

Les effets indésirables des traitements oraux

Corinne Veyret

17.03.2010

Les effets indésirables

1. Informations générales.
2. Principaux effets indésirables des chimiothérapies.
3. Principaux effets indésirables des thérapies ciblées.
4. Principaux effets indésirables des hormonothérapies

Informations générales



➤ Rappeler au patient de ne pas laisser le traitement à portée des enfants ou de tout autre personne.



➤ Se laver les mains avant et après chaque manipulation.



➤ Rappeler de ne pas jeter les traitements inutilisés ou les emballages à la poubelle, et de les rapporter au pharmacien.

Informations générales



- Rappeler de ne prendre aucun autre médicament que ceux prescrits par un médecin.
- Demander si il y a une automédication.
- En cas d'oubli, ne jamais doubler la prise suivante ou augmenter le nombre de prise.

Principaux effets indésirables des chimiothérapies

- Hématotoxicité
- Toxicité cardiaque
- Toxicité digestive
- Mucites
- Toxicité cutanée
- Toxicité pulmonaire
- Neurotoxicité
- Effets sur la reproduction

Hématotoxicité

Elle s'applique à toutes les chimiothérapies

- **Leuco-neutropénie**: il existe un risque réel lorsque le seuil est inférieur à 1Giga/L.

Signes: infectieux= fièvre, frisson, brûlure à la miction... Ne pas négliger un état fébrile (risque de choc septique, risque fongique, parasitaire, viral).

- **Lymphopénie**: en général plus brève et moins sévère. Favorise les infections virales et les mycoses.

Hématotoxicité

➤ **Thrombopénie:** plaquettes < 150 Giga/L

Signes: saignement des gencives, hématurie, selles noires, épistaxis...

➤ **Anémie:** Surveillance de la numération et du taux d'hémoglobine.

Signes: fatigue, pâleur, essoufflement, troubles menstruels, impuissance...

En pratique

- Devant une fièvre : faire réaliser une NFS+plaquettes
- Éviter la prise de paracétamol, ou après contrôle de la température

Toxicité cardiaque

Toxicité aiguë

- ischémie myocardique : douleurs angineuses
(Xeloda°, et dérivés du 5 FU):

Toxicité chronique (anthracyclines): insuffisance cardiaque sévère rebelle aux traitements habituels.

- dyspnée

Toxicité digestive

Nausées et vomissements: précoces (1 à quelques heures après le début du traitement) ou avec un effet retard (4 à 5 jours).

Traitement:

-Classique :Antagonistes de la dopamine:

PRIMPERAN*, VOGALENE*, MOTILIUM*, HALDOL*(post RT).

-Les sétrons: Antagonistes des récepteurs 5HT3:

Nécessaires lorsque les vomissements deviennent trop fréquents. ZOPHREN*, KYTRIL*, NAVOBAN*, ANZEMET*.

-Les antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P:

EMEND*(médicament d'exception)

Toxicité digestive

Troubles du transit:

Diarrhées(Navelbine°,Xeloda°,Tegafur°,Temodal°,

Hycamtin°,Hydrea°): Eviter café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et alcool. Boire au moins 2 litres par jour. Privilégier les féculents, les carottes et les bananes.

Traitement= anti-diarrhéiques classiques.

Constipation(Navelbine°,Temodal°,Hycamtin°):

Conseiller la pratique d'une activité physique régulière. Privilégier les aliments riches en fibres. Boire au moins 2 litres par jour.

Traitement= laxatifs classiques.

Toxicité digestive

toxicités hépatiques: rares, mais penser à contrôler les transaminases, bilirubine...
Prendre en compte les douleurs abdominales, prurit...

mucites

Concerne : Xeloda°, Celltop°, Hydréa°, Hycamtin°

Conseils: hygiène buccale stricte= bilan bucco-dentaire avant le début du traitement.

Conseiller l'usage d'une brosse à dents souple, d'un dentifrice doux, de bains de bouche sans alcool.

Privilégier une alimentation liquide, froide, dépourvue d'acidité (vinaigre, épices...).

Traitement:bains de bouche non alcooliques

Antibiotiques, antifongiques, antiviraux...si surinfection

Toxicité cutanée

- **Alopécie**: Peut être totale, mais le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.
- **Toxicité sur les phanères**: Arrêt de la croissance des ongles, coloration ...
- **Toxidermies** : érythème, douleurs, ...
- **Hyperpigmentation** (endoxan°, 5FU°)
- **Syndrome main-pied** : rougeur, sécheresse, crevasses, ...

Syndrome main-pied

Concerne : Xeloda°, tegafur°

Erythème douloureux, souvent précédé de paresthésies, localisé sur la plante des pieds et la paume des mains: Rougeur, œdème, sécheresse de la peau avec desquamation superficielle.

Réversible en 2 à 3 semaines et sans séquelle avec une diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

Conseils: Eviter les bains et douches très chauds, les expositions au soleil.

Emolients + + + , vitamine B

Toxicité pulmonaire

- Concerne : Hydrea°, Temodal°, Belustine°, Endoxan°, Alkeran°, Chloraminophène°, Myleran°, ...

Se caractérise par toux, dyspnée, pneumopathie, ...

En pratique: demander une Rx pulmonaire, rechercher une infection

Neurotoxicité

- **Toxicité centrale**(**Xeloda^o**): léthargie, somnolence, dépression, crise convulsive, épilepsie.
- **Toxicité périphérique**(**Navelbine^o**): atteinte sensorielle (paresthésie),ou motrice...

Toxicité prolongée, imposant l'arrêt du traitement

Effets sur la reproduction

Recommander un moyen de contraception efficace et/ou l'usage d'une protection mécanique.

Principaux effets indésirables des thérapies ciblées.

- Cardiaques
- HTA
- Protéinurie
- Cutanées
- Dyslipidémies
- Hyperglycémie
- Dysthyroïdies
- pulmonaires

Toxicité cardiaque

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- trastuzumab (Herceptin®) • lapatinib (Tyverb®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®)

- DESCRIPTION

- **trastuzumab et lapatinib :**

- • Baisse, le plus souvent asymptomatique, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 3 à 18%,
qui peut être majorée quand chimiothérapie associée.
- • Insuffisance cardiaque de 0,6 à 3,8%, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

- **sunitinib et sorafenib :**

- • Toxicité cardiaque encore mal connue : 34% d'évènements cardiaques, 18% symptomatiques.
- • Augmentation du QT avec le **Sunitinib**.

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

- A chaque consultation : examen clinique (et en cas de doute, évaluation de la FEVG)
- FEVG tous les 3 mois pendant le traitement , tous les 2 mois si ATCD cardiovasculaires
- **pour le sunitinib** : *ECG avec mesure de l'espace QT (toutes les 6 semaines)*
- Si apparition d'une insuffisance cardiaque (symptomatique ou non) :
 - Arrêt du traitement et prise en charge par un cardiologue.
 - Prise en charge de l'insuffisance cardiaque conventionnelle selon les recommandations (régime désodé, diurétiques, IEC, anti-angiotensine 2 (AA2), β Bloquants).
- Récupération possible de la fonction ventriculaire gauche en quelques semaines .
- Réadministration de la thérapie ciblée possible si utile pour le contrôle de la maladie néoplasique, sous surveillance cardiologique.

HTA

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS
- médicaments ayant une action sur l'angiogénèse (anti VEGF)
 - bevacizumab (Avastin®)
 - sunitinib (Sutent®)
 - sorafenib (Nexavar®)
- DÉFINITION DE L'HTA
- HTA définie de façon consensuelle par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg ($\geq 130/70$ si patient diabétique).
- La tension artérielle doit être prise chez un patient en position couchée depuis plusieurs minutes avec un brassard adapté.

HTA

- **BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE**

- • ATCD cardiovasculaires clinique et thérapeutique
- • TA en consultation (2 mesures, une mesure à chaque bras)
- • Auto-mesure de la TA au domicile sur 3 jours ou TA au domicile par médecin traitant ou équipe de soins
- • Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, créatinine, bandelette urinaire, LDH (en raison du risque accru de microangiopathie thrombotique)

- **PRINCIPE DE LA SURVEILLANCE TENSIONNELLE**

- • Par le médecin traitant : normale < 140/90
- • Par auto-mesure tensionnelle avec un appareil huméral validé et selon la règle établie par l'HAS (3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 jours, en période d'activité habituelle) : normale <135/85
- • Dans le mois précédant le début de la thérapie ciblée
- • En cours de traitement
- La fréquence de surveillance sera augmentée en cas d'HTA déséquilibrée et/ou suite à l'introduction d'un antihypertenseur

SURVEILLANCE DE LA PRESSION ARTERIELLE PENDANT TRAITEMENT

- Premier mois de traitement par médecin traitant ou auto-mesure :
1 fois/Semaine
- puis auto-mesure ou médecin traitant la semaine précédant la nouvelle cure.
- puis auto-mesure ou médecin traitant de façon mensuelle.
- puis auto mesure ou médecin traitant au cours de la première et quatrième semaine de chaque cure.

PRISE EN CHARGE DE L'HTA

- Monothérapie avec anti-HTA usuels :
 - Inhibiteurs enzyme de conversion
 - Antagonistes angiotensine 2
 - bêtabloquants
- Eviter les inhibiteurs calciques(interaction avec CYP 3A4)
- Avis spécialisé:
 - Si résistance à monothérapie
 - Si HTA symptomatique
 - Si autres facteurs de risque CV

Protéinurie

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS : médicaments ayant une action sur l'angiogenèse (Anti VEGF)
 - • bevacizumab (Avastin®)
 - • sunitinib (Sutent®)
 - • sorafenib (Nexavar®)
- DESCRIPTION : complication rénale la plus fréquente.
 - • bevacizumab : entre 21 et 64 % selon les études, mais incidence des protéinurie > 3g/24 de 1,8 à 6,5 %.
 - • sunitinib et sorafenib : également à l'origine de protéinurie.

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

- Faire une Bandelette Urinaire avant chaque injection de **bevacizumab**
- ou de façon mensuelle pour **sunitinib** et **sorafenib**.
- • Si protéinurie =0 ou trace ou + : poursuite du traitement.
- • Si protéinurie \geq ++ : mesure de la protéinurie sur 24 heures ou rapport Protéinurie/Créatinine urinaire(g/g) :
poursuite du traitement en attendant le contrôle biologique

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

- BANDELETTE URINAIRE :
 - Si Protéinurie = 0, trace ou + : administration du traitement
 - Si Protéinurie \geq ++ : dosage sur urines de 24 heures
 - Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24h) :
 - l'administration du traitement antiangiogénique est effectuée sans avis néphrologique.
 - Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 (g/g de créatinine urinaire ou g/24h) :
 - un avis néphrologique est demandé mais il ne doit pas retarder l'administration du traitement anti-angiogénique.
 - Si la protéinurie est > 3 (g/g ou g/24h) :
 - un avis néphrologique doit être obtenu avant l'administration du traitement anti-angiogénique.
- En cas protéinurie, le bilan sera complété par : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, créatinine avec évaluation de la clairance (Cockroft ou MDRD), Albuminémie.

PRISE EN CHARGE DE LA PROTEINURIE

- MÉDICAMENTS PRÉCONISÉS

Inhibiteur Enzyme de Conversion (IEC) ou Antagoniste de l'Angiotensine 2 (AA2)

- à faible dose d'autant plus qu'il existe une altération de la fonction rénale. Cette prescription nécessite une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.
- IEC, par exemple : perindopril 2mg (ex : Coversyl[®],...), lisonipril 5 mg/j (ex: Prinivil[®], Zestril[®],...), ramipril 2,5 mg/j (ex : Ramipril[®], Triatec[®],...)
- AA2, par exemple : valsartan 80 mg (ex: Nisis[®], Tareg[®],...)
candesartan 4 mg (ex: Atacand[®], Kenzen[®],...)

Arrêt de la thérapie ciblée et avis néphrologique urgent si

- **Aggravation rapide de la fonction rénale**
- (des néphropathies interstitielles, des glomérulopathies et des insuffisances rénales aiguës ont été décrites).
- • Surveillance créatinine et calcul de la clairance (Cockcroft ou MDRD) mensuelle
- notamment si rein unique.

- **Syndrome néphrotique sévère.**
- • Dosage albuminémie mensuel si protéinurie.

- **Microangiopathie thrombotique.**
- • Anémie hémolytique et/ou thrombopénie
- • Diminution haptoglobine.
- • Augmentation LDH.
- • Aggravation insuffisance rénale.
- • HTA déséquilibrée.
- .

Toxicités cutanées : folliculite

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS
- Inhibiteurs de l'EGFR
- Cetuximab (Erbix[°]); Panitumumab (Vectibix[°])
- Tarceva[°]; Tyverb[°] ; Iressa[°]; Glivec[°]; Sprycel[°]; Afinitor[°]; Thalidomide[°];

- DESCRIPTION
- Eruption papulo-pustuleuse monomorphe, prurit, inconfort cutané.
- Touche les zones séborrhéiques du visage, le haut du tronc, le cuir chevelu.
- 50 à 80% des patients. Maximum entre 1 et 4 semaines. Dose dépendante.
- Evolution globalement favorable malgré la poursuite du traitement, mais très imprévisible.

Les éruptions cutanées sont assez fréquentes, et l'apparition d'acné peut être prédictive de l'efficacité du traitement.

Conseils: Penser à conseiller le maquillage (fond de teint).

Traitement: Crèmes émoullientes pour prévenir toute sécheresse cutanée.

En local, l'érythromycine ou l'acide fucidique peuvent être prescrits, ainsi que du peroxyde de benzoyle, permettant de limiter l'inflammation.

Syndrome main-pied

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS
 - sunitinib (Sutent®) : 15 à 20% des cas.
 - sorafenib (Nexavar®) : 30 à 60 % des cas.
 - lapatinib (Tyverb®)
-
- DESCRIPTION
 - Présentations variées : inflammatoires (érythème, oedème), décollement (bulle),
 - desquamation, hyperkératose très fréquente, souvent très douloureuse.
 - Prédominance aux points d'appui.
 - Apparition précoce dans les 2 à 3 premières semaines.
 - Evolution souvent favorable, surtout sous sorafenib (Nexavar°).

Toxicités cutanées : fissures

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS
 - cetuximab (Erbix[®])
 - panitumumab (Vectibix[®])
 - erlotinib (Tarceva[®])
 - lapatinib (Tyverb[®])
-
- DESCRIPTION
 - Situées surtout au niveau des doigts ;
 - douleur non proportionnelle à la taille de la fissure

Toxicités cutanées : fissures

- PRÉVENTION

- • Pain ou gel douche sans savon, surgras (ex : Dove[®], Atoderm[®], Lipikar[®], ...)
- • Si facteurs de risque : crème hydratante, ex :
- Cold cream mains Avène[®] pluriquotidien, Duoskin[®] confort mains,

- TRAITEMENT

- • Ex : Cold cream mains Avène[®] pluriquotidien, Duoskin[®] confort mains, ...
- • Dans la fissure, vaseline officinale, le soir sous pansement ou crème cicatrisante
- (ex : Cicaplast[®], Cicalfate[®], ...)

dyslipidémies

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS
 - Inhibiteurs de mTOR
 - everolimus (Afinitor®)
 - temsirolimus (Torisel®)

- DESCRIPTION
 - Dyslipidémies dans 26 % des cas,
 - la plupart du temps réagissant aux statines
 - et réversibles à l'arrêt du traitement.

hypercholestérolémie

- BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE
 - Cholestérol Total, cholestérol HDL, LDL, triglycérides.
 - Bilan hépatique (TGO, TGP, GGT, PAL) et CPK.

- QUAND TRAITER
 - Patient sans antécédent cardiovasculaire : à l'appréciation du médecin.
 - Patient avec antécédent cardiovasculaire (patients coronariens, artéritiques,
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral, sujet diabétique, ...) : dès grade 1 (CT > 3g/l ou >7,75mmol/l)

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

- OBJECTIF
 - Maintenir le LDL cholestérol < 1 g.
- HYPERCHOLESTÉROLÉMIE DE NOVO
 - Mise en place d'un traitement par statines :
 - pravastatine (ex : Elisor[®], Vasten[®], ...)
 - simvastatine (ex : Lodalès[®], Zocor[®], ...)
- HYPERCHOLESTÉROLÉMIE CONNUE ET DÉSÉQUILIBRÉE
 - Majoration de la posologie de la statine utilisée ou instauration d'une bithérapie par adjonction d'un traitement
 - par l'ézétimibe (ex : Ezetrol[®], ...)
- SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT
 - Bilan hépatique (TGO, TGP, GGT, PAL) bilan lipidique (CT, HDL, LDL, TG) mensuel pendant les 3 premiers mois puis trimestriel (si équilibré).
 - Option : dosage des CPK au moindre signe musculaire car risque de potentialisation de la toxicité musculaire avec l'**everolimus (Afinitor[°])**.

Dysthyroïdies

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS
- sunitinib (Sutent®) • sorafenib (Nexavar®)

- DESCRIPTION

Asthénie faisant découvrir une hypothyroïdie :

- • Fréquence importante mais variable selon les études (sunitinib 53-85 %, sorafenib 21%).
- • Survenue précoce dès le second cycle.
- • Peut se corriger entre deux cycles.
- • Réversible à l'arrêt du traitement.
- • Symptômes non spécifiques mais asthénie réversible dans près de 50 % après mise en route du traitement par L-thyroxine.

Hyperthyroïdie : plus rare.

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

- • TSH, T4I.

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

- • TSH seule avant chaque cycle pendant les 4 premiers cycles.
- • Au delà des 4 premiers cycles : évaluation trimestrielle de la TSH.
- • Option : pour le **sunitinib**, en cas de dysthyroïdie sévère, TSH à J28 de chaque cycle.

SI HYPOTHYROÏDIE

- • Optimisation du dosage de L-thyroxine de 25 à 50 µg/j chez des sujets déjà traités.
- • Hypothyroïdie de NOVO :
 - Si TSH <10 mUI/l : surveillance biologique
 - Si TSH > 10 mUI/l avec T4I Normale mais symptômes d'hypothyroïdie ou euthyroïdie avec T4I basse à J1, à deux cycles successifs : traitement par Lthyroxine en débutant à 50 µg/j et en réajustant la posologie.

Toxicité pulmonaire

- MÉDICAMENTS CONCERNÉS :
- Erlotinib (Tarceva°), Gefitinib (Iressa°)
- Everolimus (Afinitor°), temsirolimus (Torisel°)
- Sorafenib (Nexavar°), sunitinib (Sutent°)
- Dasatinib(Sprycel°), imatinib (Glivec°)
Bortezomib(Velcade°), Thalidomide,
lenalidomide(Revlimid°), Anagrelide (Xagrid°)

Toxicité pulmonaire

- **Pneumopathies interstitielles**
 - diagnostic d'élimination
 - arrêt du traitement en cause généralement obligatoire
 - sauf inhibiteurs de mTor(Afinitor°) et dasatinib (Sprycel°) ou on diminue la posologie
- **Pleurésies**
- **Bronchospasme**
- **Thrombo-embolies sous anti-angiogéniques**
- **Hémoptysies sous anti-angiogéniques**

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

- Lors des visites usuelles de suivi, rechercher des signes pulmonaires à l'interrogatoire et à l'examen clinique, tels que toux dyspnée, douleur thoracique, fièvre, ...
- N'attendez pas pour adresser le patient à un spécialiste au moindre doute.

Principaux effets indésirables des hormonothérapies

- Des anti-estrogènes
- Des anti-aromatases
- Des progestatifs
- Des anti-androgènes

Des anti-estrogènes

- Médicaments concernés:
Nolvadex°(Tamoxifène°), Fareston°,
Fulvestran°
- Nausées en début de traitement
- Bouffées de chaleurs
- Prurit , allergies cutanées
- Risque thrombo-embolique
- Aménorrhée , oligoménorrhée
- Epaissement de l'endomètre et cancer utérin

Des anti-aromatases

- Médicaments concernés:
 Arimidex°, Aromasine°, Femara°
- Nausées en début de traitement
- Bouffées de chaleurs
- Douleurs articulaires
- Sécheresse vaginale
- Ostéoporose à surveiller par D.O.
- Hypercholestérolémie
- Accidents cardio-vasculaires
- Alopécie de grade 1 ou 2

Des progestatifs

- Médicaments concernés:
Farlutal°, Megace°, Prodasone°
- Prise de poids
- Accidents thrombo-emboliques

Des anti-androgènes

- Médicaments concernés:
Anandron°, Casodex°, Eulexine,
- Bouffées de chaleurs
- Gynécomasties
- Baisse de la libido

Merci de votre attention

Et bon courage !