SEPTEMBRE 2019

VERSION INTERACTIVE

MÉDICAMENTS CIBLANT VEGFR : AXITINIB, CABOZANTINIB, PAZOPANIB, SORAFENIB, SUNITINIB

/ Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

RÉF. PEROSVEGFR19 ISBN 978-2-37219-504-1 ISBN NET 978-2-37219-505-8

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

MÉDICAMENTS CIBLANT VEGFR : AXITINIB, CABOZANTINIB, PAZOPANIB, SORAFENIB, SUNITINIB

/ Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

Ce document est destiné aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment. Il propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L. 1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 21/06/2019.

Les médicaments concernés par ces recommandations sont des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant VEGFR :

- **axitinib** (Inlyta® comprimés, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg) ;
- **cabozantinib** (Cabometyx® comprimés, 20 mg, 40 mg, 60 mg) ;
- **pazopanib** (Votrient® comprimés, 200 mg, 400 mg) ;
- **sorafenib** (Nexavar® comprimés, 200 mg) ;
- **sunitinib** (Sutent®gélules, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg).

Le lenvatinib (Lenvima®) et le tivozanib (Fotivda®), anti-VEGFR indiqués dans les cancers du rein mais non remboursables en France, ne sont pas traités dans cette recommandation : ils font uniquement l'objet d'un point d'information à la fin de cette recommandation.

INDICATIONS

L'axitinib (Inlyta®) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib (Sutent®) ou cytokine.

Le cabozantinib (Cabometyx®) est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé

- **Chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement**
- **Chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)**

Le pazopanib (Votrient®) est indiqué chez l'adulte en traitement de 1re ligne des cancers du rein avancés et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Le pazopanib est également indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant.

Le sorafenib (Nexavar®) est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

Le sorafenib est également indiqué dans :

- le traitement du carcinome hépatocellulaire ;
- le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

Le sunitinib (Sutent®) est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés / métastatiques chez l'adulte.

Le sunitinib est également indiqué dans :

- le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance ;
- le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Axitinib (Inlyta®)

- Traitement à dose recommandée de 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en soins par des traitements symptomatiques ou des ajustements de doses.
- Chez les patients qui tolèrent la dose initiale de 5 mg d'axitinib deux fois par jour sans effet indésirable de grade supérieur à 2 (c'est-à-dire sans effet indésirable grave selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0) pendant deux semaines consécutives, la dose peut être augmentée à 7 mg deux fois par jour, sauf si la pression artérielle du patient est > 150/90 mmHg ou si le patient reçoit un traitement antihypertenseur. Par la suite, selon les mêmes critères, chez les patients qui tolèrent 7 mg deux fois par jour, la dose d'axitinib peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour. La prise en soins de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib et/ou une réduction de dose. Si une réduction de dose est nécessaire, la dose d'axitinib peut être diminuée à 3 mg deux fois par jour, puis si nécessaire à 2 mg deux fois par jour.
- Traitement par voie orale à prendre 2 fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.
- En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel.

Cabozantinib (Cabometyx®)

- Traitement à dose recommandée de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
- Traitement par voie orale à prendre 1 fois par jour tous les jours.
- Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser.
- Les patients ne doivent rien manger au moins 2 heures avant, et jusqu'à 1 heure après, la prise de cabozantinib.
- En cas d'oubli d'une dose, si la prochaine dose est prévue dans les 12 heures ou plus qui suivent la dose oubliée, prendre la dose oubliée dès que possible. Prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si la prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne pas prendre la dose oubliée. Prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Pazopanib (Votrient®)

- Traitement à dose recommandée de 800 mg une fois par jour.
- Traitement à prendre tous les jours à la même heure, sans nourriture, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.
- En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose prescrite comme d'habitude.
- Les comprimés pelliculés doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés.

Sorafenib (Nexavar)

- Traitement à dose recommandée de 400 mg deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
- Traitement à prendre 2 fois par jour par voie orale, en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses.
- Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafenib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.
- Si oubli d'une dose, le patient peut la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Si le moment de prendre la dose suivante est proche, ne plus tenir compte de la dose oubliée et continuer normalement le traitement. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

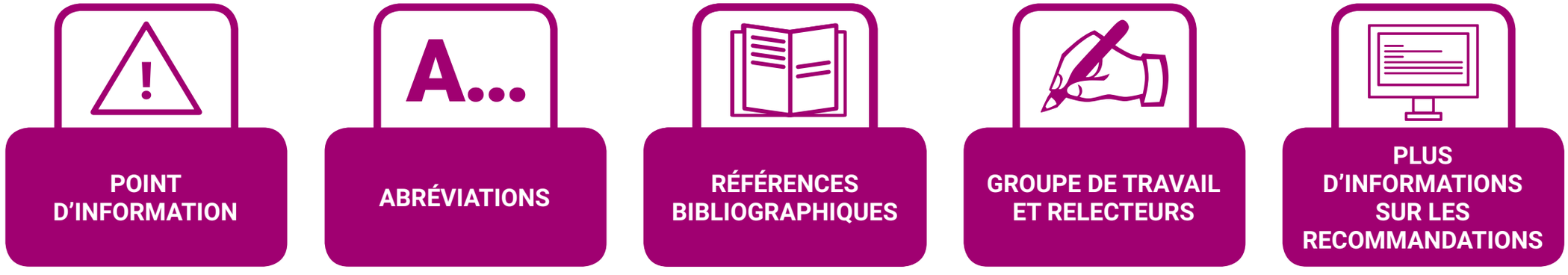
Sunitinib (Sutent®)

- Dans le cancer du rein, traitement à dose recommandée de 50 mg en une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines.
- Le traitement peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.
- Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

Nous aborderons les effets indésirables par ordre d'importance en termes de fréquence et/ou gravité et/ou de mesures de prévention/suivi/traitement à mettre en œuvre pour la classe médicamenteuse considérée.

Les grades d'effets indésirables sont évalués selon l'échelle de classification clinique internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 et 5.0 de l'Institut National du Cancer américain (NCI).

INFORMATIONS DES PATIENTS
MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
LIAISON VILLE – HÔPITAL


POINT D'INFORMATION
A...
ABRÉVIATIONS
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES
GROUPE DE TRAVAIL ET RELECTEURS
PLUS D'INFORMATIONS SUR LES RECOMMANDATIONS

LIAISON VILLE – HÔPITAL

LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement, le service de cancérologie référent ou le service de spécialité traitant des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine, infirmier) les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.

INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS

D'une manière générale, les informations à donner aux patients concernant la nature, la prévention et la gestion des effets indésirables sont d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

Les informations sur les effets indésirables fournies par les équipes hospitalières pourront être consultées dans le **Programme personnalisé de soin (PPS)** qui sera remis au patient au début de la prise en soins.

1. **INFORMATIONS GÉNÉRALES**
2. **BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE**
3. **CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION**
4. **CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN**
5. **INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE**

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise adhésion au traitement, et ce pendant toute la durée prescrite, peut nuire à l'efficacité de leur traitement.

Afin de favoriser la compréhension et l'adhésion, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (*cf.* interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (www.ansm.sante.fr ; rubrique « déclarer un effet indésirable » ou bien http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr).

2 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Avant mise sous ITK anti-VEGFR, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comprenant :

- NFS, CRP ;
- un bilan rénal : créatininémie, clairance de la créatinine, ionogramme sanguin, protéinurie avec rapport protéine sur créatinine urinaire sur échantillon (mg/mmol) (à défaut protéinurie des 24 heures) ;
- un bilan hépatique ;
- un bilan cardiaque (consultation de cardiologie avec ECG et échographie cardiaque) ;
- une consultation dentaire ;
- un bilan thyroïdien (dosage de la TSH (thyroid-stimulating hormon). Si la TSH est anormale, doser la T4 libre).

3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Des mesures d'auto-surveillance et des mesures hygiéno-diététiques de prévention peuvent être mises en place en concertation avec le patient pour prévenir les risques suivants :

Toxicités	Auto-surveillance et prévention
Stomatite et mucite	■ Éviter les produits épicés, chauds, acides, et alcoolisés. ■ Faire des soins buccaux journaliers avec une brosse à dent souple et un dentifrice non mentholé, un bain de bouche avec des solutions salines et à base de bicarbonate de sodium (éviter les bains de bouche contenant de l'alcool), et une hygiène de prothèse après chaque repas dans une solution antiseptique.
Nausées, vomissements	■ Assurer une bonne hydratation. ■ Favoriser une alimentation froide et en petite quantité lorsque le patient le souhaite.
Diarrhées	■ Bonne hydratation : le patient doit boire régulièrement et surveiller son poids. ■ Alimentation adaptée.
Hypertension	■ Traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité…). ■ Le patient devra être éduqué à mesurer et suivre lui-même sa pression artérielle : mesure de sa pression artérielle 2 à 3 fois par semaine, après 10 minutes de repos et à distance de la prise de café ou de thé. Il conviendra de lui indiquer le seuil tensionnel (140-90 mmHg) à partir duquel il doit contacter son médecin traitant ou l'infirmière.
Infection	■ Lavage des mains régulier.
Rash	■ Faire sa toilette avec un pain dermatologique sans savon, application quotidienne de crème émolliente, protection solaire. ■ Éviter les vêtements serrés, préférer les vêtements en coton ou en fibres naturelles. ■ Éviter les topiques occlusifs sur le visage pour réduire le risque de folliculite.

…/…

Toxicités	Auto-surveillance et prévention
Prurit	■ Hygiène avec savon surgras et émollients quotidiens.
Syndrome mains-pieds	■ Éviter les traumatismes et les zones de frottements, porter des gants pour les travaux de jardinage ou de vaisselle, porter des chaussures larges et souples, avec des semelles absorbant les chocs. ■ Soins de pédicure et manucure avec un traitement préventif des zones d'hyperkératose si elles existent avant le traitement. ■ Décapage manuel doux, applications d'émollients et/ou de topiques kératolytiques à l'urée ou vaseline salicylée. ■ Consultation podologique si lésions kératosiques plantaires pré-existantes ou troubles de la statique plantaire : intérêt de semelles orthopédiques pour modifier les points d'appui plantaire.
Kérato-acanthome (sorafenib)	■ Protection solaire (crème solaire 50+, protection vestimentaire, lunettes et chapeau).
Fatigue	■ Exercer une activité physique adaptée afin de limiter la fatigue.
Toxicité rénale	■ Afin de maintenir sa diurèse, le patient doit boire beaucoup (adaptation du volume hydrique en fonction des co-morbidités du patient).
Toxicité métabolique	■ Surveillance de la glycémie pour toute personne diabétique.

4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

Éducation du patient afin qu'il rapporte à l'équipe soignante :

- **Tout symptôme cardiaque**, en particulier les symptômes d'alarme évocateurs :
  - d'un allongement du QT : lipothymie, syncope, malaises à répétition ;
  - d'une insuffisance cardiaque : dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, prise de poids ;
  - d'élévations tensionnelles potentiellement dangereuses : maux de tête, trouble de la vision.

- **Les signes de diarrhées sévères** : si la fréquence et la consistance de selles est différente par rapport aux selles habituelles, soit 4 à 6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles.

5 INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

Les ITK anti-VEGFR ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception efficace, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si l'ITK anti-VEGFR est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.
Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après son arrêt et d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par ITK anti-VEGFR.

Le médicament est susceptible de provoquer une baisse de la fertilité voire une infertilité qui n'est pas forcément définitive. En concertation avec le médecin oncologue, une consultation dans une structure spécialisée dans la conservation des gamètes et tissus germinaux (CECOS) peut être proposée. Il est en effet possible d'envisager une congélation de sperme avant de commencer le traitement. Les spermatozoïdes sont recueillis et congelés pour une utilisation ultérieure.

MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un inhibiteur de tyrosine kinase, les autres étiologies qu'un effet de l'inhibiteur de tyrosine kinase ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer.
En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures.
D'une façon générale, toutes les décisions d'initiation d'un médicament anticancéreux devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement.
L'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue ou du spécialiste référent. La reprise ou non du traitement devra faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES
2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI
3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES
5 TOXICITÉS CUTANÉES ET DES PHANÈRES
6 TOXICITÉS DIGESTIVES

MÉDICAMENTS CIBLANT VEGFR : AXITINIB, CABOZANTINIB, PAZOPANIB, SORAFENIB, SUNITINIB
Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

7 **ANOMALIES HÉPATO-BILIAIRES**

8 **TOXICITÉS RÉNALES ET DES VOIES URINAIRES**

9 **TOXICITÉS ENDOCRINIENNES**

10 **TOXICITÉS DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION**

11 **TOXICITÉS RESPIRATOIRES, THORACIQUES, MÉDIASTINALES**

12 **TOXICITÉS INFECTIEUSES**

13 **TOXICITÉS MUSCULO-SQUELETTIQUES**

14 **TOXICITÉS PSYCHIATRIQUES ET DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

15 **TOXICITÉS GÉNÉRALES**

16 **TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES, DU BILAN BIOLOGIQUE, DU SYSTÈME LYMPHATIQUE**

17 **TOXICITÉS SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DU SEIN**

1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Hypertension artérielle	■ Consultation de cardiologie surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. ■ Traitement optimal des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
Évènements thrombo-emboliques artériels	■ Consultation de cardiologie surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. ■ Prise en soins optimale des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
Évènements thrombo-emboliques veineux	■ Les mesures préventives habituelles (médicamenteuses et non-médicamenteuses) de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer doivent être adoptées en tenant compte du risque hémorragique accru chez ceux traités par ITK anti-VEGFR.
Hémorragie	■ Minimiser le risque en contrôlant l'hypertension et en prévenant le risque de chute.
Insuffisance cardiaque	■ Consultation de cardiologie surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Traitement optimal des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
Allongement de l'intervalle QTc	■ Éducation du patient sur les symptômes d'alarme (lipothymie, syncope ou malaises à répétition). ■ Éviter les autres situations allongeant le QTc.
Syndrome main pied	■ Soins d'hygiène avec savon doux ou pain dermatologique, éviter les traumatismes et les frottements pour les pieds (port de chaussures souples, semelles), les topiques ou travaux irritants pour les mains (port de gants). ■ Émollients kératolytiques (vaseline salicylée, crème à base d'urée) en prévention sur les zones d'hyperkératose.
Prurit	■ Hydratation de la peau (émollient).
Éruptions inflammatoires	■ Minimiser les irritations cutanées (crèmes émollientes à utiliser quotidiennement). Éviter les coups de soleil (protection vestimentaire et crème solaire indice 50+). ■ Éviter les topiques irritants et les frottements vestimentaires.
Kérato-acanthome/ carcinome épidermoide cutané	■ Protection solaire (crème solaire 50+, protection vestimentaire, lunettes et chapeau).

.../...

Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Décoloration de la peau-coloration jaune de la peau, troubles de la pigmentation	■ Prévenir le patient qu'une coloration jaune de la peau peut se produire sous sunitinib.
Alopécie	■ Prévenir le patient que cet effet indésirable peut survenir en particulier avec le sorafenib.
Diarrhées	■ Assurer une bonne hydratation.
Stomatite, mucite	■ Règles hygiéno-diétiques.
Nausées/vomissements	■ Bonne hydratation et consulter pour mise en route d'un traitement anti-émétique.
Troubles du goût	■ Prévenir le patient.
Anomalies biologiques du bilan hépatique et insuffisance hépatique	■ Réaliser un bilan hépatique initial et vérifier si les transaminases sont normales.
Anomalies rénales	■ Bilan pré-thérapeutique rénal : créatinine, clairance de la créatinine, ionogramme sanguin, protéinurie sur échantillon avec rapport protéine sur créatinine urinaire en mg/mmol (à défaut protéinurie des 24 h). ■ Hydratation orale adaptée pour maintenir la diurèse (adaptation du volume hydrique en fonction des comorbidités du patient). ■ Hydratation intraveineuse notamment en cas de déshydratation ou d'exposition à des médicaments néphrotoxiques.
Microangiopathie thrombotique	■ Contrôler l'hypertension artérielle.
Dysfonction thyroïdienne	■ Dosage TSH avant le début du traitement. Si TSH anormale, doser la T4 libre.
Atteinte pulmonaire – pneumopathie interstitielle	■ Informer les patients des signes et de la nécessité d'alerter leur médecin.
Dysphonie	■ Informer le patient.

.../...

Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Ostéonécrose de la mâchoire	■ Bonne hygiène bucco-dentaire. ■ Examen bucco-dentaire de dépistage et si besoin soins dentaires à réaliser avant le début de traitement. ■ Éviter les interventions dentaires invasives autant que possible chez les patients ayant précédemment reçu ou qui reçoivent des biphosphonates ou du denosumab par voie injectable. ■ Chirurgie parodontale et implantologie contre-indiquées sous traitement.
Troubles de la cicatrisation	■ Si intervention chirurgicale majeure : - Interruption de traitement recommandé, environ 1 semaine avant et 24 à 48 heures avant avec l'axitinib ; - Reprise du traitement basée sur l'appréciation clinique du rétablissement après la chirurgie ; - Arrêt du traitement en cas de désunion des sutures de plaie.
Anémie	■ Dépister un déficit en vitamine B et une carence martiale. ■ Faire le diagnostic du type d'anémie. ■ Faire une numération formule sanguine-plaquettes avant d'initier le traitement.
Perturbation du cycle ovarien	■ Chez les femmes non ménopausées : avis spécialisé et mise sous repos hormonal.
Dysfonction érectile	■ Chez les hommes : réaliser un dosage de la testostéronémie et de FSH (orientation vers un spécialiste pour bilan complémentaire éventuel).

2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Hypertension artérielle	■ Patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle.	■ Surveillance de la pression artérielle par le personnel soignant et par le patient après éducation. ■ Consultation de cardiologie tous les 3 mois la première année surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire.
Évènements thrombo-emboliques arteriels	■ Patients présentant des antécédents d'évènements emboliques et thrombotiques artériels.	■ Surveillance de la pression artérielle par le personnel soignant et par le patient après éducation. ■ Consultation de cardiologie tous les 3 mois la première année surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire.
Évènements thrombo-emboliques veineux	■ Patients hospitalisés sous intervention chirurgicale, âgés, ou ayant de multiples comorbidités.	
Hémorragie	■ Patients recevant un traitement anticoagulant.	■ Contrôle périodique de l'INR et examen clinique des patients recevant un traitement anticoagulant. ■ Sauf contre-indication, privilégier les HBPM après accord entre soignant et soigné.
Insuffisance cardiaque	■ Patients ayant des antécédents cardiologiques ou des symptômes pouvant évoquer une insuffisance cardiaque.	■ Consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, kaliémie, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire) tous les 3 mois la première année surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. ■ Surveillance du poids.
Allongement de l'intervalle QTc	■ Patient sous sunitinib et/ou avec facteurs de risque associés (troubles ioniques, association de médicaments allongeant le QTc, âge élevé ou pathologie cardiaque). ■ Patient sous pazopanib du fait du risque accru de bradycardie.	■ Surveillance périodique par ECG particulièrement lors de l'instauration du traitement, d'une modification de dose, de situations à risque de perturbation électrolytique, et lors d'association à d'autres médicaments susceptibles d'allonger le QTc.

.../...

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Syndrome main pied	■ Patient sous sorafenib.	■ Un appel téléphonique, par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. ■ En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue. ■ Un examen clinique de la peau devra être réalisé tous les mois avec le sorafenib.
Prurit		■ Un appel téléphonique, par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. ■ En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue. ■ Un examen clinique de la peau devra être réalisé tous les mois avec le sorafenib.
Éruptions inflammatoires		■ Un appel téléphonique, par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. ■ En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue. ■ Un examen clinique de la peau devra être réalisé tous les mois avec le sorafenib.
Kérato-acanthome/ carcinome épidermoide cutané	■ Patient sous sorafenib exclusivement.	■ Un appel téléphonique, par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. ■ En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue. ■ Un examen clinique de la peau devra être réalisé tous les mois avec le sorafenib.

.../...

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Décoloration de la peau – coloration jaune de la peau, troubles de la pigmentation	■ Patient sous sunitinib.	
Alopécie	■ Patient sous sorafenib.	
Diarrhées	■ Patient de plus de 75 ans.	■ Recommander aux patients d'évaluer la fréquence et la consistance de leurs selles. ■ Demander immédiatement un avis médical si diarrhée sévère (grade 2 soit 4-6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles).
Troubles du goût		■ Surveiller le poids du patient.
Anomalies biologiques du bilan hépatique et insuffisance hépatique	■ Patient sous pazopanib.	■ Suivi du bilan biologique de la fonction hépatique : ALAT-ASAT-bilirubine 15 jours après l'instauration du traitement puis tous les mois. ■ Suivi rapproché avec pazopanib : surveillance toutes les 2 semaines pendant 3 mois, puis contrôles mensuels en fonction de l'état clinique du patient.
Anomalies rénales		■ Contrôler la tension artérielle et traiter activement l'hypertension artérielle. Surveiller la créatinine et la clairance calculée de façon bimensuelle ainsi que l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie au moins une fois par mois. ■ Surveillance rapprochée chez les patients à risque (en cas d'hypertension artérielle de grade 2 ou protéinurie préexistante). ■ Contrôle de la tension artérielle pour éliminer un syndrome néphrotique.
Microangiopathie thrombotique		■ Dépister les signes biologiques de microangiopathie thrombotique et référer au néphrologue si besoin.
Dysfonction thyroïdienne	■ Patients avec problèmes de thyroïde (hyperthyroïdie en particulier).	■ Dosage TSH mensuellement. Si TSH anormale, doser la T4 libre. (et plus fréquemment si hyperthyroïdie).

.../...

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Hypoglycémie	■ Patients diabétiques. ■ Patients traités par sunitinib.	■ Chez les patients diabétiques, surveillance renforcée et ajustement de la posologie du traitement antidiabétique si nécessaire.
Déshydratation		■ Ionogramme mensuel.
Atteinte pulmonaire – pneumopathie interstitielle		■ Surveillance (clinique et radiologique en cas de signes cliniques) afin de détecter des symptômes pulmonaires indiquant une atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles.
Pneumothorax	■ Patient sous pazopanib.	■ Surveillance étroite des patients traités par pazopanib.
Dysphonie	■ Patient sous axitinib.	■ Surveiller l'apparition d'une modification de la voix.
Épanchement pleural	■ Patient sous sunitinib (notamment pendant la pause de traitement).	
Infections		■ Suivi de la NFS toutes les 2 semaines le premier mois puis une fois par mois (en particulier avec le sunitinib). ■ En cas de fièvre, le patient doit informer le médecin et éviter de prendre des AINS.
Ostéonécrose de la mâchoire	■ Mauvais état bucco-dentaire, traitement concomitant ou récent par bisphosphonates ou dénosumab.	■ Suivi annuel ou bi-annuel (notamment en cas de traitement modulateur du métabolisme osseux) chez le dentiste qui devra prendre contact avec l'oncologue médical si des soins sont nécessaires.
Dépression		■ Dépister les symptômes dépressifs ou les épisodes d'anxiété.
Fatigue		■ Rechercher et traiter le cas échéant une hypothyroïdie, anémie et hypotension artérielle. ■ Exercer une activité physique adaptée et favoriser des périodes de repos réguliers. ■ Utiliser une échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la fatigue (échelle ECOG).
Anémie		■ Suivi tous les 15 jours pendant 1 mois puis tous les mois.
Dysfonction érectile	■ Patients sous sorafenib.	

.../...

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent un traitement spécifique ou en raison de leur gravité potentielle.

En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des effets indésirables est précisée par le cancérologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus.

3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L. 5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend[1].

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'ITK face à la survenue d'un événement indésirable (par exemple en cas d'éruptions cutanées ou d'anomalies du bilan biologique).

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037

4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une **hypertension** est très fréquemment observée chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR. En outre des **hémorragies** peuvent être peu fréquemment à très fréquemment observées chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR.

Les effets indésirables suivants peuvent également observés, la fréquence et la sévérité de ces effets indésirables varient selon les molécules :

- **dysfonction systolique ventriculaire gauche** (baisse de la fraction d'éjection) ;
- **insuffisance cardiaque ;**
- **événements thrombo-emboliques artériels** (dont syndromes coronaires aigus) ;
- **maladie thrombo-embolique veineuse ;**
- **bouffées vasomotrices ;**
- **allongement de l'intervalle QT.**

Enfin :

- **un épanchement péricardique** peut être peu fréquemment observé sous sunitinib ;
- **une bradycardie** peut être fréquemment observée sous pazopanib ;
- **une hyperkaliémie** peut être fréquemment observée sous axitinib ;
- **une hypokaliémie** est fréquemment à très fréquemment observée sous sorafenib et cabozantinib.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Compte tenu des effets indésirables cardiovasculaires potentiels, une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, bilan électrolytique, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire) doit être effectuée chez tous les patients avant introduction du traitement ITK anti-VEGFR.

Les ITK anti-VEGFR doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients à haut risque cardiovasculaire de même que chez ceux présentant des pathologies cardiovasculaires sous-jacentes.

Le traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...) et maladies cardiovasculaires sous-jacents doit être optimal lors de l'instauration des ITK anti-VEGFR.

L'éducation des patients est extrêmement importante. Il convient de leur rappeler régulièrement que des effets indésirables cardiaques peuvent se produire avec leur traitement et le cas échéant de rapporter immédiatement à leur équipe soignante leurs symptômes. Leur attention doit être attirée sur les symptômes d'alarme évocateurs d'un allongement du QT tels qu'une lipothymie, une syncope ou des malaises à répétition. Il est recommandé que les patients soient informés des principaux signes d'alerte d'une insuffisance cardiaque (dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, prise de poids) et de la nécessité de consulter leur médecin traitant ou leur cancérologue ou spécialiste référent en cas de survenue de ces signes.

L'hypertension artérielle peut être un effet du traitement par ITK anti-VEGFR. Elle est aussi un facteur de risque majorant la toxicité cardiovasculaire des ITK. La pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration d'un traitement par ITK, et mesurée ensuite à chaque consultation. Si besoin est, le traitement antihypertenseur pourra être renforcé préalablement à la prescription de l'ITK anti-VEGFR.

Le maintien des électrolytes (par exemple : calcium, magnésium, potassium) dans les valeurs normales est recommandé.

Les mesures préventives habituelles (médicamenteuses et non médicamenteuses) de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer doivent être adoptées en tenant compte du risque hémorragique accru chez ceux traités par ITK anti-VEGFR.

Afin de réduire le risque d'hémorragies graves, l'hypertension artérielle doit être bien contrôlée et le risque de chute réduit.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Le patient peut être éduqué pour effectuer sa propre surveillance de la courbe de poids ainsi que de la pression artérielle. L'acquisition d'un tensiomètre d'automesure peut être conseillée même s'il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. Il conviendra de lui indiquer le seuil tensionnel (140/90 mmHg) à partir duquel il doit contacter son médecin traitant ou l'infirmière de l'équipe soignante. Le même appareil de mesure devra être employé par le patient pour éviter les variations instrumentales. Il devra mesurer sa pression artérielle 2 à 3 fois par semaine matin et soir, après 10 minutes de repos à distance de la prise de café ou de thé. Les signes cliniques d'élévations tensionnelles potentiellement dangereuses tels que les maux de tête, troubles de la vision, devront être expliqués au patient. En cas d'impossibilité d'automesure, une infirmière à domicile devra effectuer cette surveillance 2 fois par semaine au moins les 3 premiers mois.

Une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, bilan électrolytique, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire) est réalisée au moins tous les 3 mois la première année de traitement puis au moins une fois par an les années suivantes.

La surveillance sera adaptée au cas par cas en fonction de l'apparition d'effets indésirables.

À chaque consultation, le cancérologue doit rechercher en particulier des symptômes évocateurs d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'ischémie myocardique ou de maladie thrombo-embolique veineuse tels que la dyspnée, l'angor, les lipothymies/syncopes, palpitations, œdèmes des membres inférieurs, douleurs des membres inférieurs.

Les patients atteints de crises convulsives et présentant des signes/symptômes suggérant un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), tels qu'hypertension, céphalées, baisse de vigilance ou des facultés mentales, perte de la vision, et notamment cécité corticale, devront être surveillés et traités pour leur hypertension. Ces situations doivent absolument être prévenues par un traitement adapté de l'hypertension artérielle.

CONDUITES À TENIR

- HYPERTENSION ARTÉRIELLE
- HYPOKALIÉMIE
- INSUFFISANCE CARDIAQUE ET BAISSE DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE
- MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE
- ÉVÉNEMENTS ARTÉRIELS THROMBO-EMBOLIQUES
- ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT
- HÉMORRAGIE

CONDUITES À TENIR

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	1 (Pré-hypertension)	Pression artérielle comprise entre 120/80 et 139/89 mmHg.	
	2	Pression artérielle comprise entre 140/90 et 159/99 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou ≥ 135/85 mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).	Pour tous les patients : - réduire la consommation sodée ; - rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). Instauration d'un traitement médicamenteux : - antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA 2) en première intention particulièrement en cas de protéinurie ou Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ; - en raison d'un métabolisme lié au CYP3A4, l'utilisation du diltiazem et du vérapamil doit être évitée ; - si instauration de diurétiques hypokaliémiants : surveillance plus rapprochée de la kaliémie. Si traitement discontinu (sunitinib) : - éventuelle réduction du traitement antihypertenseur lors de la phase de pause thérapeutique ; - maintien du contrôle de la pression artérielle. Si patient à haut risque cardiovasculaire ou en cas d'hypertension résistante au traitement : - consultation de cardiologie. Si pression artérielle incontrôlable médicalement : - évaluation de la balance bénéfice/risque **et envisager arrêt définitif du traitement par ITK anti-VEGFR**.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	3	Pression artérielle > à 160/100 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou ≥ 135/85 mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).	Si patient à haut risque cardiovasculaire ou en cas d'hypertension résistante au traitement : - consultation de cardiologie. Pour tous les patients : - réduire la consommation sodée ; - rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). Instauration d'un traitement médicamenteux : - antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II en première intention particulièrement en cas de protéinurie ou inhibiteur de l'enzyme de conversion ; - en raison d'un métabolisme lié au CYP3A4, l'utilisation du diltiazem et du vérapamil doit être évitée ; - si instauration de diurétiques hypokaliémiants : surveillance plus rapprochée de la kaliémie. Diminution de la posologie des ITK anti-VEGFR malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur bien conduit. Interrompre le traitement en cas de toxicité de grade 3 jusqu'à un retour à une toxicité de grade 1 ou état initial. Si traitement discontinu (sunitinib) : - éventuelle réduction du traitement antihypertenseur lors de la phase de pause thérapeutique ; - maintien du contrôle de la pression artérielle. Si pression artérielle incontrôlable médicalement : - évaluation de la balance bénéfice/risque **et envisager arrêt définitif du traitement par ITK anti-VEGFR**.
	4	Engageant le pronostic vital. Intervention en urgence.	Hospitalisation et avis cardiologique en urgence. Évaluer un arrêt définitif de l'ITK anti-VEGFR.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

>>> La consommation sodée doit être réduite (seuil à adapter au cas par cas).

>>> Rechercher systématiquement une protéinurie (préférentiellement sur un échantillon avec rapport protéinurie/créatininurie (mg/mmol)), à défaut réaliser une protéinurie des 24 h. L'avis d'un néphrologue est préconisé en présence d'une protéinurie significative.

>>> Un traitement médicamenteux doit être instauré dès lors que la pression artérielle est ≥ 140/90 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou ≥ 135/85 mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).

>>> Une consultation de cardiologie doit être prescrite en cas d'hypertension artérielle survenant chez des patients à haut risque cardiovasculaire (*cf.* au-dessus) ou en cas d'hypertension résistante au traitement.

>>> Il est préférable d'utiliser en première intention un IEC ou un ARA2 particulièrement en cas de protéinurie.

>>> En raison d'un métabolisme lié au CYP3A4, l'utilisation du diltiazem et du vérapamil doit être évitée.

>>> En cas d'instauration de diurétiques hypokaliémiants, la kaliémie doit être surveillée de façon plus rapprochée.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

>>> La dose des ITK anti-VEGFR peut être diminuée transitoirement en cas d'hypertension de grade 3 (≥ 160/100 mmHg) malgré l'administration d'un traitement anti-hypertenseur bien conduit. Interrompre le traitement en cas de toxicité de grade 3 jusqu'à un retour à une toxicité de grade 1 ou état initial.

>>> Un arrêt définitif du traitement par ITK anti-VEGFR doit être évalué en fonction du bénéfice/risque si la pression artérielle ne peut être médicalement contrôlée ou si la pression artérielle

.../...

CONDUITES À TENIR

menace le pronostic vital (crise hypertensive, encéphalopathie hypertensive).

>>> En cas de traitement discontinu (sunitinib), il peut être nécessaire de réduire le traitement antihypertenseur pendant la phase de pause thérapeutique. Il est indispensable de maintenir le contrôle de la pression artérielle pendant les pauses thérapeutiques.

>>> En cas de suspicion de SEPR (céphalées, confusions, nausées, convulsions partielles ou généralisées, perturbations visuelles), une imagerie par résonance magnétique doit être réalisée. Le traitement par ITK anti-VEGFR doit être interrompu chez ces patients et la prise en soins du patient doit être revue entre les cancérologues et les spécialistes de l'hypertension artérielle.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

HYPOKALIÉMIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Hypokaliémie	1	Asymptomatique ; < limite inférieure à la normale-3,0 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements…). Supplémentation potassique.
	2	Symptomatique ; < limite inférieure à la normale-3,0 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhées, vomissements…). Supplémentation potassique. Consultation de cardiologie en cas de modification de l'ECG. Interrompre le traitement si QTc ≥ 501 ms ou augmentation > 60 ms : maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L. Réintroduction du traitement uniquement si retour à un grade ≤ 1 ou état initial.
	3	Grade 3 < 3,0-2,5 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhées, vomissements…). Supplémentation potassique. Si modifications de l'ECG : - prévoir une consultation de cardiologie ; - hospitalisation si nécessaire. Adaptation du traitement : - interrompre le traitement transitoirement ; - réintroduire le traitement uniquement si symptômes ≤ grade 1 ou retour à l'état initial.

…/…

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Hypokaliémie	4	< 2,5 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhées, vomissements…). Supplémentation potassique. Hypokaliémie sévère ou modifications de l'ECG : - prévoir une consultation de cardiologie ; - hospitalisation si nécessaire. Évaluer arrêt du traitement par ITK anti-VEGFR.

TRAITEMENT DE L'HYPOKALIÉMIE

>>> Les facteurs favorisants doivent être corrigés (diarrhées, vomissements…).

>>> Une supplémentation potassique doit être prescrite.

>>> Une consultation de cardiologie voire une hospitalisation peut s'avérer nécessaire en cas d'hypokaliémie sévère ou en cas de modifications de l'ECG.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DE TRAITEMENT

>>> Interrompre le traitement si QTc > 501 ms ou augmentation > 60 ms : maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L. Réintroduction du traitement uniquement si retour à un grade ≤ 1 ou état initial.

Le traitement doit être interrompu transitoirement en cas d'hypokaliémie de grade 3 (< 3,0-2,5 mmol/L) et ne doit pas être réintroduit tant que les symptômes de toxicité n'ont pas régressé au grade 1 ou à l'état initial. Évaluer un arrêt du traitement en cas de toxicité de grade 4.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET BAISSE DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Insuffisance cardiaque **Baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche**			Consulter un cardiologue et rapidement si : - symptômes compatibles avec une insuffisance cardiaque ; - modification de l'ECG ; - dysfonction du ventricule gauche. ➥ Examens à pratiquer et traitement à instaurer choisi en étroite collaboration entre le cardiologue et le cancérologue. Altération asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) à l'échographie cardiaque : - à confirmer par une seconde échographie après un délai de 2 semaines. Si l'altération de la FEVG est confirmée : - instauration d'un traitement de l'insuffisance cardiaque : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ou inhibiteur de l'enzyme de conversion) et betabloquant ; - La poursuite ou l'interruption du traitement par ITK anti-VEGFR est fonction du niveau d'altération de la FEVG et du rapport bénéfice-risque (évalué en concertation entre le cardiologue et le cancérologue) : • si la FEVG reste > 40 % : poursuite du traitement et réévaluation cardiologique à 1 mois recommandée. • Si la FEVG est ou devient ≤ 40 % : discuter de l'interruption du traitement jusqu'à rétablissement d'une FEVG > 40 %.

.../...

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Insuffisance cardiaque **Baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche**			En cas d'altération symptomatique de la FEVG à l'échographie cardiaque : - **interrompre le traitement par ITK anti-VEGFR** ; - instauration d'un traitement de l'insuffisance cardiaque ; - possibilité de reprise du traitement par ITK anti-VEGFR après concertation entre le cardiologue et le cancérologue si : • la FEVG > 40 % ; • le patient est stabilisé ; • après évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement. En cas d'insuffisance cardiaque avec FEVG > 50 % : - instauration d'un traitement à visée cardiovasculaire par le cardiologue ; - interruption temporaire du traitement par ITK anti-VEGFR à discuter au cas par cas avec le cancérologue.

Une consultation de cardiologie doit être prescrite.
Les patients développant des symptômes compatibles avec une insuffisance cardiaque ou une modification de l'ECG ou une dysfonction du ventricule gauche (VG) asymptomatique doivent être dirigés rapidement vers un cardiologue qui décidera des examens à pratiquer et du traitement à instaurer en étroite collaboration avec le cancérologue.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE LA BAISSE DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE – INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT PAR ITK ANTI-VEGFR

>>> En cas d'altération asymptomatique de la FEVG à l'échographie cardiaque, celle-ci doit être confirmée par une seconde échographie après un délai de 2 semaines. Si l'altération de la FEVG est confirmée, un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant au moins un IEC ou ARA2 et un bêtabloquant). La poursuite ou l'interruption de l'ITK anti-VEGFR dépend du niveau d'altération de la FEVG et du rapport bénéfice-risque évalué par une concertation entre le cardiologue et le cancérologue :

- si la FEVG reste > 40 %, le traitement par ITK anti-VEGFR peut être poursuivi, et une réévaluation cardiologique à 1 mois est recommandée ;
- si la FEVG est ou devient ≤ 40 %, l'interruption de l'ITK anti-VEGFR doit être discutée jusqu'à rétablissement d'une FEVG > 40 % de façon concertée entre le cancérologue référent et le cardiologue en fonction du rapport bénéfice-risque.

>>> En cas d'altération symptomatique (symptômes ou signes d'insuffisance cardiaque) de la FEVG à l'échographie cardiaque, le traitement par ITK anti-VEGFR doit être interrompu et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant au moins un IEC ou ARA2 et un bêtabloquant). Le traitement par ITK anti-VEGFR pourra être repris après concertation entre le cardiologue et le cancérologue si la FEVG > 40 %, le patient stabilisé et après évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement.

>>> En cas d'insuffisance cardiaque avec FEVG > 50 %, un traitement à visée cardiovasculaire doit être mis en route par le cardiologue et une interruption temporaire de l'ITK anti-VEGFR doit être discutée au cas par cas avec le cancérologue.

CONDUITES À TENIR

MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Maladie thrombo-embolique veineuse			Traitements à instaurer : - contention veineuse - traitement anticoagulant - les 6 premiers mois : • héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ; - après les 6 premiers mois (*) : • HBPM ou ; • Anti-vitamine K. (*) Poursuite du traitement à discuter au cas par cas entre le cancérologue et le cardiologue en fonction du rapport bénéfice-risque notamment vis-à-vis du risque hémorragique. Grade 3 : - l'ITK anti-VEGFR doit être interrompu transitoirement. ; - réintroduction en cas de stabilité cardiovasculaire sous traitement anticoagulant. En cas de toxicité de grade 4, évaluer un arrêt de traitement.

.../...

CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

>>> La contention veineuse et le traitement anticoagulant doivent être prescrits selon les recommandations habituelles.

>>> Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sera privilégié pendant au moins les 6 premiers mois. Au-delà de cette période il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant avec une modalité (HBPM ou anti-vitamine K) qui doit être discutée au cas par cas entre le cancérologue et le cardiologue en fonction du rapport bénéfice-risque notamment vis-à-vis du risque hémorragique.

>>> Les données de la littérature sont encore insuffisantes pour indiquer la prescription d'un anticoagulant oral direct.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DE TRAITEMENT

>>> Les ITK anti-VEGFR doivent être interrompus transitoirement en cas de maladie thrombo-embolique veineuse de grade 3 (embolie pulmonaire ou thrombus cardiaque) et pourront être réintroduits en cas de stabilité cardiovasculaire sous traitement anticoagulant. En cas de toxicité de grade 4, évaluer un arrêt du traitement.

CONDUITES À TENIR

ÉVÉNEMENTS ARTÉRIELS THROMBO-EMBOLIQUES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Évènements artériels thrombo-emboliques			Traitement selon les recommandations internationales en tenant compte cependant du risque hémorragique accru chez les patients traités par ITK anti-VEGFR. Les ITK anti-VEGFR doivent être interrompus transitoirement pendant la phase aiguë de l'événement ischémique. La reprise du traitement doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire entre cancérologues et cardiologues prenant en compte le rapport bénéfice/risque du traitement.

TRAITEMENT DES ÉVÈNEMENTS ARTÉRIELS THROMBO-EMBOLIQUES

Le traitement de chaque événement se fera selon les recommandations internationales en tenant compte cependant du risque hémorragique accru chez les patients traités par ITK anti-VEGFR.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DE TRAITEMENT

>>> Les ITK anti-VEGFR doivent être interrompus transitoirement pendant la phase aiguë de l'événement ischémique. La reprise du traitement doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire entre cancérologues et cardiologues prenant en compte le rapport bénéfice/risque du traitement.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Allongement de l'intervalle QT	1	QTc moyen compris entre 450-480 ms.	–
	2	QTc moyen compris entre 481-500 ms.	Les autres facteurs responsables d'allongement du QT doivent être traités ou pris en compte : - hypokaliémie ; - hypocalcémie ; - hypomagnésémie ; - traitements associés.
	≥ 3	QTc moyen ≥ 501 ms ou augmentation > 60 ms.	Les autres facteurs responsables d'allongement du QT doivent être traités ou pris en compte : - hypokaliémie ; - hypocalcémie ; - hypomagnésémie ; - traitements associés. Suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 1 ou à la valeur de base. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire. En cas de toxicité de grade 4, évaluer un arrêt du traitement.

.../...

CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE L'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

>>> Les autres facteurs responsables d'allongement du QT doivent être traités ou pris en compte (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, traitements associés…).

INTERRUPTION OU ADAPTATION DE TRAITEMENT

>>> En cas de toxicité de grade 3 (QTc ≥ 501 ms sur au moins deux ECG différents), suspendre le traitement jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade 1 ou à l'état initial, puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire. En cas de toxicité de grade 4, évaluer un arrêt de traitement par ITK anti-VEGFR.

CONDUITES À TENIR

HÉMORRAGIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon CTCAE 2017	Conduite à tenir
Hémorragie	Mineure	Chute > 3 g Hb ou 10 % Hématocrite.	Éduquer les patients au traitement de saignements mineurs. Éviter toute activité physique augmentant les risques de saignement. Possibilité d'arrêter de façon temporaire ou décaler la prise d'ITK anti-VEGFR. Si traitement anticoagulant associé : pas d'argument pour recommander son arrêt (vérifier sa posologie).
	Majeure	Intracérébrale, chute > 5 g Hb ou 15 % Hématocrite.	Interrompre le traitement par ITK anti-VEGFR. Si traitement anticoagulant déjà associé : son arrêt doit être discuté avec le cardiologue.

Un examen clinique complet, une numération de la formule sanguine (NFS) et un bilan de coagulation sont nécessaires.
Dissocier les hémorragies sous anticoagulants et les autres. Pour les patients sous anticoagulants, le niveau d'anti-coagulation doit être vérifié.

.../...

CONDUITES À TENIR

La classification qui suit est celle de TIMI.

>>> Hémorragie mineure (chute > 3 g Hb ou 10 % Hématocrite) :

- éduquer les patients au traitement de saignements mineurs ;
- toute activité physique susceptible d'augmenter les risques de saignement doit être proscrite ;
- il est éventuellement possible d'arrêter de façon temporaire ou de décaler la prise du traitement ;
- en cas de traitement anticoagulant déjà associé, il n'y a pas d'argument pour recommander son arrêt si l'hémorragie est mineure.

>>> Hémorragie majeure (intracérébrale, chute > 5 g Hb ou 15 % Hématocrite) :

- interrompre le traitement par ITK anti-VEGFR ;
- en cas de traitement anticoagulant déjà associé, son arrêt doit être discuté avec le cardiologue.

5 TOXICITÉS CUTANÉES ET DES PHANÈRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les effets indésirables suivants ont été rencontrés :

- **syndrome mains-pieds**, très fréquent pour toutes les molécules. Ce syndrome main pied est différent de celui induit par les chimiothérapies. Il s'agit de lésions hyperkératosiques et fissuraires sur les zones d'appui et de frottement avec parfois une inflammation pouvant entraîner un décollement bulleux ;
- **sécheresse cutanée**, très fréquente avec sorafenib, axitinib, cabozantinib, sunitinib, fréquente pour le pazopanib ;
- **prurit**, très fréquent pour le sorafenib, fréquent avec l'axitinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib ;
- **érythème**, très fréquent pour le sorafenib, fréquent avec l'axitinib, sunitinib, pazopanib ;
- **rash**, très fréquent sous sorafenib, axinitib, cabozantinib (éruption cutanée), sunitinib, pazopanib ;
- **hyperkératose** sous sorafenib ;
- **kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané**, fréquent sous sorafenib ;
- **modification de la couleur des cheveux**, très fréquente pour le cabozantinib, sunitinib, pazopanib ; (en clinique on observe une modification possible de la texture des cheveux qui peuvent devenir frisés, crépus) ;
- **altérations/affections des ongles**, fréquentes sous sunitinib, peu fréquentes sous pazopanib ;
- **alopécie** très fréquente sous sorafenib, cabozantinib, pazopanib, fréquente avec l'axitinib, le sunitinib ;
- **décoloration de la peau** très fréquente sous sunitinib, fréquent sous pazopanib ;
- **hyperhidrose** fréquente sous pazopanib ;
- **réaction de photosensibilité**, peu fréquente sous pazopanib ;
- **syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell, vascularite leucocytoclasique**, rare sous sorafenib ;
- **syndrome de Stevens-Johnson**, rare sous sunitinib ;

- **nécrolyse épidermique toxique**, rare sous sunitinib ;
- **pyoderma gangrenosum**, rare sous sunitinib ;
- **réactivation de la dermite radio-induite**, rare sous sorafenib.

Sous sunitinib, les rashs observés correspondaient à une dermatite psoriasiforme, un rash avec exfoliation, une éruption érythémateuse, une éruption folliculaire, un rash généralisé, une éruption maculeuse, maculopapuleuse, ou papuleuse, un rash prurigineux.
De plus, des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés, notamment des cas d'érythème polymorphe, des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, dont certains ont été d'issue fatale.

Sous pazopanib, des éruptions cutanées de type rash érythémateux, maculaire, prurigineux, vésiculaire, papulaire, voire rash généralisé ont été peu fréquemment observés.

Sous cabozantinib, les rashs correspondent à des éruptions cutanées maculopapuleuses ou non.

Sous pazopanib des rashs cutanés, érythémateux, maculaire, prurigineux, vésiculaire ou papulaire ont été observés.

Des inflammations des organes génitaux (éruptions érythémato-squameuses psoriasiformes ou lichenoïdes) sont décrites en clinique ***sous sorafenib et sunitinib***.

Une coloration jaune de la peau, décoloration de la peau et troubles de la pigmentation peuvent s'observer en clinique ***sous sunitinib***.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Il est capital de prévenir le patient du risque de survenue d'effets indésirables cutanés et de l'informer des mesures préventives.

- SYNDROME MAINS-PIEDS

Prévention cutanée

- Soins d'hygiène avec un savon doux ou un pain dermatologique.
- Éviter les traumatismes et les frottements en portant des chaussures souples et confortables, avec des semelles absorbant les chocs et des gants spécifiques.
- Éviter les topiques et les travaux irritants pour les mains.
- Traitement préventif des zones d'hyperkératose par des émollients et kératolytiques (vaseline salicylée, crème à base d'urée).
- Adresser les patients ayant des lésions kératosiques plantaires en consultation auprès d'un podologue pour confection de semelles orthopédiques (décharge des points d'appui).

- PRURIT

Maintenir une peau bien hydratée (crème émolliente), utiliser un savon surgras.

- ÉRUPTIONS INFLAMMATOIRES

Prévention cutanée

- Utiliser quotidiennement des crèmes émollientes pour minimiser les irritations cutanées.
- Éviter les coups de soleil en utilisant une protection vestimentaire (vêtements longs, chapeau, lunettes) et des crèmes solaires indice 50+ toutes les 2 heures si exposition solaire.
- Éviter les topiques irritants et les frottements vestimentaires.

- KÉRATO-ACANTHOME / CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉ

Les patients devront rapporter à leur médecin l'apparition de toute nouvelle lésion cutanée et devront faire l'objet d'une évaluation dermatologique régulière.
Les patients devront se protéger du soleil (écran solaire 50+, protection vestimentaire, lunettes et chapeau).

- DÉCOLORATION DE LA PEAU, COLORATION JAUNE DE LA PEAU, TROUBLES DE LA PIGMENTATION

Les patients doivent être prévenus qu'une coloration jaune de la peau peut se produire sous sunitinib.

- ALOPÉCIE

Prévenir les patients que cet effet indésirable peut survenir en particulier avec sorafenib.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Un appel téléphonique, par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue.
Un examen clinique de la peau devra être réalisé tous les mois avec le sorafenib.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

- SYNDROME MAINS-PIEDS
- ÉRUPTIONS INFLAMMATOIRES
- KÉRATO-ACANTHOME / CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉ
- DÉCOLORATION DE LA PEAU – COLORATION JAUNE DE LA PEAU, TROUBLES DE LA PIGMENTATION
- ALOPÉCIE
- RÉACTIVATION DE LA DERMITE RADIO-INDUITE

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

SYNDROME MAINS-PIEDS

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Syndrome main-pied	1	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur.	Mesures préventives. Maintenir la dose de traitement. Traitement local : - crèmes émollientes ; - traitements kératolytiques : • chimiques (urée, vaseline salicylée) ; • mécaniques (ponçage doux puis émollient) ; - dermocorticoïdes possibles ; - semelles orthopédiques absorbant les chocs et diminuant les frottements (consultation chez un podologue).

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Syndrome main-pied	2	Modifications cutanées avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Mesures préventives et symptomatiques. Traitement local : - crèmes émollientes ; - traitements kératolytiques : • chimiques (urée, vaseline salicylée) ou • mécaniques (ponçage doux puis émollient) ; - dermocorticoïdes possibles (activité très forte si lésion très inflammatoire) ; - pansement gras type interface ou hydrocolloïde (en cas de décollement bulleux) ; - antalgiques (pas d'AINS car les patients sont souvent en insuffisance rénale). Toxicité acceptable : - aucune adaptation posologique. Si effet jugé intolérable : - diminution transitoire au palier inférieur. Réévaluation après 2 semaines de traitement : - si passage en grade 1 ou 0 pendant au moins 7 jours : poursuite mesures préventives et remonter dose du traitement par ITK anti-VEGFR en cas de diminution éventuelle. En cas de non amélioration des symptômes après 4 semaines : - appliquer les mesures de modification de doses du grade 3. Si plus de 3 récidives grade 2 : - envisager de rester au palier de dose inférieur d'ITK anti-VEGFR en fonction de la tolérance des patients.

.../...

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Syndrome main-pied	3	Modifications cutanées sévères avec douleur, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mesures symptomatiques. Suivi hebdomadaire : - interrompre le traitement pendant 1 à 4 semaines jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1. Grade de nouveau ≤ 1 : - reprendre au palier de dose inférieur pendant 2 à 4 semaines ; - repasser à pleine dose si le grade est toujours 0 ou 1 (depuis un minimum de 7 jours). **Si le patient reste en grade 2, arrêter le traitement.** **À partir du 3e épisode de grade 3, le traitement doit être arrêté.**

TRAITEMENT, SUIVI DU PATIENT ET ADAPTATION POSOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR ITK ANTI-VEGFR

>>> Grade 1 (*modifications minimes de la peau sans douleur*) :

- poursuivre les mesures préventives ;
- maintenir la dose de traitement ;
- utiliser des crèmes émollientes et des traitements kératolytiques, si besoin chimiques (urée, vaseline salicylée) ou mécaniques (ponçage doux puis émollient) ;
- les dermocorticoïdes peuvent également soulager les symptômes ;
- consulter un podologue et utiliser des semelles absorbant les chocs et diminuant les frottements (mousse, silicone...).

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

>>> Grade 2 (*modifications de la peau avec douleur et limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne*) :
- mêmes mesures préventives et symptomatiques que pour le grade 1 ;
- en cas de lésions très inflammatoires, utiliser des dermocorticoïdes d'activité très forte sous couvert d'une bonne hygiène ;
- en cas de décollement bulleux, utiliser un pansement gras type interface ou hydrocolloïde ;
- les antalgiques peuvent être utilisés en cas de douleur ;
- maintenir la dose du traitement ou diminuer au palier inférieur transitoirement si effet jugé intolérable par le patient ;
- réévaluer après 2 semaines de traitement :
  - si le grade repasse en 1 ou 0, continuer les mesures préventives et remonter au palier supérieur si la dose avait été diminuée. Le grade 0-1 doit être maintenu pendant au moins 7 jours avant d'augmenter la posologie ;
  - si le syndrome mains-pieds ne repasse pas en grade 1 ou 0 après 4 semaines de traitement : appliquer les mesures de modification de doses du grade 3 ;
- à partir du 3e épisode de grade 2, envisager de rester au palier de dose inférieur en fonction de la tolérance des patients.

>>> Grade 3 (*modifications cutanées sévères avec douleur et limitation des activités élémentaires de la vie quotidienne*) :
- mêmes mesures préventives et symptomatiques que pour le grade 1 ;
- suivre le patient toutes les semaines ;
- interrompre le traitement pendant 1 à 4 semaines ;
- si la toxicité est revenue à un grade 0 ou 1 :
  - reprendre au palier de dose inférieur pendant 2 à 4 semaines, puis repasser à pleine dose si le grade est toujours 0 ou 1 (depuis un minimum de 7 jours) ;
  - si le patient reste en grade 2, arrêter le traitement ;
- à partir du 3e épisode de grade 3, le traitement doit être arrêté.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

ÉRUPTIONS INFLAMMATOIRES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Exanthème maculo papuleux	1	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle.	Traitement local : - crèmes émollientes ; - dermocorticoïde d'activité modérée. En cas d'éruption à type dermatite séborrhéique : - antifongique local. Pour le cuir chevelu : - shampoings à base de corticoïdes. En cas de rash type dermatite séborrhéique : antifongiques locaux. Maintenir le traitement aux mêmes doses.
	2	Macules/papules couvrant 10-30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Traitement local : - crèmes émollientes, dermocorticoïdes d'activité modérée à forte. Toxicité acceptable : - aucune adaptation posologique. Si effet jugé intolérable : - diminution de la dose au palier inférieur ; - réévaluation à 2 semaines. ➥ Dès que le patient repasse en grade ≤ 1, discuter de la reprise du traitement au palier inférieur.

.../...

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Exanthème maculo papuleux	3	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Consultation dermatologique. Bilan hépatique, rénal, NFS (recherche de signe de DRESS). Crèmes émollientes. Dermocorticoïdes d'activité forte. Si nécessaire : - corticoïdes oraux pendant 7 à 14 jours ; - réévaluer après 2 semaines de traitement. Éliminer des signes de gravité : - de type décollement cutané, - atteinte muqueuse ou - signes de DRESS. Interrompre le traitement. Réévaluer après 2 semaines de traitement. Dès que le patient repasse en grade 0 ou 1, discuter de la reprise du traitement au palier inférieur de dose.
Atteinte génitale			Éliminer une infection mycosique ou herpétique. Si pas d'infection fongique : - dermocorticoïdes ; - soins cicatrisants type cuivre-zinc. Si mauvaise tolérance : diminuer ou interrompre le traitement.

.../...

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption maculo-papuleuse sévère			Rechercher les signes de gravité faisant craindre une évolution vers un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS : - décollement bulleux ; - atteinte importante des muqueuses ; - signes généraux cliniques (fièvre) ; - signes biologiques (hyperéosinophilie, hépatite, insuffisance rénale). Si signes de gravité : - interrompre le traitement ; - reprise du traitement après avis dermatologique spécialisé ; - si diagnostic établi : ne pas réintroduire le traitement.
Prurit	1	Léger ou localisé	Maintenir la même dose de traitement. Utiliser des crèmes émollientes.
	2	Intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage (ex : œdème, papules, excoriations, lichénification, croûtes), interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Maintenir la même dose de traitement. Utiliser des crèmes émollientes. Antihistaminiques per os.
	3	Intense ou étendu, constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil.	Utiliser des crèmes émollientes. Antihistaminiques per os. Discuter une diminution de dose après 2 semaines en cas d'inefficacité.
Sécheresse de la peau			Toilette avec pain nettoyant sans savon ou surgras. Appliquer des crèmes ou baumes émollients.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

EXANTHÈMES MACULO-PAPULEUX

TRAITEMENT DES EXANTHÈMES MACULO-PAPULEUX

>>> Grade 1 (*macules/papules recouvrant < 10 % de la surface cutanée*) :
- crèmes émollientes, dermocorticoïde d'activité modérée ;
- en cas d'éruption à type dermatite séborrhéique, utiliser un antifongique local ;
- pour le cuir chevelu : shampoings à base de corticoïdes ;
- en cas de rash type dermatite séborrhéique : antifongiques locaux.

>>> Grade 2 (*macules/papules recouvrant 10-30 % de la surface cutanée avec ou sans symptômes ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne*) :
- crèmes émollientes, dermocorticoïdes d'activité modérée à forte.

>>> Grade 3 (*macules/papules recouvrant > 30 % de la surface cutanée limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne*) :
- consultation dermatologique ;
- bilan hépatique et rénal, NFS (recherche de signe de DRESS) ;
- crèmes émollientes, dermocorticoïdes d'activité forte ;
- envisager si nécessaire des corticoïdes oraux pendant 7 à 14 jours et réévaluer après 2 semaines de traitement.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT PAR ITK ANTI-VEGFR

>>> Grade 1 :
- maintenir le traitement aux mêmes doses.

>>> Grade 2 :
- maintenir le traitement aux mêmes doses, ou diminuer au palier inférieur transitoirement si effet jugé intolérable par le patient, et réévaluation à 2 semaines. Dès que la toxicité est revenue en grade ≤ 1, discuter de la reprise du traitement au palier inférieur.

>>> Grade 3 :
- éliminer des signes de gravité de type décollement cutané, atteinte muqueuse ou signes de DRESS ;
- interrompre le traitement ;

…/…

CONDUITES À TENIR

- réévaluer après 2 semaines de traitement ;
- dès que le patient repasse en grade 0 ou 1, discuter de la reprise du traitement au palier inférieur de dose.

ATTEINTE GÉNITALE

Éliminer une infection mycosique ou herpétique.
En l'absence d'infection fongique, un traitement par dermocorticoïdes et des soins cicatrisants (de type cuivre-zinc) sont utilisés.
En cas de mauvaise tolérance, diminuer ou interrompre le traitement.

ÉRUPTION MACULO-PAPULEUSE SÉVÈRE

Rechercher des signes de gravité faisant craindre une évolution vers un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou une nécrolyse épidermique toxique (NET) ou un érythème polymorphe (EP) ou un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) :

- décollement bulleux,
- atteinte importante des muqueuses,
- signes généraux cliniques (fièvre) et/ou biologiques (hyperéosinophilie, hépatite, insuffisance rénale).

Interrompre immédiatement le traitement et ne le reprendre qu'après avis dermatologique spécialisé.
Si le diagnostic de SSJ, de NET ou de DRESS est confirmé, le traitement ne doit pas être réintroduit.

PRURIT

>>> Grade 1 (*modéré ou localisé*) :

- maintenir la même dose de traitement, utiliser des crèmes émollientes.

>>> Grade 2 (*majeur ou étendu ; intermittent ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne*) :

- maintenir la même dose de traitement, crèmes émollientes, antihistaminiques per os.

>>> Grade 3 (*majeur ou étendu ; continu*) :

- crèmes émollientes, antihistaminiques per os ;
- discuter une diminution de dose après 2 semaines en cas d'inefficacité.

SÉCHERESSE DE LA PEAU

Toilette avec pain ou nettoyant sans savon ou surgras.
Appliquer crèmes ou baumes émollients.

CONDUITES À TENIR

KÉRATO-ACANTHOME / CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉ

Exérèse complète de la lésion.
Puis poursuite de la thérapie ciblée à la même dose.
L'utilisation de photoprotection est recommandée.

DÉCOLORATION DE LA PEAU – COLORATION JAUNE DE LA PEAU, TROUBLES DE LA PIGMENTATION

Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement et sont le plus souvent réversibles lors de l'arrêt du traitement.

ALOPÉCIE

Le port d'une perruque peut être proposé aux patients.

RÉACTIVATION DE LA DERMITE RADIO-INDUITE

Crèmes émollientes, ou cicatrisantes, dermocorticoïdes.

6 TOXICITÉS DIGESTIVES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des effets indésirables digestifs, notamment des **diarrhées** (en particulier avec axitinib) et **constipation**, sont fréquemment à très fréquemment associés à la prise d'ITK ciblant VEGFR.
Les effets indésirables suivants peuvent également survenir fréquemment voire très fréquemment avec les ITK anti-VEGFR :

- **nausées/vomissements ;**
- **stomatites ;**
- **douleurs abdominales hautes et basses ;**
- **troubles du goût ;**
- **troubles psychiatriques** (trouble du sommeil, dépression).

Enfin, les effets indésirables suivants peuvent s'observer chez les patients recevant un ITK ciblant VEGFR, la fréquence et la sévérité de ces effets indésirables varient selon les molécules :

- épisodes de **reflux gastro-œsophagien ;**
- **hémorroïdes ;**
- **perforations gastro-intestinales ;**
- **pancréatites ;**
- **fistules.**

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la nécessité de demander un avis médical dès qu'ils développent une diarrhée sévère ou persistante (grades 2-3), des nausées, des vomissements ou une anorexie qui pourraient indirectement entraîner une déshydratation.

- DIARRHÉES

Assurer une bonne hydratation et adapter l'alimentation.

- STOMATITE – MUCITE

Conseils hygiéno-diététiques – mesures préventives

- Éviter les produits épicés, chauds, acides et alcoolisés.
- Soins buccaux journaliers.
- Utiliser une brosse à dents souple et un dentifrice non mentholé (dentifrice pédiatrique, dentifrice sans principe actif agressif).
- Bains de bouche avec des solutions salines et à base de bicarbonate de sodium. Éviter les bains de bouches contenant de l'alcool.
- Hygiène des prothèses après chaque repas (dans une solution antiseptique).

- NAUSÉES / VOMISSEMENTS

Conseils hygiéno-diététiques – mesures préventives

- Assurer une bonne hydratation.
- Favoriser une alimentation froide et en petite quantité lorsque le patient le souhaite.
- Consulter pour mise en route d'un traitement antiémétique.

- TROUBLES DU GOÛT

Prévenir le patient que cet effet indésirable peut arriver.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- DIARRHÉES

Interroger le patient systématiquement afin de repérer cette toxicité.

Recommander aux patients :

- d'évaluer la fréquence et la consistance de leurs selles ;
- de demander immédiatement un avis médical s'ils développent une diarrhée sévère (grade 2 soit 4-6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles) ;
- de surveiller leur poids et leur température.

En cas de sang, de glaires dans les selles et de fièvre, le patient devra consulter en urgence.
Enfin, une surveillance rapprochée des patients de plus de 75 ans est préconisée.

- TROUBLES DU GOÛT

Surveiller le poids du patient.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

- DIARRHÉES
- DYSPEPSIE – REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN
- STOMATITE-MUCITE
- TROUBLES DU GOÛT
- NAUSÉES/VOMISSEMENTS
- DOULEUR ABDOMINALE

CONDUITES À TENIR

DIARRHÉES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Diarrhées	1	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial. Légère augmentation des volumes de stomie par rapport au volume habituel.	Éliminer : - une diarrhée d'autre cause (infectieuse) ; - une fausse diarrhée de constipation éventuellement d'origine iatrogène. Pratiquer une numération de la formule sanguine et un bilan des électrolytes. Conseils hygiéno-diététiques associés (hydratation et alimentation adaptée). Traitement médicamenteux si absence d'amélioration spontanée : - pansement digestif ; - ralentisseur du transit intestinal à chaque selle diarrhéique ; - anti sécrétoires intestinaux (à interrompre si pas d'efficacité). ➥ Changer de traitement si pas d'amélioration. - Si douleurs abdominales : traitement antispasmodique. Si échec du traitement symptomatique : adapter la posologie du traitement ITK anti-VEGFR en fonction de la tolérance individuelle du patient.
	2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Même conduite à tenir que pour le grade 1.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Diarrhées	3	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial, incontinence, hospitalisation requise, augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Éliminer : - une diarrhée d'autre cause (infectieuse) ; - une fausse diarrhée de constipation éventuellement d'origine iatrogène. Pratiquer une numération de la formule sanguine et un bilan des électrolytes : - hydratation par voie parentérale si nécessaire ; - évaluer le retentissement de la déshydratation sur les paramètres biochimiques. <u>Adaptation posologique</u> : Si traitement anti-diarrhéique inefficace : - arrêt de l'anti-VEGFR jusqu'à normalisation du transit ; - reprise du traitement anti-VEGFR à une dose réduite ; - possibilité de réintroduire le traitement à pleine dose après récupération totale. Si une réduction de plus de deux paliers est nécessaire : - **arrêt de l'anti-VEGFR définitif**. En cas de fièvre associée à la diarrhée : - **arrêter l'ITK anti-VEGFR** ; - introduire un traitement adapté.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence.	Même conduite à tenir que pour le grade 3. Hospitalisation pour réhydratation à considérer.

.../...

CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

>>> Grade 1-2 (*grade 1 : < 4 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles / grade 2 : 4-6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles*) : Traiter les symptômes puis si échec du traitement symptomatique adapter la posologie du traitement ITK anti-VEGFR en fonction de la tolérance individuelle du patient.

>>> Grade 3-4 (*grade 3 : ≥ 7 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles, incontinence, limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne / grade 4 : conséquences touchant le pronostic vital, urgence*) :

- arrêt de l'anti-VEGFR préconisé en cas d'inefficacité du traitement anti-diarrhéique jusqu'à normalisation du transit, puis reprise du traitement anti-VEGFR à une dose réduite. Possibilité de réintroduire le traitement à pleine dose après récupération totale. Si une réduction de plus de deux paliers est nécessaire, l'arrêt de l'anti-VEGFR doit être définitif ;
- en cas de fièvre associée à la diarrhée, arrêter l'ITK anti-VEGFR et introduire un traitement adapté.

TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE

>>> Éliminer une diarrhée d'autre cause (par exemple infectieuse) ou une fausse diarrhée de constipation éventuellement d'origine iatrogène (opioïdes et psychotropes) ;

>>> Les examens suivants seront pratiqués :

- NFS ;
- bilan des électrolytes. Une déshydratation est susceptible d'entraîner une insuffisance rénale, nécessitant une surveillance du ionogramme sanguin.

>>> Instaurer une réhydratation par voie orale par des solutions à base d'eau, sel et sucre (risque de déshydratation/aggravation insuffisance rénale). Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, ou autres boissons) et privilégier les féculents (riz, pâtes…), les carottes cuites et les bananes.

…/…

CONDUITES À TENIR

>>> Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment.

>>> Mettre en place des mesures hygiéno-diététiques adaptées.

>>> Ajout d'un traitement médicamenteux si symptômes non résolus, à adapter en fonction du grade de toxicité. Si absence d'amélioration, changer de famille thérapeutique.

- Grade 1-2 :
  - pansement digestif (exemple : diosmectite), ou ralentisseur du transit intestinal (exemple : lopéramide) après chaque selle liquide, ou anti sécrétoires intestinaux (exemple : racécadotril) (à interrompre si pas d'efficacité).
- Grade 3-4 :
  - mettre en place une hydratation par voie parentérale si nécessaire ;
  - évaluer le retentissement de la déshydratation sur les paramètres biochimiques.
- En cas de grade 4 :
  - considérer une éventuelle hospitalisation du patient pour hydratation.

Si la diarrhée est associée à des douleurs abdominales : traitement antispasmodique.

CONDUITES À TENIR

DYSPEPSIE – REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Dyspepsie – reflux gastro-œsophagien			Conseils hygiéno-diététiques. Si symptômes gênants : - pansements gastriques ; - inhibiteurs de la pompe à protons possibles (en cas de reflux gastro-œsophagien selon le respect des indications AMM). En cas de reflux gastro-œsophagien sous pazopanib, les inhibiteurs de la pompe à protons sont à éviter en première intention, et privilégier les gels anti-reflux. En cas de symptômes gênants non calmés par les gels anti-reflux, alors l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons est possible pour une courte durée et selon le respect des indications AMM. Le patient devra être informé du risque de diminution d'absorption du pazopanib en raison de l'introduction des inhibiteurs de la pompe à protons.

.../...

CONDUITES À TENIR

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

– MESURES PRÉVENTIVES

>>> Réduire la fraction lipidique de l'alimentation, éviter certains aliments induisant les reflux (menthe poivrée, chocolat, café, alcool et les boissons gazeuses…).

>>> Petits repas, plus fréquents.

>>> Éviter un coucher trop précoce par rapport au dîner.

>>> Surélever la tête du lit.

>>> Remplacer dans la mesure du possible les médicaments ayant un effet délétère sur la pression du sphincter œsophagien inférieur (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés…).

>>> Prendre dans la mesure du possible le traitement ITK anti-VEGFR au cours du repas du soir toujours à la même heure.

>>> Éviter de fumer.

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE LA DYSPEPSIE

– REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

>>> En cas de symptômes gênants.

>>> Pansements gastriques à prendre au minimum 2 h après la prise d'ITK.

>>> Inhibiteurs de la pompe à protons possibles (en cas de reflux gastro-œsophagien selon le respect des indications AMM). En cas de reflux gastro-œsophagien sous pazopanib, les inhibiteurs de la pompe à protons sont à éviter en première intention, et privilégier les gels anti-reflux. En cas de symptômes gênants non calmés par les gels anti reflux, alors l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons est possible pour une courte durée et selon le respect des indications AMM. Le patient devra être informé du risque de diminution d'absorption du pazopanib en raison de l'introduction des inhibiteurs de la pompe à protons.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

STOMATITE-MUCITE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Stomatite-mucite	1	Asymptomatique ou symptômes légers. Ne nécessitant pas de traitement.	Traitement local : - bain de bouche à base de bicarbonate de sodium ; - lidocaïne en gel avant le repas (ne pas avaler) si douleur. Crème riche au niveau de la muqueuse nasale (car risque d'épistaxis associé). En cas d'infection fongique : antifongique par voie orale. Si traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique) : possibilité de prescrire des antalgiques. Conseils hygiéno-diététiques associés.
	2	Douleur modérée. N'interférant pas avec la prise orale. Nécessitant un changement du régime alimentaire.	Traitement local : - bain de bouche à base de bicarbonate de sodium ; - lidocaïne en gel avant le repas (ne pas avaler) si douleur ; - corticoïde buccal avant le repas si douleurs. Crème riche au niveau de la muqueuse nasale (car risque d'épistaxis associé). En cas d'infection fongique : antifongique par voie orale. Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique) : prescription d'antalgiques. Conseils hygiéno-diététiques associés.

.../...

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Stomatite-mucite	3	Douleur sévère. Interférant avec la prise orale.	Même conduite à tenir que pour le grade 1. Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique) : prescription d'antalgiques. Crème riche au niveau de la muqueuse nasale (car risque d'épistaxis associé). Suspendre ou diminuer les doses de traitement jusqu'au retour à un grade ≤1. En cas d'infection fongique : antifongique par voie orale.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence.	Suspendre ou diminuer les doses de traitement jusqu'au retour à un grade ≤1.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

>>> Grades 3 ou 4 (*grade 3 : douleur sévère ; interférant avec la prise orale / grade 4 : conséquences touchant le pronostic vital*) :

- suspendre ou diminuer les doses de traitement jusqu'à résolution de la symptomatologie aux grades 0-1 (grade 1 : asymptomatique ou symptômes mineurs).

.../...

CONDUITES À TENIR

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – CONDUITE À TENIR

>>> Éviter les aliments qui nécessitent une mastication, préférer les liquides et aliments mixés.

>>> Favoriser une alimentation froide, à température ambiante ou glacée.

>>> Supprimer les aliments épicés, acides, certains légumes et fruits crus (tomates, fraises), frits et/ou salés, irritants (gruyère, noix, alcool).

>>> Utiliser une paille pour boire.

>>> Utiliser un antalgique systémique 30 minutes avant le repas (facilite la prise alimentaire).

>>> Éviter les boissons alcoolisées.

Bains de bouche à base de bicarbonate de sodium pluriquotidiens (5 à 6 par jour : avant et 20 minutes après le repas).

Les substances augmentant le pH gastrique doivent être évitées (diminution de la solubilité et de l'absorption du sorafenib) 2 h avant ou après la prise de l'ITK.

TRAITEMENT DE LA STOMATITE – MUCITE

Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool.

>>> Grade 1 (asymptomatique ou symptômes mineurs) et grade 2 (douleur modérée ; n'interférant pas avec la prise orale) :
- bain de bouche à base de bicarbonate de sodium et si douleurs, corticoïde buccal avant le repas (si grade 2) ;
- lidocaïne en gel à appliquer avant les repas (ne pas avaler).

>>> Grade 3 (douleur sévère, interférant avec la prise) :
- possibilité d'utiliser d'autres traitements topiques.

>>> En raison des risques d'épistaxis associés aux mucites, appliquer une crème riche au niveau de la muqueuse nasale.

>>> En cas d'infection fongique : antifongique par voie orale.

>>> Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique), il est possible de prescrire des antalgiques y compris des antalgiques du palier 2 voire palier 3 si une résistance au palier 2 est constatée.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

MUCITE AVEC DYSPHAGIE ET RETENTISSEMENT NUTRITIONNEL

>>> Surveiller le poids du patient.

>>> Consultation diététique à prévoir rapidement pour adapter les apports caloriques en fonction des paramètres nutritionnels du patient. Une suppléance nutritionnelle par compléments alimentaires hypercaloriques peut être proposée si l'alimentation liquide ou semi-liquide est toujours possible.

CONDUITES À TENIR

TROUBLES DU GOÛT

Traiter la mucite et ses surinfections.

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – CONDUITE À TENIR

>>> Éviter les aliments mixés.
>>> Faire succéder les aliments.
>>> Réchauffer les aliments afin de libérer les saveurs.
>>> Manger tête penchée en avant afin de libérer la voie rétronasale.
>>> Prévenir du risque de surdosage en sel et en sucre (éviter les complications diabétiques et cardiovasculaires).

CONDUITES À TENIR

NAUSÉES/VOMISSEMENTS

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Nausées vomissements			Surveillance plus fréquente du QTc et des taux sériques d'électrolytes. Instauration d'un traitement par antiémétiques (exemple : accélérateurs de la motricité intestinale, phénothiazines).

Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment.

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

– CONDUITE À TENIR

>>> Alimentation en petite quantité souvent fractionnée en 5 à 6 repas.

>>> Hydratation régulière.

TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF DES NAUSÉES – VOMISSEMENTS

Instauration d'un traitement préventif par antiémétiques pour limiter les nausées et vomissements liés au traitement (exemple : accélérateurs de la motricité intestinale, phénothiazines).

CONDUITES À TENIR

DOULEUR ABDOMINALE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Douleur abdominale : perforation gastro-intestinale			Être vigilant à l'apparition de symptômes évocateurs de perforation gastro-intestinale et aux situations potentiellement à risque. Interrompre le traitement. Hospitaliser le patient et avis chirurgical en urgence.
Douleur abdominale : pancréatite			Être vigilant à l'apparition de symptômes évocateurs de pancréatite. **Avis spécialisé en urgence.** Diagnostic de pancréatite : - lipasémie > 3N et douleur abdominales ; - imagerie. Examens à réaliser : - en urgence : échographie ; - pour le suivi : TDM et scanner.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

Rechercher des signes de gravité associés (éliminer une perforation gastro-intestinale ou une pancréatite).

- Perforation gastro-intestinale

Des symptômes de perforation gastro-intestinale doivent être régulièrement recherchés pendant toute la durée du traitement, tels qu'une fièvre, des douleurs abdominales, une constipation, des vomissements.

Être vigilant aux situations « potentiellement à risque » de perforations : prescription systématique d'inhibiteurs de la pompe à protons, diverticulite ou ulcères, carcinose, abcès intra-abdominal, antécédent de radiothérapie externe, coloscopie dans les quatre semaines précédant le traitement, maladie inflammatoire et ulcération muqueuse gastro-intestinale, stent colique, prise d'AINS.

Le traitement doit être interrompu.

Hospitaliser le patient et demander un avis chirurgical **en urgence.**

- Pancréatite

Surveillance de l'apparition de symptômes évocateurs d'une pancréatite aiguë : douleurs abdominales, notamment une douleur de l'hypochondre gauche transfixiante qui s'aggrave progressivement.

Prendre un avis spécialisé **en urgence.**

Le diagnostic positif de pancréatite repose sur une lipasémie > 3N associée à des douleurs abdominales et/ou grâce à l'imagerie.

Une échographie doit être réalisée en urgence pour détecter une éventuelle migration lithiasique le plus tôt possible (1re étiologie de pancréatite aiguë).

Un suivi par TDM et scanner doit être réalisé par la suite pour contrôler la résolution de la pancréatite.

7 ANOMALIES HÉPATO-BILAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une élévation des **enzymes hépatiques** (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)) (et éventuellement de la bilirubine, de la gamma-glutamyltransférase) est fréquemment observée avec les ITK anti-VEGFR, **particulièrement avec pazopanib**. Une insuffisance hépatique et/ou une hépatite peut y être associée.

En outre, les effets indésirables suivants peuvent également être observés chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR, la fréquence et la sévérité de ces effets indésirables varient selon les molécules :

- une **cholécystite** et une **cholangite** ;
- une élévation de la **phosphatase alcaline**.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- ANOMALIES BIOLOGIQUES DU BILAN HÉPATIQUE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Réaliser un bilan hépatique initial et vérifier si l'activité sérique des transaminases est normale et si le taux de bilirubine est normal.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- ANOMALIES BIOLOGIQUES DU BILAN HÉPATIQUE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Surveiller la fonction hépatique (activité sérique des ALAT et ASAT, dosage de la bilirubine totale et conjuguée) 15 jours après l'instauration du traitement puis tous les mois.
Avec pazopanib, une surveillance toutes les 2 semaines pendant 3 mois est conseillée. Par la suite, ces contrôles devront être effectués mensuellement et en fonction de l'état clinique du patient.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

ANOMALIES BIOLOGIQUES DU BILAN HÉPATIQUE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE

La gestion des perturbations du bilan hépatique est fonction du terrain et de la sévérité de l'atteinte hépatique.
Le pazopanib dispose d'un effet particulier sur le foie : l'hépatotoxicité se reproduit si on le réintroduit.

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Élévation ALAT et ASAT	1	> LSN-3,0 x LSN ou > 1.5 – 3 x baseline si valeur initiale anormale.	
	2	ASAT > 3,0-5,0 x LSN ; ou > 3,0-5,0 x baseline si valeur initiale anormale.	Pour pazopanib : - si élévation transaminases comprise entre 3 et 5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) : • poursuite du pazopanib, • contrôle hebdomadaire de la fonction hépatique jusqu'à retour aux valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales. - élévation des transaminases > 3 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 x LSN : arrêt définitif du pazopanib.
	3	> 5,0 – 20,0 x LSN ; ou > 5,0 – 20,0 x baseline si valeur initiale anormale.	Pour pazopanib : - si élévation transaminases comprise entre 5 et 8 fois la limite supérieure à la normale (LSN) : • poursuite du pazopanib, • contrôle hebdomadaire de la fonction hépatique jusqu'au retour aux valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales.

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Élévation ALAT et ASAT	4	20,0 x LSN ; ou > 20,0 x baseline si valeur initiale anormale.	- Si élévation transaminases > 8 LSN : • arrêt du pazopanib jusqu'à retour des transaminases aux valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales, • réintroduction du pazopanib à 400 mg/j et contrôle hebdomadaire pendant 8 semaines, • si élévation transaminases > 3 LSN après réintroduction du pazopanib : arrêt définitif du traitement. - Élévation des transaminases > 3 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 x LSN : arrêt définitif du pazopanib. Pour les autres ITK anti-VEGRF : Si ASAT/ALAT > 5N (grade 3) : faire un bilan étiologique (en priorité sérologie virale) et si poursuite de l'altération, arrêter le traitement.
Insuffisance hépatique			En présence de signes ou symptômes d'insuffisance hépatique, le traitement doit être arrêté et un traitement approprié doit être mis en place sur avis d'un spécialiste (conformément à la pratique médicale standard).

.../...

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

ÉLÉVATION DES ALAT ET ASAT

- Pour pazopanib

Élévation des transaminases comprise entre 3 et 8 fois la limite supérieure à la normale (LSN) : poursuite du traitement par pazopanib avec contrôles hebdomadaires de la fonction hépatique jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales.

Élévation des transaminases > 8 x LSN : arrêt du traitement par pazopanib jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de grade 1 (> LSN-1,5 LSN) ou aux valeurs initiales. Dans le cas où le bénéfice potentiel de la reprise du traitement par pazopanib est estimé supérieur au risque d'hépatotoxicité, le pazopanib peut être réintroduit à une dose réduite de 400 mg par jour, avec instauration de tests hépatiques sériques sur une base hebdomadaire, pendant 8 semaines. Si, après avoir réintroduit le pazopanib, une élévation des transaminases > 3 x LSN est de nouveau constatée, le traitement par pazopanib doit être définitivement arrêté.

Élévation des transaminases > 3 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 x LSN : arrêt définitif du pazopanib. Les patients doivent être surveillés jusqu'au retour à des valeurs de grade 1 ou aux valeurs initiales. Le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) légère peut survenir chez des patients atteints du syndrome de Gilbert. Les patients ne présentant qu'une hyperbilirubinémie indirecte légère, avec un syndrome de Gilbert connu ou suspecté, et chez lesquels une élévation des ALAT > 3 x LSN est observée, doivent être traités conformément aux recommandations établies pour les élévations des ALAT isolées.

- Pour les autres ITK anti-VEGFR

Si ASAT/ALAT > 5N (grade 3) : faire un bilan étiologique (en priorité sérologie virale) et si poursuite de l'altération, arrêter le traitement.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

En présence de signes ou symptômes d'insuffisance hépatique, le traitement doit être arrêté et un traitement approprié doit être mis en place sur avis d'un spécialiste (conformément à la pratique médicale standard).

8 TOXICITÉS RÉNALES ET DES VOIES URINAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une **protéinurie** est fréquemment à très fréquemment observée avec les ITK anti-VEGFR.

Les effets indésirables suivants sont observés avec les ITK anti-VEGR, la fréquence et l'intensité de l'effet varient selon les molécules :

- **insuffisance rénale** ;
- **syndrome néphrotique ;**
- **microangiopathie thrombotique.**

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- ANOMALIES RÉNALES

Hydratation orale adaptée (en fonction des comorbidités des patients) ou hydratation intraveineuse notamment en cas de déshydratation (par exemple : diarrhées) et en cas d'exposition à des médicaments néphrotoxiques (par exemple : au moment des bilans scannographiques avec injection de produit de contraste, antibiothérapies néphrotoxiques).

- MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

Contrôler l'hypertension artérielle.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- ANOMALIES RÉNALES

Surveiller la créatinine et la clairance calculée de façon bimensuelle ainsi que l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie au moins une fois par mois. La surveillance sera rapprochée chez les patients à risque (notamment en cas d'hypertension artérielle de grade 2 ou plus ou protéinurie préexistante).
Contrôler la tension artérielle pour éliminer un syndrome néphrotique, et demander un avis spécialisé pour traiter activement l'hypertension artérielle.

- MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

Dépister les signes biologiques de microangiopathie thrombotique (bilan biologique étiologique : hémoglobinémie, plaquettes, créatininémie associée ou non à la recherche de réticulocytes, haptoglobinémie, recherche de schizocytes) et se référer si besoin au néphrologue.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

- ANOMALIES RÉNALES
- MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

CONDUITES À TENIR

ANOMALIES RÉNALES

INSUFFISANCE RÉNALE

Si une dégradation de la fonction rénale est observée, vérifier les chiffres tensionnels, les volumes de boisson, si des médicaments néphrotoxiques n'ont pas été pris. En cas d'aggravation nette et persistante, demander un avis spécialisé néphrologique.

PROTÉINURIE ET SYNDROME NÉPHROTIQUE

>>> Évaluer quantitativement la protéinurie sur échantillon avec le calcul du rapport protéinurie/créatininurie (à défaut faire une protéinurie sur l'urine des 24 heures).

>>> Devant une protéinurie associée à une hypertension artérielle : avis néphrologique.

>>> Si la protéinurie est entre 1 et 2 g par 24 heures avec une tension artérielle normale, l'ITK anti-VEGFR peut être continué à la même dose.

>>> Chez les patients présentant une protéinurie ≥ 2 g/24 heures, une réduction des doses ou une interruption temporaire de traitement est recommandée.

>>> En cas de protéinurie > 3 g/24 h, le traitement devra être interrompu. La collection d'urine des 24 heures devra alors être répétée. Un avis néphrologique pour le suivi devra être demandé.

>>> Après diminution de la protéinurie sous 2 g/24 heures et après avis néphrologique, le traitement peut être repris à un palier de dose inférieur sous contrôle étroit de la protéinurie.

>>> Avis spécialisé avec biopsie en cas d'atteinte glomérulaire.

>>> Le traitement devra être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique (grade 2 ou 3) jusqu'à régression de la protéinurie à moins de 1 g/24 h.

>>> Après l'arrêt de l'ITK anti-VEGFR, la persistance d'une protéinurie > 2 g/24 h doit conduire à un suivi néphrologique.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

Le diagnostic de microangiopathie thrombotique doit être considéré en cas de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, d'une anémie hémolytique et d'une thrombocytopénie (notamment chez les patients avec des poussées hypertensives ou avec une tension artérielle mal contrôlée). Un avis spécialisé doit alors être demandé.

Chez les patients qui développent une microangiopathie thrombotique, le traitement par ITK doit être interrompu généralement définitivement. Un traitement doit être aussitôt instauré. Cependant, une telle complication se voit en particulier en cas de mauvais contrôle tensionnel. Le traitement pourra être repris prudemment avec un contrôle rigoureux et fréquent des chiffres tensionnels.

9 TOXICITÉS ENDOCRINIENNES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une **hypothyroïdie** est observée de façon fréquente voire très fréquente avec les ITK anti-VEGFR. L'hypothyroïdie survient généralement dans les deux mois suivant l'instauration du traitement.

Une **hyperthyroïdie** est rarement observée avec les ITK anti-VEGFR.

Une **thyroïdite** est rarement observée avec sunitinib.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

La TSH devra être dosée avant le début du traitement puis mensuellement et plus fréquemment en cas d'hyperthyroïdie. Si la TSH est anormale, doser la T4 libre.

CONDUITES À TENIR

DYSFONCTION THYROÏDIENNE

Si la TSH est anormale, doser la T4 libre.
L'apparition d'une hyperthyroïdie justifie un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

L'apparition d'une dysthyroïdie n'impose pas l'arrêt du traitement par ITK. Chez certains patients, une interruption de traitement ou une modification de dose peut néanmoins réduire la fatigue. L'hypothyroïdie n'est pas forcément réversible après l'arrêt des ITK.

TRAITEMENT

- Hyperthyroïdie : avis spécialisé.
- Hypothyroïdie : avis spécialisé en cas d'hypothyroïdie due au traitement.

Avec sunitinib, qui est administré de manière discontinue, on observe des variations fluctuantes de la TSH. Un traitement substitutif sera indiqué lorsque les anomalies de TSH et T4 sont constatées lors d'au moins 2 contrôles successifs à plus d'une semaine d'intervalle.
Chez les patients en hypothyroïdie qui reçoivent un traitement substitutif et dont l'ITK a été arrêté, continuer le suivi et surveiller le risque de surdosage.

10 TOXICITÉS DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les effets indésirables suivants peuvent être observés chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR, la fréquence et l'intensité des effets varient selon les molécules :

- **diminution de l'appétit/anorexie ;**
- **troubles de l'ionogramme sanguin ;**
- **déshydratation.**

Une **hypoglycémie** est fréquemment observée avec sunitinib.

Un **syndrome de lyse tumorale** a rarement été observé avec sunitinib.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- HYPOGLYCÉMIE

La surveillance de la glycémie des patients diabétiques doit être renforcée afin de déterminer si un ajustement de la posologie du traitement antidiabétique est nécessaire pour limiter le risque d'hypoglycémie.
Les patients non diabétiques sont surveillés en cas de symptômes.

- DÉSHYDRATATION

Réalisation d'un ionogramme tous les mois, à adapter selon les facteurs de risque du patient.
Suivi clinique et suivi du poids.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

HYPOGLYCÉMIE

En cas de survenue d'une hypoglycémie sous traitement antidiabétique, le traitement antidiabétique devra être revu.

11 TOXICITÉS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les effets indésirables suivants peuvent être observés chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR, la fréquence et l'intensité des effets varient selon les molécules :

- **dyspnée ;**
- **pneumopathie interstitielle** et **insuffisance respiratoire ;**
- **douleur oro-laryngo-pharyngée (associée à une mucite) ;**
- **douleur thoracique ;**
- **dysphonie (en clinique, en particulier avec axitinib) ;**
- **toux ;**
- **rhinorrhée ;**
- **congestion nasale ;**
- **sécheresse nasale.**

Enfin :

- **un pneumothorax** est peu fréquemment observé avec pazopanib **;**
- **un épanchement pleural** est fréquemment observé avec sunitinib, en particulier pendant la pause de traitement.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- ATTEINTE PULMONAIRE – PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

Surveillance clinique (et radiographie thoracique si signes cliniques) afin de détecter des symptômes pulmonaires pouvant indiquer une atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielle.
Informer les patients des signes cliniques et de la nécessité d'en alerter le médecin.

- PNEUMOTHORAX

Les patients traités par pazopanib doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'un pneumothorax.

- DYSPHONIE

Informer le patient du risque de dysphonie et de la nécessité de surveiller l'apparition d'une modification de la voix.

MÉDICAMENTS CIBLANT VEGFR : AXITINIB, CABOZANTINIB, PAZOPANIB, SORAFENIB, SUNITINIB
Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

- ÉPANCHEMENT PLEURAL
- DYSPNÉE ET TOUX
- DYSPHONIE

CONDUITES À TENIR

ÉPANCHEMENT PLEURAL

En cas d'épanchement pleural sous thérapeutique ciblée, une cause autre que médicamenteuse doit être recherchée (insuffisance cardiaque, embolie, épanchement néoplasique…).

DYSPNÉE ET TOUX

Il s'agit de symptômes d'appel devant faire rechercher leur cause.

DYSPHONIE

Faire le bilan des médicaments pris par le patient car d'autres médicaments peuvent être à l'origine de cet effet indésirable (stéroïdes inhalés, inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Demander un avis spécialisé en ORL afin de dépister une atrophie ou une inflammation cordale pouvant être liée au traitement. En absence d'anomalie au niveau de l'examen ORL, encourager le patient à boire et sucer des pastilles, et à éviter les agents irritants (fumer du tabac notamment).

Dans le but de réaliser un test diagnostic, le traitement en cause devra être interrompu pendant deux jours. Enfin, il n'existe pas de traitement spécifique efficace en cas d'atteinte des cordes vocales. En cas d'aphonie persistante, la diminution de posologie de l'anti-angiogénique doit être proposée.

12 TOXICITÉS INFECTIEUSES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des **infections** peuvent être associées à la prise d'ITK anti-VEGFR.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Suivre la NFS toutes les 2 semaines le premier mois puis une fois par mois (en particulier avec sunitinib qui induit neutropénie et lymphopénie).
En cas de fièvre, le patient doit informer le médecin et éviter de prendre des AINS.

CONDUITE À TENIR

Un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais (antibiotiques, antiviraux, ou antifongiques).

13 TOXICITÉS MUSCULO-SQUELETTIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une **arthralgie** est fréquemment voire très fréquemment observée chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR.

De plus, les effets indésirables suivants peuvent également être observés, la fréquence et l'intensité des effets varient selon les molécules :

- **douleurs des membres** ;
- **douleurs musculo-squelettiques** ;
- **spasmes musculaires** ;
- **myalgies** ;
- **faiblesse musculaire** ;
- **ostéonécrose de la mâchoire**. Les situations à risque d'ostéonécrose de la mâchoire doivent être identifiées : mauvais état bucco-dentaire, traitement par bisphosphonates ou denosumab concomitant ou récent.

Enfin, une **myopathie** et une **rhabdomyolyse** peuvent être observées de façon rare.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

S’assurer d’une bonne hygiène bucco-dentaire.

Réaliser un examen bucco-dentaire de dépistage et si besoin, faire réaliser les soins dentaires nécessaires avant le début du traitement.

Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible chez les patients qui ont reçu précédemment ou qui reçoivent des bisphosphonates ou du denosumab par voie injectable.
La chirurgie parodontale et l’implantologie sont contre-indiquées sous traitement.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

Réaliser un bilan annuel, ou bi-annuel (notamment en cas de traitement modulateur du métabolisme osseux) chez le dentiste qui devra prendre contact avec l'oncologue médical si des soins sont nécessaires.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

Adresser le patient pour une prise en soins spécialisée stomatologique.
Arrêter l'anti-VEGFR durant les soins de l'ostéonécrose.
Arrêter le traitement à visée osseuse et parfois temporairement l'anti-VEGFR.
Avant de reprendre l'anti-VEGFR évaluer l'état de la cicatrisation. Évaluer sa reprise en fonction du rapport bénéfice/risque pour le patient.

14 TOXICITÉS PSYCHIATRIQUES ET DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des céphalées et dans certains cas des sensations vertigineuses sont fréquemment à très fréquemment observées avec les ITK anti-VEGFR.

Des neuropathies sensitives périphériques (paresthésies, hypoesthésies) sont également observées avec les ITK anti-VEGFR, la fréquence et la sévérité étant variables selon les molécules.

Un **syndrome d'encéphalopathie postérieure** réversible incluant leuco-encéphalopathie est peu fréquemment voire rarement observé avec les ITK anti-VEGFR. Il est en général lié à une hypertension artérielle insuffisamment contrôlée.

Des troubles psychiatriques (troubles du sommeil, dépression) sont fréquemment voire très fréquemment observés avec les ITK anti-VEGFR.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- DÉPRESSION

Dépister les symptômes dépressifs ou les épisodes d'anxiété.

CONDUITES À TENIR

TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Exclure la présence de métastases cérébrales.

DÉPRESSION

La suspicion d'une dépression peut être prise en soins par le médecin traitant qui instaurera en cas de symptomatologie sévère un relai vers une consultation psychiatrique[1].
Le traitement consiste, selon l'intensité du trouble, en un soutien psychologique associé ou non à un traitement médicamenteux (habituellement prescription d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine).

Il convient de différencier la dépression liée à la maladie et celle liée au médicament. Des dépressions sévères peuvent apparaître sous traitement et peuvent nécessiter parfois l'interruption du traitement pendant quelques semaines. Dans ce 2e cas, discuter avec le psychiatre d'un arrêt ou d'une diminution de dose.

CÉPHALÉES

Rechercher une hypertension mal contrôlée.
Si les signes cliniques persistent malgré un traitement adapté, rechercher les métastases cérébrales.

1. Référentiel organisationnel : repérage et traitement précoce de la souffrance psychologique des patients atteints de cancer/Avis d'expert – INCa – Janvier 2018.

15 TOXICITÉS GÉNÉRALES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les effets indésirables suivants sont peu fréquemment à très fréquemment observés avec les ITK anti-VEGFR :

- **asthénie et fatigue** ;
- **inflammation des muqueuses**.

Des œdèmes, des **frissons** et un **syndrome pseudo-grippal** sont également observés, la fréquence et la sévérité étant variables selon les molécules.

Des **troubles de la cicatrisation** sont un risque potentiel associé aux ITK anti-VEGFR.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- TROUBLES DE LA CICATRISATION

Par précaution, une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, environ une semaine avant et 24 à 48 heures avant avec l'axitinib. L'expérience clinique concernant le délai de réintroduction du traitement après une intervention chirurgicale majeure est limitée. Aussi, la décision de reprendre le traitement après une intervention chirurgicale majeure doit se baser sur l'appréciation clinique du rétablissement après la chirurgie (pas de réintroduction avant l'obtention d'une cicatrisation appropriée des plaies).
Le traitement par ITK anti-VEGFR devra être arrêté en cas de désunion des sutures de plaie.
Toute plaie chronique (tels que ulcères variqueux, fistules anales...) devra faire l'objet d'une attention particulière car elle pourrait contre-indiquer la prescription de l'ITK anti-VEGFR.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- FATIGUE

Rechercher et le cas échéant traiter une hypothyroïdie, anémie et hypotension artérielle.
Exercer une activité physique adaptée et favoriser des périodes de repos réguliers dans la journée.
Utiliser une échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la fatigue (échelle d'ECOG).

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

FATIGUE

Devant un patient présentant des signes de fatigue : déterminer si la fatigue est liée à la maladie, au médicament ITK anti-VEGFR, à une anémie ou à une hypothyroïdie. Éliminer une progression rapide de la maladie. Traiter les causes sous-jacentes. Chez le sujet âgé, réaliser un dépistage de la fragilité gériatrique, associé à une révision des thérapeutiques par une équipe pluridisciplinaire médico-pharmaceutique.

>>> Proposer des modifications des habitudes quotidiennes adaptées à chaque patient :
- pauses régulières dès que nécessaire, se fixer des priorités, planifier ses activités au moment des pics d'énergie ;
- faire des activités relaxantes telles qu'écouter de la musique ou lire ;
- ne pas conduire en cas de fatigue ;
- faire des marches courtes, faire des exercices doux ;
- éviter de dormir la journée pour mieux dormir la nuit, avoir recours à des supports nutritionnels et des techniques de gestion du stress.

>>> Mettre en œuvre un projet thérapeutique notamment en prescrivant des thérapeutiques adaptées si nécessaire, en consolidant la relation d'aide et en proposant un suivi afin de réévaluer la situation[1].

>>> En général, aucune réduction de dose n'est nécessaire. Mais, si la qualité de vie est sévèrement compromise du fait de la fatigue malgré les conseils d'hygiène de vie, la dose des ITK peut être diminuée d'un palier de dose, voire interrompue transitoirement, en particulier si la maladie est contrôlée et que le traitement a débuté depuis plus de 6 mois.

1. Référentiel métier et compétences des médecins généralistes, document élaboré sous l'égide du Collège National des Généralistes Enseignants – mars 2009.

16 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES, DU BILAN BIOLOGIQUE, DU SYSTÈME LYMPHATIQUE

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Nous ne traitons dans ce chapitre que les toxicités hématologiques car les autres perturbations du bilan biologique sont en lien avec des effets indésirables cliniques abordés dans les autres parties de la recommandation.

Les effets indésirables suivants peuvent être observés chez les patients recevant un ITK anti-VEGFR, la fréquence et l'intensité des effets varient selon les molécules :

- **neutropénies** ;
- **leucopénies** ;
- **thrombocytopénies** ;
- **lymphopénies**.

Enfin :

- des **anémies** sont observées avec les ITK anti-VEGFR de manière fréquente à très fréquente ;
- une **polyglobulie** est fréquemment observée avec axitinib ;
- des **pancytopénies** sont observées avec sunitinib de façon peu fréquente.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

CONDUITE À TENIR

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- ANÉMIE

Dépister un déficit en vitamine B12, une carence martiale et une insuffisance rénale.
Faire le diagnostic du type d'anémie (surtout pour éliminer une anémie inflammatoire).
Toujours faire une NFS avant le traitement.
Suivi tous les 15 jours pendant le 1er mois puis tous les mois.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une NFS devra être effectuée avant le début du traitement puis aux semaines deux et quatre puis mensuellement.

MÉDICAMENTS CIBLANT VEGFR : AXITINIB, CABOZANTINIB, PAZOPANIB, SORAFENIB, SUNITINIB
Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

- ANÉMIE
- NEUTROPÉNIE
- THROMBOPÉNIE

CONDUITES À TENIR

ANÉMIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Anémie	1	Hémoglobine < LIN-10.0 g/dL (ou < LIN 6.2 mmol/L).	Réaliser une NFS en cas de signes cliniques visibles.
	2	Hémoglobine < 8-10 g/dL (ou < 4.9 – 6.2 mmol/L).	Patients symptomatiques ou asymptomatiques à haut risque (*) : - transfusion de concentrés de globules rouges (CGR). Supplémentation : - en fer si carence martiale ; - en vitamine B12 si déficit avéré ; Discuter la place des érythropoïétines en cas d'anémie symptomatique avec une Hb < 10 g/dL dans le respect des indications AMM et en tenant compte des risques associés aux EPO en phase active de traitement. (*) affection pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronaire, maladie vasculaire cérébrale.
	3	Hémoglobine < 8 g/dL (ou < 4.9 mmol/L).	Interruption temporaire du traitement en fonction du bénéfice/risque. Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) en fonction du taux d'hémoglobine selon les recommandations en vigueur.

.../...

CONDUITES À TENIR

CONDUITE À TENIR

>>> Toute anomalie hématologique, en particulier une anémie, peut être un signe de progression tumorale plus qu'une toxicité du traitement.

>>> Toute anémie doit être analysée de façon rigoureuse d'un point de vue sémiologique et faire discuter la recherche d'une hypothyroïdie, d'un déficit en vitamine B12, folates ou en fer (déficit carentiel ou fonctionnel dans le cadre d'un syndrome inflammatoire), d'une hémorragie.

>>> En cas de cause identifiée, un traitement spécifique doit être discuté.

>>> Grade 1 (Hémoglobine < LIN – 10 g/dL ou 6.2 mmol/L) : NFS en cas de signes cliniques visibles.

>>> Grade 2 (Hémoglobine 8-10 g/dL ou 6.2-4.9 mmol/L) :
- transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) chez les patients symptomatiques ou asymptomatiques à haut risque ;
- discuter la place des érythropoïétines, en cas d'anémie symptomatique avec une Hb < 10 g/dL dans le respect des indications AMM et en tenant compte des risques associés aux EPO en phase active de traitement.
- supplémentation en fer si carence martiale, ou supplémentation en vitamine B12 si déficit avéré en B12.

>>> Grade 3 (Hémoglobine < 8 g/dL ou < 4.9 mmol/L) :
- interruption temporaire du traitement en fonction du bénéfice/risque ;
- transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) en fonction du taux d'hémoglobine selon les recommandations de bonnes pratiques.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

NEUTROPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Neutropénie	1-2	Polynucléaires neutrophiles < 1500-1000/mm^3 (ou < 1.5-1 G/L).	Conseiller le patient pour prévenir les infections (lavage des mains, éviter certaines expositions…). Faire une NFS toutes les 2 semaines.
	3	Polynucléaires neutrophiles < 1 000-500/mm^3 (ou < 1-0.5 G/L).	Modification de la dose du traitement ITK.
Neutropénie fébrile		< 1 000/mm^3 ou < 1 G/L. Avec mesure de la température corporelle > 38,3 °C ou maintenue à plus de 38 °C sur plus d'une heure continue.	Adapter la posologie de l'anti-angiogénique. Prescription d'antibiotiques. NFS rapprochées.

CONDUITE À TENIR

>>> Grade 1-2 (Polynucléaires neutrophiles < LIN – 1 000/mm^3 ou 1 G/L) :
- conseiller le patient pour prévenir les infections (lavage des mains, éviter certaines expositions…) ;
- faire une NFS toutes les 2 semaines.

>>> Grade 3 (Polynucléaires neutrophiles < 1 000-500/mm^3 ou < 1 – 0,5 G/L) :
- modification de la dose du traitement ITK.

NEUTROPÉNIE FÉBRILE (Polynucléaires neutrophiles < 1 000/mm^3 ou < 1 G/L avec une mesure de la température corporelle > 38,3 °C ou une température corporelle maintenue à plus de 38 °C sur plus d'une heure continue)
- Adapter la posologie de l'anti-angiogénique.
- Prescription d'antibiotiques.
- NFS rapprochées.

CONDUITE À TENIR

CONDUITES À TENIR

THROMBOPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Thrombopénie	1	Plaquettes < LIN-75000/mm^3 (ou < 75 G/L).	Éviter les procédures prédisposant aux saignements. Éviter les AINS et l'aspirine.
	2	Plaquettes < 75 000-50 000/mm^3 (ou < 75-50 G/L).	Même conduite à tenir que pour le grade 1.
	3	Plaquettes < 50 000-25 000/mm^3 (ou < 50-25 G/L).	Interruption temporaire du traitement. Adapter les doses d'ITK anti-VEGFR.
	4	Plaquettes < 25 000/mm^3 (ou < 25 G/L).	En cas de thrombopénie extrême et symptomatique, discuter de la place de la transfusion plaquettaire. Interruption temporaire du traitement. Adapter les doses d'ITK anti-VEGFR.

>>> Grade 2 (Plaquettes < 75 000-50 000/mm^3 ; ou < 75-50 G/L) :
- éviter les procédures prédisposant aux saignements. Éviter les AINS et l'aspirine.

>>> Grade 3 (Plaquettes < 50 000-25 000/mm^3 ; < 50.0-25.0 G/L) :
- interruption temporaire du traitement et adapter les doses d'ITK anti-VEGFR.

>>> Grade 4 (Plaquettes < 25 000/mm^3 ou < 25 G/L) :
- en cas de thrombopénie extrême et symptomatique, discuter de la place de la transfusion plaquettaire[1] ;
- interruption temporaire du traitement et adapter les doses d'ITK anti-VEGFR.

1. Haute Autorité de Santé : Recommandation de bonne pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015.

17 TOXICITÉS SUR LES ORGANES DE REPRODUCTION ET DU SEIN

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des **ménorragies** et **métrorragies** sont peu fréquemment observées avec pazopanib. Une **dysfonction érectile** peut également être observée avec sorafenib.

Les anti-angiogéniques peuvent induire des perturbations des cycles menstruels ainsi que des troubles de la sexualité, en particulier après plusieurs mois de traitement.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- PERTURBATION DU CYCLE OVARIEN

Chez les femmes non ménopausées : avis spécialisé et mise sous repos hormonal.

- DYSFONCTION ÉRECTILE

Chez les hommes, orientation vers un spécialiste pour bilan complémentaire éventuel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une analyse de l'ensemble des médicaments pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'ITK puis en cas de nouvelles co-prescriptions. Toutes les décisions d'initiation du traitement anticancéreux devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement. Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement médicamenteux.

L'ensemble des interactions médicamenteuses n'a pas pu être envisagé dans le cadre de ce travail. Une information plus exhaustive est disponible dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP[1]) des médicaments (ITK et médicaments co-prescrits).

L'ANSM met également à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc (groupe de travail sur les interactions médicamenteuses de l'ANSM) et regroupées dans un Thesaurus des interactions médicamenteuses[2].
Ce Thesaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.
Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription.

Dans ce travail, les principales interactions médicamenteuses du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et les principales informations du RCP des ITK anti-VEGFR sont traitées.
Ce thésaurus comporte 4 niveaux de contrainte.
Contre-indication : la contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
2. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med

Association déconseillée : l'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.).
À prendre en compte : le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

1 PRINCIPALES INFORMATIONS DES RCP D'AMM DES MOLÉCULES CONCERNÉES

2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM

1 PRINCIPALES INFORMATIONS DES RCP D'AMM DES MOLÉCULES CONCERNÉES

Axitinib

- Les données in vitro indiquent que l'axitinib est principalement **métabolisé par des cytochromes (CYP) 3A4/5** (exemples d'inhibiteurs : kétoconazole itraconazole, clarithromycine, erythromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine/ exemples d'inducteurs : rifampicine, dexamethasone, phenytoïne, carbamazepine, rifabutine, phénobarbital, millepertuis), et à un moindre degré par **les CYP 1A2, 2C19 et l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1**. Aussi, l'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs de ces cytochromes et des transporteurs doit être conforme au RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.
- En outre, les études in vitro ont indiqué qu'axitinib **pourrait inhiber le CYP1A2** (ex de substrat : théophylline), le CYP2C8 (exemple de substrat : paclitaxel) et la glycoprotéine P (exemple de substrat : digoxine). Aussi, l'administration concomitante avec des substrats de ces cytochromes et de ces transporteurs doit être conforme au RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Cabozantinib

- La co-administration **de puissants inhibiteurs du CYP3A4** (ritonavir, itraconazole, erythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) avec le cabozantinib doit être réalisée avec prudence.
- En outre, il convient d'éviter la co-administration chronique **de puissants inducteurs du CYP 3A4** (phenytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) avec le cabozantinib.
- Par ailleurs, les données *in vitro* montrent que le cabozantinib est un **substrat de la MRP2**, l'administration des inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib.
- **Les agents chélateurs de sels biliaires** (cholestyramine et cholestagel) peuvent interagir avec le cabozantinib et peuvent réduire potentiellement son exposition.

.../...

- Enfin, le cabozantinib se lie fortement aux protéines plasmatiques, aussi une interaction avec la warfarine est possible.
- Il est également **inhibiteur de la P-gp** : l'administration concomitante de médicaments substrats de la P-gp (fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigratan, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talindolol, tolvaptan) doit être conforme au RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Pazopanib

- Le pazopanib est un **substrat de la P-gp, du CYP3A4 et de la BRCP.** L'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole), des inhibiteurs de la P-GP et de la BCRP (lapatinib) et des inducteurs (rifampicine) du CYP3A4 et de la P-gp doit être conforme au RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. L'utilisation concomitante du pazopanib avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être évitée (itraconzaole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, efazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole, jus de pamplemousse). L'association aux inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP devra être évitée.
- Les études in vitro ont montré que le pazopanib i**nhibait les enzymes CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 2E1**. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration du pazopanib de façon concomitante avec des substrats oraux de la BCRP et de la P-GP.
- Le pazopanib est un **inhibiteur de l'enzyme uridine diphosphoglucuronosyl-transférase 1A1** (UGT1A1) L'administration du pazopanib en association avec les substrats de l'UGT1A1 (irinotecan) doit faire l'objet d'une attention particulière.
- Enfin, l'utilisation du pazopanib avec la **simvastatine et les autres statines** doit être faite avec prudence.

.../...

Sorafenib

- L'administration concomitante de sorafenib avec **des inhibiteurs du CYP 3A4** (kétoconazole) et des **inducteurs du CYP 3A4** (rifampicine, millepertuis, phenytoïne, carbamazepine, phenobarbital, dexamethasone) doit être conforme au RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.
- La prudence est recommandée lors de l'administration du sorafenib avec des substances principalement métabolisées/éliminées par la voie **UGT1A1** (par exemple l'irinotécan).
- La prudence est également recommandée lors de l'administration de sorafenib avec **docétaxel.** Enfin, l'administration concomitante **d'antibiotiques (néomycine) à l'origine de perturbations de la flore gastro-intestinale saprophyte** peut diminuer la biodisponibilité du sorafenib.

Sunitinib

L'administration concomitante de sunitinib avec des **inhibiteurs du CYP 3A4** (ritonavir, itraconazole, erythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) et des **inducteurs du CYP3A4** (rifampicine, millepertuis, dexamethasone, phenytoïne, carbamazepine, rifampicine, phénobarbital) doit être conforme au RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. L'association du sunitinib avec des inhibiteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée. L'association de sunitinib avec des inducteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP3A4 nul ou réduit devra être envisagé.

2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM

Interactions médicamenteuses communes aux 4 anti-VEGFR

- Anticonvulsivants Inducteurs Enzymatiques

Association déconseillée

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Antisécrétoires Antihistaminiques H2

À prendre en compte

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, en raison de son absorption pH-dépendante.

- Antisécrétoires Inhibiteurs de la Pompe à Protons

À prendre en compte

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, en raison de son absorption pH-dépendante.

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Association déconseillée

- avec l'axitinib et le sunitinib

Précaution d'emploi avec les autres ITK : surveillance clinique.

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.

- Millepertuis

Contre-indication

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

- Rifampicine

Association déconseillée

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

…/…

En outre, **pazopanib, sorafenib, et sunitinib,** sont des substrats à risque du CYP3A4 et interagissent donc avec les médicaments suivants :

- Crizotinib

Association déconseillée
Risque de majoration de la toxicité de ces molécules par diminution de leur métabolisme et/ou augmentation de leur biodisponibilité par le crizotinib.

- Idélalisib

Association déconseillée
Augmentation des concentrations plasmatiques du substrat par diminution de son métabolisme hépatique par l'idelalisib.

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Association à prendre en compte
Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.

Sunitinib interagit également avec :

- Grazoprevir + elbasvir

Association déconseillée
Risque d'augmentation des effets indésirables du sunitinib par le grazoprevir/elbasvir.

- Les hormones thyroïdiennes

Association à prendre en compte
Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.

POINT LENVATINIB

En 2016, le lenvatinib (Kysplix®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication suivante : « en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (vascular endothelial growth factor – facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ».

En 2018, la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a conclu que le service médical rendu (SMR) du lenvatinib est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication[1].

Pour ces raisons, ce médicament n'a pas été intégré dans la recommandation.

Son RCP d'AMM rapporte des effets indésirables communs aux autres ITK anti-VEGFR mais également une hypocalcémie très fréquente (≥ 1/10).

Les déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie majorent le risque d'allongement de l'intervalle QT ; par conséquent, les anomalies de l'ionogramme doivent être surveillées et corrigées chez tous les patients avant le début du traitement.
De plus, la calcémie doit être contrôlée au moins une fois par mois. Une supplémentation en calcium doit être administrée si besoin pendant le traitement par le lenvatinib. Le traitement par lenvatinib devra être interrompu ou bien nécessitera une adaptation de dose en fonction de la sévérité, de la présence de modifications de l'ECG et de la persistance de l'hypocalcémie.

1. Le lenvatinib est également utilisé dans le cancer de la thyroïde, la spécialité correspondante Lenvima® étant elle prise en charge par l'assurance maladie.

POINT TIVOZANIB

En 2017, le tivozanib (Fotivda®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication suivante : « traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé ».

En février 2019, la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a conclu que le service médical rendu (SMR) du tivozanib est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

Pour ces raisons, ce médicament n'a pas été intégré dans la recommandation.

Son RCP d'AMM rapporte des effets indésirables communs aux autres ITK anti-VEGFR.

ABRÉVIATIONS

- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ARA 2** : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
- **ASA** : Acide 5-amino salicylique
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **BU** : Bandelette urinaire
- **CGR** : concentré de globules rouges
- **CRP** : Protéine C réactive
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
- **CYP** : Cytochrome P 450
- **DIU** : Dispositif intra-utérin
- **DRESS** : Drug rash with eosinophilia and systemic syndrome
- **ECBU** : Examen cytobactériologique des urines
- **ECG** : Électrocardiogramme
- **EP** : Érythème polymorphe
- **FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- **Hb** : Hémoglobine
- **HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire
- **HMG COA réductase** : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **ITK** : inhibiteur de tyrosine kinase
- **LIN** : Limite inférieure de la normale
- **LSN** : Limite supérieure de la normale
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **PA** : Pression artérielle
- **SSJ** : syndrome de Steven Johnson
- **TSH** : thyroid-stimulating hormone
- **NET** : nécrolyse épidermique toxique
- **VEGFR** : vascular endothelial growth factor receptor

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques des produits VOTRIENT®, NEXAVAR®, SUTENT® et INLYTA®, CABOMETYTX®, FOTIVDA® http://www.ema.europa.eu/ema/
- EU Safety Risk Management Plan, axitinib (INLYTA®), laboratoire Pfizer, version 9.0, document remis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, sorafenib (NEXAVAR®), laboratoire Bayer, version 12.1, document remis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, sunitinib malate (SUTENT®), laboratoire Pfizer, version 15.0, document remis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, pazopanib (VOTRIENT®), laboratoire GlaxoSmithKline, version 13.0, document remis à disposition par l'ANSM

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
- Classification CTCAE du NIH : https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med

PUBLICATIONS DANS LITTÉRATURE MÉDICALE

- Walko CM, Grande C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib : nurse and pharmacist perspective. Semin Oncol. 2014 ; 41(2) : 17-28.
- Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events : a clinician's perspective. Semin Oncol. 2014 ; 41(2) : 1-16.
- Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. Oncologist. 2011 ; 16(2) : 32-44.
- Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, Izzedine H, Escudier B. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. J Natl Cancer Inst. 2012 ; 104(2) : 93-113.
- Alasker A, Meskawi M, Sun M, Ismail S, Hanna N, Hansen J, Tian Z, Bianchi M, Perrotte P, Karakiewicz PI. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2013 ; 39(4) : 388-401.
- Escudier B, Joly F, Soria JC. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : méthodologie des recommandations pour la pratique clinique. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 3-6.
- Robert C, Gimel P. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 35-46.
- Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 117-126.
- Davin JL, Ducrotté P, Houédé N. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 69-78.
- Ederhy S, Duclos B, Mahammedi H, Doublet JD. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires cardiovasculaires. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 19-34.

- Caron P, Gravis G, Oudard S, Pignot G. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 47-59.
- Massard C, Patard JJ, Hermine O, Ravaud A. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires iatrogéniques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 79-94.
- Izzedine H, Négrier S, Neuzillet Y, Zini L. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires néphrologiques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 7-18.
- Girard P, Bergeron A, Soulié M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires pneumologiques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 95-115.
- Chevreau C, Méjean A, Pocard M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : complications de la chirurgie. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98(3) : 61-67.
- Bohlius J and al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2009 May 2 ; 373(9674) : 1532-42.
- Mir O and al. Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid–Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials. Clin Cancer Res. 2019 Mar 1 ; 25(5) : 1479-1485.

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Référentiel organisationnel : Repérage et traitement précoce de la souffrance psychologique des patients atteints de cancer/ Avis d'expert – INCa – Janvier 2018.
- Référentiel métier et compétences des médecins généralistes, document élaboré sous l'égide du Collège National des Généralistes Enseignants – mars 2009.
- Haute Autorité de Santé : Recommandation de bonne pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BERMUDEZ Élisabeth**, chef de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament participation depuis janvier 2017.
- **NEGELLEN Sophie**, responsable du département médicament, Direction des recommandations et du médicament.
- **DAHAN Muriel**, directrice, Direction des recommandations et du médicament participation depuis octobre 2016.

GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Conformément à son dispositif de prévention et gestion des conflits d'intérêts[1], l'Institut s'assure, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposent de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts. L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts et analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations publiques d'intérêts des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE[2].

1. http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise
2. Avant le 1er mars : DPI disponibles sur le site de l'INCa http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI et à partir du 1er mars sur le site DPI-SANTE https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home

- **ALLIOT Carol**, oncologue médical, CH Alpes Leman, Contamine sur Arve – participation jusqu'en octobre 2016
- **BIOUR Michel**, pharmacovigilant, CRPV Saint-Antoine, Paris
- **BONDON Emmanuelle**, pharmacovigilante, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU, Toulouse, – participation jusqu'en octobre 2016
- **CLAIRAZ Béatrice**, pharmacien d'officine, Chatenay – Malabry – participation jusqu'en octobre 2016
- **DUBOIS Éliane**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FRECHE Bernard**, médecin généraliste, Royan
- **GOSSELIN-PAOLI Bérengère**, pharmacien PUI, CH, Mont de Marsan
- **GRUDE Françoise,** pharmacien OMEDIT Pays de la Loire/Bretagne
- **JEUDY Géraldine**, onco-dermatologue, CHU, Dijon
- **LAINE Pascale**, pharmacovigilante CRPV, CHU, Angers – participation jusqu'en octobre 2016
- **LEMOINE Laëtitia**, coordonnateur, Réseau Régional de Cancérologie Oncopaca, Loos – participation jusqu'en octobre 2016
- **NEGRIER Sylvie**, oncologue médical, centre Léon Bérard, Lyon (+ contribution écrite en 2019)
- **PACAUT-VASSAL Cécile**, oncologue médical, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez (+ contribution écrite en 2019)
- **ROUGE-BUGAT Marie-Ève**, médecin généraliste, Cabinet médical de la Providence, Toulouse
- **SAHALI Djilali,** néphrologue, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil – contribution écrite en juillet 2018
- **SALDANA Carolina**, oncologue médical, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil (+ contribution écrite en 2019)
- **SERRATE Camille**, oncologue médical, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, Paris (+ contribution écrite en 2019)
- **THUNY Franck**, cardiologue, AP-HM, Marseille (réunion du groupe de travail 1 : participation – réunion groupe de travail 2 : contribution écrite)

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **FRAGNE Anne**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation depuis avril 2018
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **PATRAS DE CAMPAIGNO Émilie**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018
- **WILMOUTH Quentin**, évaluateur de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BIGOT Aïda**, interne en pharmacie – participation de mai 2016 à octobre 2016
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction recommandations, médicament et qualité de l'expertise – participation jusqu'en juin 2016
- **DAVOINE Claire**, interne en pharmacie – participation de novembre 2017 à avril 2018
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Direction des recommandations et du médicament
- **ROY Petronille**, interne en pharmacie – participation de mai 2018 à septembre 2018
- **SCEMAMA Olivier**, responsable du département recommandations et bon usage du médicament – participation jusqu'en janvier 2016

RELECTEURS EXTERNES

- **ANGELLIER Élisabeth**, oncologue médical, Institut Curie, Saint-Cloud
- **BARDIN Christophe**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Cochin, Paris
- **BARBU Céline**, infirmière, Gustave Roussy, Villejuif
- **BREILH Dominique**, pharmacien PUI, CHU Bordeaux

- **BRAGUER Diane**, pharmacien PUI, AP-HM Hôpital La Timone, Marseille
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, APH-M Hôpital Nord, Marseille
- **CHARRA Clément**, médecin généraliste, cabinet privé, Lacroix Serrigny
- **CHEVRIER Régine**, pharmacien PUI, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **DEBARD Monique**, infirmière CH Pau
- **DEBOURDEAU Philippe**, oncologue médical, Institut Sainte Catherine, Avignon
- **GIMEL Pierre**, urologue, cabinet privé, Cabestany
- **GODARD Jean**, médecin généraliste, cabinet privé, Val de Saane
- **GROSS-GOUPIL Marine**, oncologue médical, CHU Hôpital Saint-André, Bordeaux
- **FAGNONI Philippe**, pharmacien PUI, CHU Dijon-OMEDIT BFC, Dijon
- **FAROUX Roger**, hépato-gastroentérologue, centre hospitalier départemental, La Roche sur Yon
- **FLECHON Aude**, oncologue médical Centre Léon Bérard, Lyon
- **HONORE Stéphane**, pharmacien, AP-HM Hôpital de La Timone, Marseille
- **ILLOUZ Frédéric**, endocrinologue, CHU Angers
- **LAURENT Robert**, médecin généraliste, cabinet privé, Alixan
- **LE BOUTER Georges**, patient, Bretagne
- **LECHEVALLIER Éric**, urologue, AP-HM Hôpital de la Conception, Marseille
- **LEPINE Alain**, patient
- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, cabinet privé, Saint Georges d'Orques
- **MARTEAUX Léon**, patient
- **MADELAINE Isabelle**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris
- **MATEUS Christine**, dermatologue, Gustave Roussy, Villejuif
- **MONSUEZ Jean-Jacques**, cardiologue, AP-HP Robert Muret, Sevran
- **OUZZANE Adil**, urologue, CHU, Lille
- **PARENT Damien**, pharmacien PUI, Institut de cancérologie Jean-Godinot, Reims
- **ROUGE-BUGAT Vladimir**, médecin généraliste, cabinet privé, Toulouse
- **RICARD Damien**, neurologue, HIA Percy, Clamart
- **THIERY-VUILLEMIN Antoine,** oncologue médical, cabinet privé, CHU Besançon
- **TOURANI Jean-Marc**, oncologue médical, CHU, Poitiers

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un traitement par ITK anti-VEGFR.
Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.
Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (Résumés des Caractéristiques du Produit et Plan de Gestion de Risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.
Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail et des commentaires des relecteurs externes.
Des représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.
La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.
Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une

vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés aux ITK anti-VEGFR.
Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).
Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en soins spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.
L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments[1] ou sur le site de l'EMA[2]. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
2. https://www.ema.europa.eu/en