certains facteurs de risque (extraction dentaire, mauvaise hygiène buccale, port d'une prothèse dentaire amovible) et à une chimiothérapie, l'emploi du denosumab peut favoriser l'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire¹⁴.

Patients exposés à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire
Les patients traités par le denosumab qui présentent les facteurs de risque suivants sont exposés à un risque accru d'ostéonécrose de la mâchoire¹⁻³ :

- port d'une prothèse dentaire;
- extraction dentaire;
- mauvaise hygiène buccale.

Références

1. Xgeva™ product monograph. Amgen Canada Inc. October 14, 2011.
2. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1-9.
3. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
4. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39-46.
5. Schwartz EM, Ritchlin CT. Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthritis Research & Ther* 2007;9(suppl 1):S1-6.
6. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
7. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35-46.
8. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
9. Pessi MA, Zilembo A, Haspinger ER, Molino L, et al. Targeted therapy-induced diarrhea: a review of the literature. *Crit Reviews Oncol Hematol* 2014;90:165-179.
10. Quintás-Cardema A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical Prise en charge of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
11. Lemech C, Arkenau H-T. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the Prise en charge of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:53-66.
12. Wadler S. Diagnosis and Prise en charge of cancer-treatment-induced diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4:382-383.
13. Autio KA, Farooki A, Glezerman IG, Chan A, et al. Severe hypocalcemia associated with denosumab in metastatic castration-resistant prostate cancer: risk factors and precautions for treating physicians. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Nov 22. pii: S1558-7673(14)00259-6. doi: 10.1016/j.clgc.2014.11.008.
14. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Feb 2. doi: 10.1111/clr.12556.

Inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire

Aflibercept (Zaltrap™)

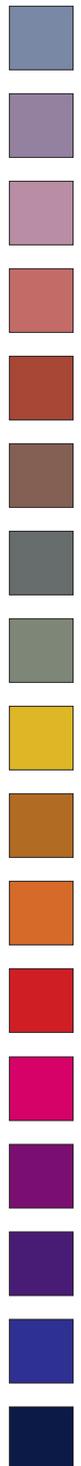
Axitinib (Inlyta^{MP})

Bevacizumab (Avastin®)

Le présent chapitre porte sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquemment associés aux inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) que pourraient éprouver certains de vos patients atteints de cancer.

Trois inhibiteurs du VEGF sont offerts au Canada. Certains médicaments qui inhibent l'activité de nombreuses kinases, notamment le sunitinib, le pazopanib, le sorafenib, le régorafenib et le vandétanib peuvent aussi bloquer celle du VEGF. Ces médicaments, dont il est question dans le chapitre sur les inhibiteurs multi-cibles de l'activité tyrosine kinase, peuvent entraîner des effets indésirables comparables à ceux des inhibiteurs du VEGF. Toutefois, ils ne sont pas exclusivement utilisés dans le but d'inhiber le VEGF.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge des effets indésirables des inhibiteurs du VEGF. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des inhibiteurs du VEGF susmentionnés, veuillez consulter leurs monographies respectives¹⁻³.



Le VEGF et le cancer

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins au sein de l'appareil circulatoire, un processus appelé « angiogenèse », est une étape importante de l'évolution du cancer^{2,4}. En grossissant, les tumeurs requièrent plus d'oxygène et de nutriments que les vaisseaux sanguins environnants peuvent en fournir. Pour pallier ce manque, elles libèrent le VEGF, qui augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins avoisinants, notamment les vaisseaux de petit calibre dont la paroi laisse alors passer des protéines plasmatiques et d'autres grosses molécules. Ces dernières forment un gel de fibrine qui sert de matrice de soutien aux cellules endothéliales et aux fibroblastes qui entrent dans la composition des nouveaux vaisseaux sanguins. La tumeur est en mesure de croître et d'évoluer à mesure que le réseau vasculaire qui l'alimente s'élargit^{5,6}. Le VEGF est l'un des activateurs de l'angiogenèse les plus puissants de l'organisme⁷ et il joue un rôle dans différents aspects de la régulation des tumeurs^{5,6} :

- angiogenèse;
- croissance;
- évolution.

Mode d'administration

Aflibercept

L'aflibercept est administré par perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique¹.

Axitinib

L'axitinib est administré par voie orale 2 fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, avec ou sans nourriture. Les comprimés d'axitinib doivent être avalés entiers avec un verre d'eau².

Bevacizumab

Le bevacizumab est administré en perfusion intraveineuse en contexte hospitalier ou clinique³.

Comment prendre l'axitinib

Comme le pamplemousse, la carambole, le pomelo, la grenade, les oranges de Séville (oranges amères) et les autres aliments qui inhibent le CYP3A4 ou le CYP3A5 sont susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de l'axitinib, les patients qui prennent ce médicament doivent éviter d'en consommer².

Mode d'action

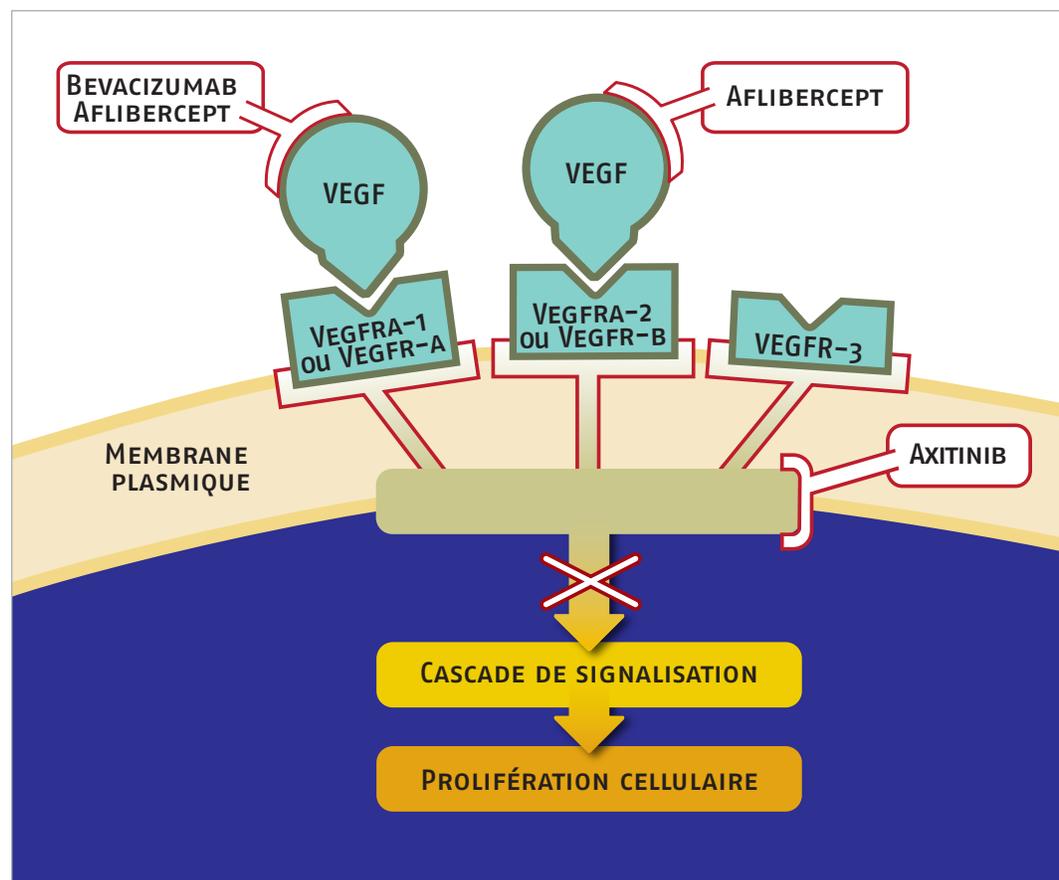
Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui, en se liant spécifiquement au VEGF, en neutralise l'activité biologique³. Cette liaison empêche le VEGF de se fixer sur ses récepteurs situés dans les parois vasculaires et, par conséquent, prévient la modification de la perméabilité vasculaire nécessaire à l'angiogenèse. Bref, le bevacizumab coupe l'alimentation en sang destinée aux tumeurs⁸.

À l'instar du bevacizumab, l'aflibercept est un anticorps monoclonal qui prend le VEGF au piège. Plus précisément, il agit comme un leurre sur lequel le VEGF-A, le VEGF-B et le facteur de croissance placentaire (PlGF, de l'anglais placental growth factor) viennent se fixer au lieu de se lier à leur récepteur naturel. C'est ainsi qu'il neutralise leur activité biologique et qu'il inhibe en fin de compte la croissance des nouveaux vaisseaux sanguins destinés à la tumeur¹.

L'axitinib est un inhibiteur très sélectif de la tyrosine kinase qui se lie à trois récepteurs du VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3). Cette petite molécule se lie fortement au domaine tyrosine kinase de ces récepteurs. Ce faisant, l'axitinib empêche le VEGF de s'y fixer. En bloquant le VEGF, l'axitinib inhibe son activité biologique. Tout comme le bevacizumab et l'aflibercept, l'axitinib empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur pour alimenter sa croissance²⁻⁴.

En neutralisant le VEGF, le bevacizumab, l'aflibercept et l'axitinib¹⁻⁶ :

- inhibent la vascularisation et l'irrigation de la tumeur;
- ralentissent la croissance tumorale;
- freinent la prolifération des cellules cancéreuses.



Pharmacocinétique de base

Aucune étude systématique n'a été menée sur les interactions médicamenteuses associées au bevacizumab et à l'aflibercept^{1,3}. Le bevacizumab n'est pas métabolisé par les reins ni le foie; il subit une biotransformation comparable à celle de l'immunoglobuline G (IgG), un anticorps naturel³. En théorie, l'aflibercept est dégradé en petits peptides et en acides aminés¹.

En raison d'un risque accru de saignement, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'aflibercept, de l'axitinib ou du bevacizumab avec un anticoagulant¹⁻³.

L'axitinib est principalement biotransformé par la voie faisant intervenir les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 dans le foie et, dans une moindre mesure, par les voies de le CYP1A2, de le CYP2C19 et de l'UGT1A1. L'emploi ce médicament en concomitance avec des inducteurs et des inhibiteurs puissants de le CYP3A4 et de le CYP1A2 doit donc être évité^{2,4}. Par ailleurs, l'axitinib inhibe le CYP1A2 et le CYP2C8².

Description, prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Les effets indésirables fréquents des inhibiteurs du VEGF sont prévisibles, généralement légers ou modérés, mais parfois graves, et peuvent être pris en charge¹⁻⁵. Cela dit, comme la plupart des études sur ces agents portent sur leur administration en concomitance avec d'autres agents chimiothérapeutiques, il peut être difficile de distinguer leurs effets indésirables de ceux de ces derniers^{1-3,8}.

Le tableau qui suit fait état des effets indésirables des inhibiteurs du VEGF qui sont survenus à une fréquence globale d'au moins 10 % ou dont la fréquence était supérieure à 10 % dans le groupe ayant reçu l'un de ces agents en traitement d'association, comparativement au groupe témoin.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du VEGF

Cliquez sur les effets indésirables en bleu pour obtenir de plus amples renseignements.

Anomalies des résultats d'analyse	Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Troubles hémorragiques (saignement)
<ul style="list-style-type: none">• Taux d'électrolytes anormaux (axitinib)	<ul style="list-style-type: none">• Anorexie (bevacizumab)	<ul style="list-style-type: none">• Hémorragie grave (axitinib)
Troubles cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none">• Hyperglycémie (axitinib, bevacizumab)	<ul style="list-style-type: none">• Hémorragie mineure
<ul style="list-style-type: none">• Hypertension	<ul style="list-style-type: none">• Perte d'appétit	Troubles oculaires
Troubles cutanés	Troubles du système nerveux	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation de la production de larmes (bevacizumab)
<ul style="list-style-type: none">• Changement de couleur de la peau (bevacizumab)	<ul style="list-style-type: none">• Céphalées	<ul style="list-style-type: none">• Troubles oculaires (aflibercept, bevacizumab)
<ul style="list-style-type: none">• Éruptions cutanées	<ul style="list-style-type: none">• Dysgueusie (altération du goût)	Troubles rénaux
<ul style="list-style-type: none">• Réaction cutanée main-pied (axitinib)	Troubles endocriniens	<ul style="list-style-type: none">• Hausse de la créatininémie (axitinib)
<ul style="list-style-type: none">• Sécheresse de la peau	<ul style="list-style-type: none">• Hypothyroïdie (axitinib)	<ul style="list-style-type: none">• Protéinurie
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance ovarienne (bevacizumab)	Troubles respiratoires
<ul style="list-style-type: none">• Arthralgie	Troubles généraux	<ul style="list-style-type: none">• Dyspnée
<ul style="list-style-type: none">• Dorsalgie	<ul style="list-style-type: none">• Asthénie	<ul style="list-style-type: none">• Modifications de la voix (axitinib)
<ul style="list-style-type: none">• Douleur aux membres	<ul style="list-style-type: none">• Douleur	<ul style="list-style-type: none">• Rhinite (bevacizumab)
Troubles digestifs	<ul style="list-style-type: none">• Fatigue	<ul style="list-style-type: none">• Toux (axitinib)
<ul style="list-style-type: none">• Constipation	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre	Troubles sanguins et lymphatiques
<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée	<ul style="list-style-type: none">• Inflammation des muqueuses	<ul style="list-style-type: none">• Anémie
<ul style="list-style-type: none">• Douleur abdominale	<ul style="list-style-type: none">• Perte de poids	<ul style="list-style-type: none">• Leucopénie
<ul style="list-style-type: none">• Dyspepsie		<ul style="list-style-type: none">• Neutropénie
<ul style="list-style-type: none">• Nausées		<ul style="list-style-type: none">• Thrombopénie
<ul style="list-style-type: none">• Stomatite		
<ul style="list-style-type: none">• Vomissements		

Quand adresser le patient à un médecin

Adressez les patients à un médecin si l'un ou l'autre des effets indésirables suivants apparaît ou s'aggrave¹⁻³ :

- saignements (saignement rectal, présence de sang dans les selles);
- hyperglycémie (faim, soif, augmentation de la fréquence des mictions, fatigue);
- baisse de la fonction thyroïdienne (fatigue, constipation, sécheresse de la peau, gain de poids);
- fièvre (température de 38,3 °C ou température de 38 °C pendant 1 heure);
- hypertension (céphalées, vision floue, fatigue) ou hypotension (étourdissements, sensation ébrieuse, évanouissements);
- diminution du nombre de globules rouges (fatigue, faiblesse, difficulté de concentration) et de globules blancs (fièvre, maux de gorge, infection);
- protéinurie;
- complications de la cicatrisation.

Avisez les patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables peu fréquents suivants se manifeste¹⁻³ :

- saignements (saignements de nez incoercibles);
- perforation gastro-intestinale (douleur abdominale, fièvre, frissons ou vomissements);
- crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral;
- caillots sanguins (douleur thoracique, essoufflement, présence de sang dans les expectorations, enflure ou changement de couleur des jambes);
- troubles cardiaques (fatigue, essoufflement, enflure des pieds ou des chevilles, accélération des battements cardiaques).

◀ Diarrhée

La diarrhée est très fréquente chez les patients qui reçoivent un inhibiteur du VEGF, en particulier l'axitinib et l'aflibercept¹⁻³; jusqu'à 55 % des patients traités par l'axitinib et 69 % des patients ayant reçu l'aflibercept au cours des essais cliniques ont eu la diarrhée^{1,2}. Cela dit, il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée^{13,14}.

Les inhibiteurs du VEGF sont parfois associés à un schéma chimiothérapeutique qui comprend l'irinotécan, un antinéoplasique réputé pour provoquer des diarrhées (c'est le cas notamment de l'aflibercept qui peut être associé au schéma FOLFIRI). Par conséquent, si le schéma chimiothérapeutique du patient contient de l'irinotécan, il faut opter pour une stratégie de prise en charge de la diarrhée plus énergique que celle qui est recommandée ci-dessous : le patient doit prendre 4 mg de lopéramide dès l'apparition des premiers signes de diarrhée (traitement d'urgence), puis 2 mg toutes les 2 heures.

Prise en charge	Légère ou modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice d'emballage du lopéramide (p. ex., Imodium[®]) : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (plus de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <p>Traitement énergique par le lopéramide (p. ex., Imodium[®]) contre la diarrhée précoce</p> <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ¹²⁻¹⁴	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹³	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ¹²⁻¹⁴	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter les aliments qui contiennent du lactose;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{5,12,14} :

- le nombre de fois qu'il va à la selle chaque jour et les caractéristiques des matières excrétées, p. ex., liquides, sanguinolentes, nocturnes, etc.;
- s'il était atteint de diarrhée avant le traitement;
- la liste des médicaments qu'il prend afin de déterminer si d'autres agents peuvent contribuer au problème;
- une description de son alimentation;
- s'il présente des signes et des symptômes de complications de la diarrhée, y compris :
 - du sang dans les selles;
 - une déshydratation, p. ex., sécheresse buccale ou oculaire, faible diurèse ou urine jaune foncé, perte de poids, yeux enfoncés, faible pouls, étourdissements ou faiblesse en se levant;
 - de la fièvre;
 - une léthargie ou une altération de l'état mental;
 - des nausées et des vomissements;
 - des signes d'infection;
 - des crampes gastriques.

◀ Hypertension

L'hypertension peut apparaître à tout moment au cours d'un traitement par un inhibiteur du VEGF². Habituellement, elle peut être maîtrisée. Cela dit, elle peut s'avérer être grave chez 20 % des patients traités par l'aflibercept¹ et chez 3 à 17,9 % des patients qui prennent du bevacizumab³. Moins de 1 % des patients qui suivent un traitement par un inhibiteur du VEGF sont contraints de l'abandonner en raison de cet effet indésirable¹⁻³. Quoi qu'il en soit, il peut être nécessaire dans certains cas de retarder le traitement jusqu'à ce que l'hypertension ait été maîtrisée.

La prise d'un inhibiteur du VEGF entraîne l'apparition d'une hypertension ou l'aggravation de l'hypertension chez jusqu'à 40 % des patients atteints de cancer^{1-3,5}.

- De 16 à 19 % des patients traités par un inhibiteur du VEGF ont été atteints d'une hypertension modérée ou grave qui a nécessité l'instauration d'un traitement antihypertenseur administré par voie orale ou une modification de la posologie du traitement hypertenseur en cours¹⁻³.
- Dans de rares cas, les inhibiteurs du VEGF peuvent entraîner une crise hypertensive et d'autres complications graves de l'hypertension¹⁻³.

Surveillance	Recommandez aux patients ^{1-3,5-8} : <ul style="list-style-type: none">• de surveiller leur tension artérielle (TA) toutes les semaines ou plus souvent si l'hypertension est confirmée;• de surveiller leur TA toutes les 2 semaines après avoir reçu une perfusion de bevacizumab ou d'aflibercept.	
Prise en charge	Adressez les patients à leur médecin afin qu'ils reçoivent un traitement antihypertenseur ⁷ : <ul style="list-style-type: none">• en présence d'épisodes récurrents, symptomatiques ou persistants d'augmentation de la TA systolique de plus de 20 mmHg.	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Un traitement antihypertenseur classique administré par voie orale réussit à maîtriser l'hypertension chez la majorité des patients².

Points clés : l'hypertension

Les patients traités par un inhibiteur du VEGF sont de 8 à 9 fois plus susceptibles d'être hypertendus que les autres. Dans la majorité des cas, l'hypertension associée à la prise de ces médicaments apparaît au cours des 4 premières semaines de traitement. Elle est souvent passagère et disparaît généralement après l'arrêt du traitement anticancéreux. Chez les patients qui sont déjà atteints d'hypertension, le risque d'aggravation de cette maladie est plus élevé et les répercussions d'une élévation de la tension artérielle sont plus importantes que chez les patients qui étaient normotendus avant le traitement.

Adressez tout patient dont la TA systolique est supérieure à 160 mmHg ou augmente de plus de 20 mmHg et dont la TA diastolique est supérieure à 100 mmHg à son médecin pour qu'il se fasse évaluer. Si on instaure un traitement antihypertenseur pendant le traitement par un inhibiteur du VEGF, il faudra le réévaluer après l'arrêt de ce dernier.

Il faut mettre fin au traitement par un inhibiteur du VEGF chez les patients qui sont atteints d'une hypertension grave ou dont l'hypertension persiste malgré l'administration d'un traitement antihypertenseur et chez les patients qui présentent une crise hypertensive^{3,9}. Il faut vérifier s'il y a protéinurie chez tout patient hypertendu⁹.

◀ Réaction cutanée main-pied

Plus du quart (27 %) des patients traités par l'axitinib présentent une réaction cutanée main-pied, aussi connue sous les noms de « syndrome mains-pieds » et d'« érythrodysesthésie palmoplantaire »^{2,15-18,24}. Les réactions cutanées main-pied associées à l'aflibercept et au bevacizumab s'aggravent lorsque ces médicaments sont administrés en association avec une chimiothérapie^{1,19}.

Prevention

Au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, il est essentiel d'éviter la pratique d'activités pouvant causer un traumatisme et de se reposer¹². Conseillez vivement aux patients¹⁵⁻¹⁷ :

- d'obtenir une manucure ou un soin des pieds afin de faire retirer la peau épaisse et les cals, puis d'hydrater leur peau avec une crème;
- d'utiliser une crème hydratante;
- de porter des chaussures ou des pantoufles souples et non serrées, des semelles absorbantes en mousse, des coussinets en gel pour protéger les points de pression et des chaussettes en coton;
- de protéger les régions calleuses au moyen de chaussures souples et garnies d'une doublure;
- de réduire l'exposition des mains et des pieds à l'eau chaude (douche, lavage de la vaisselle, etc.);
- d'éviter les frottements excessifs des mains et des pieds lors de la réalisation de tâches;
- de ne pas faire d'exercices vigoureux ou d'activités qui mettent les mains et les pieds à rude épreuve;
- de porter des gants ou des chaussettes en coton épais afin de protéger leurs mains et leurs pieds et de garder ceux-ci au sec;
- de signaler sans tarder tout signe ou symptôme afin de s'assurer qu'un traitement précoce sera prodigué.

Prise en charge

Traitement en vente libre
Intensité légère; inconfort;
aucune perturbation des
activités¹⁵

Conseillez également aux
patients^{15,17,18} :

- d'éviter le contact avec l'eau chaude; l'application de compresses d'eau fraîche ou froide peut soulager les symptômes;
- d'hydrater soigneusement la peau des paumes et de la plante du pied de façon à en conserver la souplesse et ainsi à prévenir les crevasses ou les déchirures;
- d'appliquer une crème hydratante 2 fois par jour;
- d'utiliser une lotion à l'aloès;
- d'appliquer une crème renfermant de 20 % d'urée (Uremol[®]) ou 6 % d'acide salicylique sur les parties calleuses;
- de se faire un bain de pieds au sulfate de magnésium (sels d'Epsom) pour adoucir les cals et réduire la douleur ressentie lorsqu'une pression est exercée;
- de prendre des analgésiques à faible dose ou à dose modérée.

Si les symptômes de la réaction cutanée main-pied s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, conseillez aux patients de consulter leur médecin pour que la dose d'inhibiteur du VEGF soit réduite¹⁵.

Traitement d'ordonnance
Intensité modérée; pertur-
bation des activités quoti-
diennes¹⁵

Ajouter aux mesures recom-
mandées en cas de réaction
légère¹⁵ :

- une modification de la dose;
- un corticostéroïde topique (p. ex., un onguent de clobétasol à 0,05 %);
- un onguent topique de lidocaïne à 2 %;
- un AINS administré par voie orale, de la codéine ou de la prégabaline pour soulager la douleur.
- Si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire.

Traitement d'ordonnance
Intensité grave¹⁵

- Traiter de la même façon qu'une réaction modérée.
- Une autre modification de la dose est requise.
- Si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire.

Pour traiter les lésions épaisses et sensibles après un épisode d'éruption cutanée accompagnée ou non de cloques¹⁵ :

- crème à base d'urée à 40 %;
- crème au tazarotène à 0,1 %.

Points clés : la réaction cutanée main-pied

La réaction cutanée main-pied a des répercussions importantes sur le bien-être physique et psychologique ainsi que la vie sociale des patients qui reçoivent un traitement ciblé^{15-18,20}. Le dépistage précoce de cet effet indésirable et l'instauration rapide d'un traitement permettent d'en réduire la durée et la gravité. La prise en charge de cet effet indésirable peut nécessiter un ajustement posologique ou même l'arrêt du traitement anticancéreux qui pourrait prolonger la vie du patient¹⁵⁻¹⁷. L'apparition et les manifestations de cette réaction sont différentes de celles de la réaction cutanée main-pied provoquée par la capécitabine. Ses manifestations habituelles, c'est-à-dire des lésions sensibles localisées, au contour rouge, accompagnées d'un épaissement de la peau, diffèrent de celles de la réaction cutanée main-pied classique, qui est caractérisée par des changements symétriques de la sensation sur la peau, une rougeur et une enflure^{17,20}.

Habituellement, la réaction cutanée main-pied apparaît au cours des 2 à 6 premières semaines du traitement²⁰. On voit alors apparaître des lésions squameuses sensibles, accompagnées ou non de cloques, sur la paume des mains et la plante des pieds. Une rougeur et une enflure peuvent apparaître sur le pourtour des plaques de peau épaisses situées sur le bout des doigts, les orteils et autres points de pression ou de flexion comme les coudes et les jointures^{15,16,20}. De plus, les patients peuvent ressentir des picotements dans les mains et les pieds ainsi qu'une sensibilité au toucher ou à la chaleur^{18,20}. Après plusieurs semaines, la peau s'épaissit ou des cals apparaissent sur les lésions, ce qui entraîne habituellement de la douleur et gêne l'amplitude articulaire, le fonctionnement et la mise en charge^{15,20}.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge de la réaction cutanée main-pied associée aux inhibiteurs du VEGF. Dans la majorité des cas, la réaction cutanée main-pied est d'intensité faible à modérée, mais certains patients présentent une réaction grave qui nuit aux activités de la vie quotidienne^{2,15-18,20}. Les patients aux prises avec une réaction grave peuvent ressentir une sensibilité marquée des mains et des pieds – assez importante pour altérer leur qualité de vie et le fonctionnement de ces membres^{1,15,20}.

Produits pour la peau utilisés contre la réaction cutanée main-pied¹⁸

- Nettoyants Cetaphil®
- Gel douche Aveeno®
- Lotions Udderly Smooth®, Gold Bond® et Aveeno®
- Hydratant et crème pour les pieds Norwegian Formula® (Neutrogena®)
- Bag Balm®
- Crème Eucerin® Dry Skin Therapy
- Aquaphor® Healing Ointment
- Kerasal®
- Lipikar, Lipikar Baume et Xerand
- Crème solaire

◀ Saignements

Des saignements mineurs de la peau et des muqueuses sont survenus chez 20 à 40 % des patients traités par le bevacizumab³. Une inflammation des muqueuses, qui peut entraîner des saignements, se produit chez 15 % des patients traités par l'axitinib². On observe des épisodes de saignement ou des épisodes hémorragiques chez quelque 38 % des patients qui suivent un traitement par l'aflibercept/FOLFIRI¹. Dans la plupart des cas, ces saignements prennent la forme de légers saignements de nez (jusqu'à 28 % des cas)¹.

Surveillance	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de surveiller l'apparition de saignements et de les signaler à leur médecin⁸.
Prise en charge	Saignements de nez <ul style="list-style-type: none">• Il faut appliquer les techniques de premiers soins en cas d'épisode mineur.• En cas de saignement important qui requiert des soins d'urgence, dirigez les patients vers l'hôpital.

Points clés : les saignements

Les saignements sont habituellement mineurs et se manifestent pour la plupart sous forme de saignements de nez qui cessent dans les 5 minutes suivant l'application des techniques de premiers soins^{5,10}. Il arrive que des saignements des gencives surviennent. Les femmes peuvent avoir des règles plus longues et plus abondantes que d'habitude. En outre, des saignements liés aux tumeurs peuvent se produire^{5,10}. La fréquence des complications hémorragiques potentiellement mortelles peut atteindre jusqu'à 9,4 % chez les patients atteints de certains types de cancer qui prennent du bevacizumab et environ 3 % chez ceux qui reçoivent de l'aflibercept en association avec une chimiothérapie^{1-3,5,10}.

On a rapporté des cas d'hémorragies potentiellement mortelles (accident vasculaire cérébral, présence de sang dans l'urine, les selles ou les expectorations)¹⁻³. Celles-ci sont 5 fois plus susceptibles de survenir chez les patients prenant un inhibiteur du VEGF que chez les autres. Le médecin traitant doit être mis au courant de tout épisode de saignement^{3,8}.

La technique de premiers soins la plus courante pour faire cesser un saignement de nez est la suivante : le patient doit se pencher et pincer l'arête de son nez avec le pouce et l'index jusqu'à ce que le saignement s'interrompe. Il doit consulter un médecin si le saignement de nez dure plus de 10 à 15 minutes ou encore s'il s'évanouit ou ressent des étourdissements⁸.

◀ Stomatite

Chez les patients traités par un inhibiteur du VEGF, l'intégrité des muqueuses buccales et du tube digestif peut être compromise et provoquer alors une inflammation et une stomatite (ulcères buccaux) [photo]¹⁻³. Une stomatite se déclare chez environ 12 % des patients qui suivent un traitement associant l'aflibercept à un schéma chimiothérapeutique, 15 % des patients traités par l'axitinib et au moins 10 % des patients qui reçoivent du bevacizumab¹⁻³.

Prevention	Recommandez aux patients ^{21,22} : <ul style="list-style-type: none">• d'éviter de se mordre l'intérieur des joues et les lèvres;• de s'abstenir de respirer par la bouche;• de maintenir une bonne hygiène buccale;• d'entretenir leur dentier en le brossant tous les jours et en le faisant tremper dans une solution antimicrobienne pendant au moins 30 minutes/jour, puis en le rinçant abondamment;• de ne pas manger d'aliments épicés et très texturés;• de ne pas utiliser de rince-bouche contenant de l'alcool.	
Prise en charge	Traitement en vente libre Pour les cas légers d'ulcère buccal, de douleur et de rougeur de la muqueuse de la joue, de la langue ou des lèvres Bonne hygiène buccale ^{21,22} : <ul style="list-style-type: none">• Se brosser les dents 3 ou 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour en assouplir les soies.• Si le brossage cause des douleurs, utiliser des Toothette® (tiges munies d'une éponge imbibée de dentifrice à une extrémité), des éponges ou l'hydrojet Waterpik®, avec modération.• Utiliser le dentifrice Biotène®, qui n'est pas irritant et qui contient des enzymes salivaires naturels qui freinent la prolifération des bactéries.• Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.• Se rincer la bouche avec une préparation de sel et de bicarbonate de soude (1/2 cuillerée à thé de chaque ingrédient dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.• Utiliser un rince-bouche antimicrobien doux et sans alcool.• Prendre des analgésiques en vente libre, comme l'ibuprofène (p. ex., Advil^{MD}, Motrin®) et l'acétaminophène (p. ex., Tylenol®). Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres ²³ .	Traitement d'ordonnance (dans les cas modérés ou graves) ^{21,22} : <ul style="list-style-type: none">• Fluorure topique (dentiste)• Anesthésiques topiques associés ou non à des corticostéroïdes topiques• Analgésiques topiques ou oraux• Les antifongiques topiques sont à privilégier en cas d'infection fongique.• Association palliative de divers agents

Points clés : la stomatite

Les lésions buccales entraînées par les inhibiteurs du VEGF sont différentes de celles observées chez les patients recevant une chimiothérapie classique. Les ulcères buccaux (aphtes) apparaissent souvent sur la langue et à l'intérieur des lèvres ou des joues. Ils ne semblent pas être contagieux.

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours.

Aucune ligne directrice factuelle n'a été publiée sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs du VEGF, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre l'inflammation buccale liée à la chimiothérapie. Les lignes directrices insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale, mais en l'absence de données à l'appui d'une telle recommandation, les méthodes employées reposent généralement sur les préférences personnelles et sur les rapports de cas²¹.

Une bonne hygiène buccale^{21,22} :

- réduit la gravité de la stomatite;
- diminue la douleur buccale;
- affaiblit les saignements oraux;
- réduit le risque de complications dentaires;
- réduit au minimum le risque d'infection des tissus mous;
- permet aux patients de maintenir une alimentation nutritive.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphényldramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été établies; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence entre les bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et les gargarismes de sel et de bicarbonate de soude sur le plan de l'efficacité²¹⁻²³.

L'emploi de bains de bouche contenant de la chlorhexidine n'est pas recommandé.

Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs effets antibactériens¹¹.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène, les dérivés du thym ou l'iode peuvent aggraver les ulcères buccaux¹¹.

Références

1. Afibercept (Zaltrap™) product monograph. sanofi-aventis Canada Inc. February 12, 2004.
2. Axitinib (Inlyta®) product monograph. Pfizer Canada Inc. June 6, 2014.
3. Bevacizumab (Avastin®) product monograph. Hoffmann-La Roche Ltd. June 27, 2014.
4. Escudier B, Gore M. Axitinib for the Prise en charge of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;11:113-126.
5. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69(suppl 3):25-33.
6. Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. *Br J Haematol* 2004;128:303-309.
7. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009;122:322-328.
8. Managing adverse events of anti-VEGF treatment. *Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
9. BC Cancer Agency Cancer Prise en charge Guidelines. Prise en charge guidelines of bevacizumab-related adverse events. December 1, 2006. Accessed at: www.bccancer.bc.ca.
10. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, et al. Prise en charge of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-815.
11. Wadler S. Diagnosis and Prise en charge of cancer-treatment-induced diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4:382-383.
12. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
13. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
14. Dunne M, Summer DK. EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective Prise en charge. August 29, 2008. Accessed online at: www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
15. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19:1955-1961.
16. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, et al. Evolving strategies for the Prise en charge of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist* 2008;13:1001-1011.
17. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Cancer Care* 2008;16:557-566.
18. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, et al. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors. *The Oncologist* 2009;14. Published online March 22, 2009.
19. Dy GK, Adjel AA. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA: A cancer journal for clinicians*. July/Aug 2013; 63(4):249-279.
20. Peuvral L, Dreno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal Prise en charge. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:425-444.
21. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9) suppl:2026-2046.
22. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, et al. Mucositis: chemotherapy problems and solutions. *Cancer Supportive Care Programs*. October 2007. Accessed online at: www.cancersupportivecare.com/drug.php.

23. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):152-162.
24. Fischer A, Wu S, Ho AL, Lacouture ME. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Invest New Drugs* 2013;31:787-797.

Album de photos

Effets indésirables liés au traitement



Stomatite

Inhibiteurs de l'EGFr

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs du récepteur HER2

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase

- ◀ Effets indésirables fréquents (Imatinib, Pazopanib)
- ◀ Effets indésirables fréquents (Regorafenib, Sorafenib)
- ◀ Effets indésirables fréquents (Sunitinib, Vandetanib)
- ◀ Points clés

Inhibiteurs de la mTOR

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs du VEGF

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés



Courtesy of Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

Panaris périunguéal

Inhibiteurs de l'EGFr

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Photograph published with permission of Professor S. Segaert.



Trichomégalie

Inhibiteurs de l'EGFr

- ◀ Effets indésirables fréquents

Reproduced with permission of
Dueland S et al. Acta Oncolog 2003;42:345-346



Éruption cutanée

Inhibiteurs de l'EGFr

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs du récepteur HER2

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés

Inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase

- ◀ Effets indésirables fréquents (Imatinib, Pazopanib)
- ◀ Effets indésirables fréquents (Regorafenib, Sorafenib)
- ◀ Effets indésirables fréquents (Sunitinib, Vandetanib)
- ◀ Points clés

Inhibiteurs de la mTOR

- ◀ Effets indésirables fréquents
- ◀ Points clés



Mild

Moderate

Severe

Une courtoisie de Pamela Vale, infirmière

Examen et évaluation

Pour avoir droit à des crédits de formation continue, vous devez obtenir une note d'au moins 70 % à l'examen final et remplir l'évaluation du programme. Veuillez noter que vous ne pouvez faire l'examen final qu'à deux reprises. L'examen final comprend 70 questions à choix multiples et sa réalisation demande environ 70 minutes.

Les participants qui compléteront avec succès le quiz de la version 2015 d'OnCible recevront 17,5 unités de formation continue. Les participants qui ont complété avec succès le quizz de la version 2012 d'OnCible **ne sont pas éligibles** à recevoir les crédits de la version 2015. Les participants qui ont complété avec succès le quizz de la version 2009 d'OnCible **sont éligibles** à recevoir les crédits de la version 2015

Si vous terminez avec succès le programme, vous recevrez votre lettre de présence par courriel. Remarque : Il arrive que les courriers électroniques soient considérés comme des pourriels par les filtres de courrier indésirable. Si vous n'avez pas reçu votre lettre de présence dans les 48 heures suivant la transmission de l'examen et de l'évaluation du programme, veuillez communiquer avec :

bernard.lesperance@umontreal.ca, 514-338-2150.

Cliquez sur le lien ci-dessous pour accéder à l'examen final.

<http://www.geoq.info/acces-questionnaire-partiel-oncible/fr/liste16/no66,65>

