

OnCible

Guide de ressources

Effets indésirables fréquents des traitements ciblés

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



Copyright © Octobre 2009

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

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



Les médicaments

Pour obtenir de l'information sur les effets secondaires d'un médicament en particulier, cliquez sur Médication dans le signet situé à gauche de l'écran

Alemtuzumab (MabCampath®)
Bevacizumab (Avastin®)
Cetuximab (Erbix®)
Dasatinib (Sprycel®)
Erlotinib (Tarceva®)
Everolimus (Afinitor®)
Gefitinib (Iressa®)
Imatinib (Gleevec®) – LMC
Imatinib (Gleevec®) – TSGI
Lapatinib (Tykerb®)
Nilotinib (Tasigna®)
Panitumumab (Vectibix®)
Rituximab (Rituxan®)
Sorafenib (Nexavar®)
Sunitinib (Sutent®) – LMC
Sunitinib (Sutent®) – TSGI
Temozolomide (Temodar®)
Trastuzumab (Herceptin®)



Aperçu de OnCible



Introduction

Remerciements

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

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

Pourquoi avoir créé ce Guide de ressources?

En raison du nombre croissant d'ordonnances de traitements ciblés administrés par voie orale rédigées, les **pharmaciens communautaires** se doivent de bien connaître les modes d'action et d'administration, la pharmacocinétique de base et les effets indésirables fréquents de ces médicaments anticancéreux. Le présent *Guide de ressources* est un outil pratique que les pharmaciens pourront utiliser dans leurs activités professionnelles quotidiennes.

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

Bien que les traitements ciblés soient, de façon générale, mieux tolérés que la chimiothérapie classique, ils sont associés à de nouveaux effets indésirables tels que l'éruption acnéiforme provoquée par les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) ainsi que la réaction cutanée main-pied causée par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase. Le *Guide de ressources* présente des stratégies pratiques de prévention et de prise en charge des effets indésirables fréquents destinées aux pharmaciens communautaires qui rencontrent des patients recevant un traitement ciblé.

Que sont les traitements ciblés?

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

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

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

Comment les traitements ciblés agissent-ils?

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

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

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

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

Tableaux des effets indésirables fréquents

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

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

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

À propos du Guide de ressources

Auditoire cible et objectif

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

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

Contenu du Guide de ressources

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

Ainsi, le programme *ON CIBLE* est axé sur la **prévention et la prise en charge des effets indésirables fréquents** des traitements ciblés. Le *Guide de ressources* ne contient pas de renseignements qui :

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

La définition des effets indésirables « fréquents » et « très fréquents » est fondée sur les déclarations présentées dans les monographies de produit. Le pharmacien communautaire se doit de savoir que les fabricants peuvent définir ces termes différemment et qu'il faut consulter les monographies pour obtenir de plus amples renseignements.

Malgré les efforts consentis pour assurer la fiabilité des renseignements contenus dans le présent document, ces derniers ne sont pas destinés à fournir une description complète de tous les effets indésirables des traitements ciblés dont il est question ici ou à remplacer l'information fournie dans la monographie des produits. Comme les données concernant ces nouveaux traitements connaissent une évolution constante, il est recommandé de ne pas utiliser le programme comme source unique d'information. Nous vous invitons à consulter d'autres documents lorsque ceux-ci sont offerts. Les renseignements présentés dans ce guide vous sont fournis à des fins éducatives seulement. La responsabilité des décisions particulières relatives aux soins incombe au clinicien qui prend en charge le patient recevant un traitement ciblé.

Lignes directrices factuelles

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

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

Structure du Guide de ressources

Le *Guide de ressources* est composé de 8 chapitres traitant chacun d'un traitement particulier utilisé pour inhiber une cible moléculaire précise chez les patients cancéreux. Dans chacun des chapitres, les sujets suivants sont abordés :

- Indication officielle du traitement
- Aperçu du traitement et de sa cible moléculaire
- Mode d'administration de chacun des agents de la classe thérapeutique
- Mode d'action
- Pharmacocinétique de base
- Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents
- Références

Chapitres

- **Aperçu de On CIBLE**
- **Aperçu des Anti-corps monoclonaux anti-CD**
rituximab (RituxanMD), alemtuzumab (MabCampathMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl**
imatinib (GleevecMD), dasatinib (SprycelMD), nilotinib (TasignaMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs du récepteur cKIT**
imatinib (GleevecMD), sunitinib (SutentMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs de l'EGFr**
erlotinib (TarcevaMD), géfitinib (IressaMD), cétuximab (ErbixMD), panitumumab (VectibixMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs du récepteur HER2**
lapatinib (TykerbMD), trastuzumab (HerceptinMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase**
sorafenib (NexavarMD), sunitinib (SutentMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs de la mTOR**
évérolimus (AfinitorMD), temsirolimus (ToriselMD).
- **Aperçu des Inhibiteurs du VEGF**
bevacizumab (AvastinMD).
- **Examen**
- **Formulaire d'évaluation du programme**

Formation continue

Objectif

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

Au terme de ce programme, vous serez en mesure :

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

Nombre de crédits

La réussite du programme donne droit à 10 crédits de formation continue, accordés par le CCEPP. Pour avoir droit à des crédits de formation continue, vous devez obtenir une note d'au moins 70 % à l'examen final et remplir l'évaluation du programme. Lorsque vous avez complété le programme avec succès, vous recevrez votre certificat de participation par courriel. Le CCEPP reconnaîtra l'accréditation de ce programme sous le numéro de dossier 1046-2009-346-I-P jusqu'au 19 août 2012.

Examen final et évaluation du programme

Pour avoir droit à des crédits de formation continue, vous devez obtenir une note d'au moins 70 % à l'examen final et remplir le formulaire d'évaluation du programme. Veuillez noter que vous ne pouvez faire l'examen final qu'à deux reprises. La réussite du programme donne droit à 10 crédits de formation continue. L'examen final comprend 27 questions à choix multiples et sa réalisation demande environ 30 minutes.

Directives concernant l'examen final et l'évaluation du programme Fixed

Lorsque vous avez terminé la lecture du programme, imprimez l'examen final et le formulaire d'évaluation. Vous pouvez obtenir les deux documents en cliquant dans le signet situé à la gauche de l'écran et en naviguant dans le menu déroulant à travers la table des matières. L'examen et le formulaire d'évaluation se trouvent à la fin.

Répondez aux questions de l'examen et remplissez le formulaire d'évaluation. Veuillez télécopier votre examen et votre formulaire d'évaluation dûment remplis au 306-545-7795. Si vous terminez avec succès le programme, vous recevrez votre certificat de participation par courriel.

Remarque : Les certificats seront envoyés par le CCEPP. Il arrive que ces courriers électroniques soient considérés comme des pourriels par les filtres de courrier indésirable. Veuillez donc vérifier votre dossier « Pourriels ». Si vous n'avez pas reçu votre certificat dans les 5 jours ouvrables suivant l'envoi de votre examen et de l'évaluation du programme, veuillez communiquer avec nous à l'adresse info@ccepp.ca.

En cas de difficultés, composez le 306-545-7790.

Qui a créé le Guide de ressources?

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

Comité de pharmaciens en oncologie

- Lucie Surprenant, B. Pharm., M. Sc., BCOP, coordonnatrice des services pharmaceutiques en oncologie, Centre hospitalier de St. Mary, Montréal, Québec (présidente du comité).
- Suzanne Frenette, B. Pharm., D.P.H., BCOP, coordonnatrice des services pharmaceutiques en oncologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec.
- Marie-Pascale Guay, B. Pharm, M. Sc., coordonnatrice des services pharmaceutiques en oncologie, Hôpital général juif – Sir Mortimer B. Davis, Montréal, Québec.

Comité de révision

- Annick Dufour, B. Pharm. M. Sc., pharmacienne régionale pour le Réseau Cancer Montérégie et pharmacienne en oncologie à l'Hôpital Charles-Lemoyne, Longueuil (Greenfield Park), Québec.
- Jean Morin, B. Pharm., D.P.H., BCOP, coordonnateur des soins et services pharmaceutiques en oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec.

Équipe de projet

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

Approbations

Le programme a été approuvé par le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) en 2009, et l'Association canadienne de pharmacie en oncologie (ACPhO) en 2009.

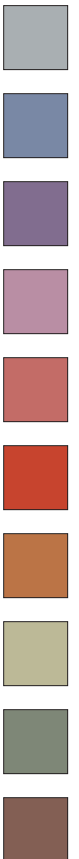
Divulgence des conflits d'intérêts possibles

La mise en oeuvre de ce programme de formation a été rendue possible grâce à une contribution inconditionnelle à visée éducative des sociétés pharmaceutiques suivantes : Hoffman-La Roche ltée, Novartis Pharma Canada inc. et Pfizer Canada Inc. Le financement offert par l'industrie pharmaceutique couvre les honoraires versés aux pharmaciens en oncologie du comité scientifique indépendant et aux réviseurs experts en contrepartie de leur expertise dans le domaine et du temps consacré à l'élaboration du programme.

Pour obtenir un exemplaire du Guide de ressources

Le Guide de ressources est offert gratuitement en français et en anglais sous forme de document PDF. Pour obtenir des exemplaires électroniques pouvant être disponibles en ligne sur votre site web, communiquez avec madame Lucie Surprenant, présidente du comité, à l'adresse lucie.surprenant@ssss.gouv.qc.ca.

Aperçu des anti-corps monoclonaux anti-CD



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

AcM anti-CD

Rituximab (Rituxan^{MD})
Alemtuzumab (MabCampath^{MD})

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des agents, veuillez consulter leur monographie respective^{1,2}. Les réactions liées à la perfusion qui surviennent parfois à

l'administration par voie intraveineuse de médicaments qui sont généralement administrés en clinique ou en milieu hospitalier ne seront pas abordées.

Deux médicaments sont couramment utilisés pour inhiber les effets de certains antigènes CD : le rituximab et l'alemtuzumab, agents intraveineux ayant des cibles moléculaires différentes^{1,2}.

Les antigènes CD et le cancer

Les cellules cancéreuses survivent en se dérochant à la mort cellulaire programmée, dite apoptose. Ils y résistent en neutralisant les protéines cellulaires qui prennent en charge ce processus naturel³. Les cellules peuvent cependant mourir de plus d'une façon. Les anticorps monoclonaux entraînent la mort cellulaire en ciblant les cellules cancéreuses afin qu'elles soient détruites par le système immunitaire^{1,4}.

Les anticorps monoclonaux anti-CD utilisent la même stratégie que les anticorps humains pour lutter contre le cancer. Ils ciblent des protéines précises, les antigènes, présentes à la surface des cellules cancéreuses. Ils s'y fixent, marquant ainsi les cellules à détruire. Le système immunitaire peut alors identifier les cellules et les éliminer⁴.

Deux de ces antigènes sont les molécules CD-20, qui se trouvent à la surface des lymphocytes B sains et malins⁵, et CD-52, présentes à la surface des lymphocytes T et B. L'antigène CD-52 entre également dans la composition des membranes d'autres cellules : les monocytes, les macrophages, les lymphocytes NK (*Natural Killer*) et les granulocytes^{4,7}.

Étant donné que les anticorps monoclonaux se fixent à toutes les cellules portant un antigène précis, ils peuvent détruire les cellules cancéreuses comme les cellules saines. La réduction du nombre de cellules saines peut provoquer certains effets indésirables^{4,7}.

Mode d'administration

Rituximab

- Le rituximab doit être administré par perfusion intraveineuse en clinique ou en milieu hospitalier.

Alemtuzumab

- L'alemtuzumab doit être administré par voie intraveineuse à l'hôpital ou en clinique.

Comme ces anticorps monoclonaux sont associés à des réactions d'hypersensibilité et à une toxicité liée à la perfusion intraveineuse, la vitesse de cette dernière est accrue graduellement, et les patients doivent être surveillés étroitement durant l'administration^{1,2}. Lorsque l'alemtuzumab est injecté par voie sous-cutanée, aucune augmentation progressive de la dose n'est nécessaire³. Toutefois, ce mode d'administration n'est pas approuvé actuellement au Canada.

Prophylaxie

Les patients sous alemtuzumab peuvent recevoir un traitement de prophylaxie comprenant l'association de triméthoprime et de sulfaméthoxazole, le famciclovir ou l'acyclovir durant leur traitement afin de réduire les risques d'infections opportunistes graves².

Mode d'action

Les anticorps monoclonaux anti-CD participent à la destruction des cellules cancéreuses en signalant ces dernières aux cellules immunitaires et en activant les facteurs du complément^{1-3,7}.

Rituximab

- Le rituximab cible l'antigène CD-20, une protéine présente à la surface des cellules leucémiques et lymphomateuses (lymphocytes B). Il se fixe à tout antigène CD-20 qu'il trouve, qu'il soit présent sur une cellule bénigne ou maligne, marquant la cellule pour destruction. Le système immunitaire élimine ensuite la cellule de la même façon qu'il supprimerait une bactérie ou un virus. L'organisme produira naturellement de nouveaux lymphocytes B sains en quelques mois.^{1,7}

Alemtuzumab

- L'alemtuzumab cerne l'antigène CD-52 sur les lymphocytes B et T, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes NK et les granulocytes. Il détruit les cellules cancéreuses en²⁻⁷ :
 - o envoyant un signal substitut aux cellules qui déclenchent l'apoptose;
 - o en ciblant les cellules qui doivent être détruites par le système immunitaire;
 - o en activant les facteurs du complément pour qu'ils suppriment les cellules.

Pharmacocinétique de base

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les interactions médicamenteuses des 2 médicaments^{1,2}. L'alemtuzumab et le rituximab peuvent modifier la capacité de l'organisme humain à répondre aux vaccins à virus vivants^{2,8}. En général, les patients sont informés qu'ils doivent renouveler leurs vaccins avant d'amorcer le traitement. Les vaccins à virus vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune et la méningite peuvent avoir des effets nuisibles chez les patients immunodéprimés⁸. L'administration d'un vaccin antigrippal annuel est recommandée^{1,2}.

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Le tableau présenté ci-dessous résume les effets indésirables couramment observés lors du traitement par le rituximab ou l'alemtuzumab^{1,2}. Les réactions liées à la perfusion sont les plus répandues^{1,2,5}. La fréquence des effets indésirables varie d'un médicament à un autre. Par exemple, les éruptions cutanées surviennent chez 40 % des patients traités par l'alemtuzumab, mais chez seulement 15 % de ceux recevant le rituximab⁵.

L'alemtuzumab a généralement des effets plus toxiques sur les systèmes sanguin et immunitaire que le rituximab parce que l'antigène CD-52 se trouve à la surface d'un plus grand nombre de cellules immunitaires⁶. Il supprime les lymphocytes T et est associé à des infections opportunistes. Les patients reçoivent donc habituellement un traitement préventif et sont étroitement surveillés pour tout signe d'infection⁹. Les effets indésirables associés à l'alemtuzumab se manifestent généralement au cours de la première semaine de traitement. La plupart sont d'intensité légère ou modérée et tendent à s'atténuer ou à se résorber durant le traitement².

Le rituximab ne cible pas les lymphocytes T. Il cause donc rarement des infections opportunistes¹. Pour prévenir une chute de la tension artérielle durant la perfusion, on demande aux patients recevant le médicament de ne pas prendre leur traitement antihypertenseur dans les 12 heures précédant l'administration du rituximab et de le reprendre une fois le traitement terminé².

Effets indésirables fréquents des anticorps monoclonaux anti-CD

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

Rituximab^{1,5}

Troubles sanguins

- Neutropénie, thrombopénie, anémie

Troubles cardiovasculaires

- Changement de la tension artérielle
- Fréquence cardiaque rapide
- Rétention liquidienne (œdème)
- Bouffées vasomotrices

Troubles oculaires

- Larmolement ou picotement oculaire
- Troubles digestifs
- Anorexie
- Diarrhée
- Indigestion, crampes
- Nausées et vomissements

Troubles généraux

- Asthénie ou fatigue
- Étourdissements
- Céphalées
- Douleur (musculaire, dorsale, abdominale, articulaire)
- Grands frissons

Infection

Réactions liées à la perfusion

- Frissons, fièvre

Troubles respiratoires

- Bronchospasme
- Toux
- Dyspnée
- Écoulement nasal, sinusite
- Irritation de la gorge

Troubles cutanés

- Éruptions cutanées, prurit

Alemtuzumab^{2,5}

Troubles sanguins

- Neutropénie, thrombopénie, anémie

Réactions liées à la perfusion

- Frissons, fièvre

Infection

- Infections opportunistes

Troubles généraux

- Asthénie ou fatigue
- Étourdissements
- Céphalées
- Insomnie
- Douleur (musculaire, dorsale, abdominale, articulaire)
- Grands frissons
- Septicémie

Troubles respiratoires

- Bronchospasme
- Toux
- Dyspnée
- Écoulement nasal, sinusite
- Irritation de la gorge

Troubles cardiovasculaires

- Changement de la tension artérielle
- Fréquence cardiaque rapide
- Rétention liquidienne (œdème)

Troubles digestifs

- Anorexie
- Constipation
- Diarrhée
- Indigestion, crampes
- Nausées et vomissements
- Stomatite

Troubles cutanés

- Éruptions cutanées, prurit

Troubles oculaires

- Larmolement ou picotement oculaire

Infection opportuniste

L'alemtuzumab réduit la capacité de l'organisme à répondre à une invasion d'un agent infectieux. Il peut donc favoriser la survenue d'infections graves ou opportunistes, telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* et des infections à herpèsvirus. Il peut réactiver le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr et le virus responsable de l'hépatite chez les patients ayant déjà été infectés par ces organismes, qui ne sont pas toujours éliminés par un traitement préventif^{2,3}.

Réactions cutanées possiblement mortelles

Bien que les éruptions cutanées constituent des effets indésirables couramment associés au rituximab, certaines réactions cutanées graves peuvent s'avérer mortelles. Dirigez tout patient présentant une éruption cutanée grave et des cloques vers des services d'urgence¹.

◀ Infection

Le système immunitaire des patients recevant des anticorps monoclonaux anti-CD est affaibli en raison de la présence de cellules cancéreuses. La fréquence des infections varie selon le type de traitement reçu, la gravité de l'affection, les maladies concomitantes, le nombre de traitements reçus et les antécédents d'infection du patient⁹.

Prévention

Les médecins, le personnel infirmier et les pharmaciens apprennent à leurs patients à reconnaître les symptômes des infections courantes, y compris^{1,2} :

- les infections bactériennes;
- les rhumes;
- les infections fongiques;
- les infections des voies urinaires;
- les infections virales, comme le zona, l'hépatite et l'herpès ainsi que celles causées par le virus Epstein-Barr;
- les infections à levures.

Adressez tout patient présentant les signes d'une infection à un médecin afin qu'il reçoive des soins immédiats^{1,2}.

Traitement d'ordonnance (alemtuzumab)

- Les agents antibactériens visant à prévenir la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et les médicaments antiviraux doivent être administrés au tout début du traitement par l'alemtuzumab et pendant au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose ou jusqu'à ce que le nombre des lymphocytes CD4+ soit supérieur ou égal à 200 cellules/ μ L afin de prévenir une réactivation virale⁹.
- Il n'est pas recommandé d'administrer de façon systématique un traitement antifongique préventif⁹.

Points clés : l'infection

Les anticorps monoclonaux anti-CD ciblent également des cellules saines du système immunitaire, réduisant ainsi la réponse de l'organisme contre les agents infectieux^{5,9}. La gravité des infections liées à ces médicaments varie de légère à potentiellement mortelle^{1,2}. Une surveillance étroite et une prise en charge des infections sont essentielles pour permettre aux patients de tirer entièrement profit du traitement reçu et d'améliorer leur chance de survie⁹.

Incitez les patients présentant ces signes généraux d'infection à consulter un médecin^{4,7} :

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

L'alemtuzumab, en particulier, peut réactiver un virus dormant, comme l'herpèsvirus, le cytomégalo virus (CMV), le virus responsable de l'hépatite et le virus Epstein-Barr. Il peut laisser un agent infectieux opportuniste, tel que celui responsable de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, attaquer l'organisme de patients immunodéprimés⁹.

Les effets indésirables les plus couramment observés lors d'un traitement par l'alemtuzumab comprennent les infections causées par des bactéries, des virus, des champignons et des protozoaires².

- Les infections bactériennes peuvent survenir durant les premières semaines de traitement, mais elles se manifestent de moins en moins fréquemment par la suite⁹.
- Les infections fongiques se présentent souvent peu de temps après la fin du traitement⁹.
- Les infections virales, notamment celles causées par la réactivation du CMV, se produisent habituellement entre la troisième et la huitième semaine du traitement et sont de moins en moins fréquentes par la suite⁹.

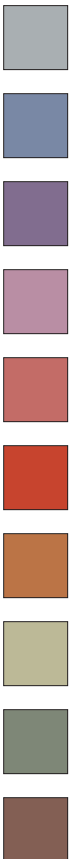
Les patients recevant le rituximab peuvent être atteints d'hépatite B, quoique rarement. Encouragez les patients éprouvant les symptômes suivants à consulter un médecin afin d'être évalués et traités, si nécessaire¹ :

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

Références

1. Monographie de Rituxan. Hoffman-LaRoche Itée, 18 février 2009.
2. Monographie de MabCampath. Genzyme Corporation, 27 janvier 2009
3. Gribben JG, Halleck M. Rediscovering alemtuzumab: current and emerging therapeutic roles. *Br J Haematol* 2009;144:818-831.
4. Cancer Research UK. *Alemtuzumab*. Cancer Help. Novembre 2007.
En ligne : www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=29354.
5. Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther* 2003;1:38-48.
6. Christian BA, Lin TS. Antibody therapy for CLL. *Semin Hematol* 2008;45:95-103.
7. Cancer Research UK. *Rituximab*. Cancer Help. Novembre 2007.
En ligne : www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=29372.
8. Sehn L. Follicular lymphoma: monitoring patients on rituximab maintenance therapy. *New Evidence in Oncology* 2008;7(July):26-29.
9. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, Cornely OA, *et al*. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009;88:121-132.

Aperçu des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl



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

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des agents, veuillez consulter leur monographie respective¹⁻⁴.

Bcr-Abl inhibitors

Imatinib (Gleevec^{MD})
Dasatinib (Sprycel^{MD})
Nilotinib (Tasigna^{MD})

Trois médicaments oraux inhibant l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl sont offerts au Canada¹⁻⁴. Leur mode d'action et les effets indésirables qu'ils provoquent sont comparables^{1-4,5}.

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

La protéine Bcr-Abl et le cancer

La cible principale des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl est l'oncoprotéine Bcr-Abl, qui est synthétisée par le chromosome Philadelphia (Ph), une chaîne d'ADN mutée. Ce chromosome est créé lorsque de petites sections d'ADN des chromosomes 9 et 22 permutent; ce processus est appelé « translocation »^{4,6}.

On croit que l'oncoprotéine Bcr-Abl est à l'origine de la LMC. Plus de 90 % des adultes atteints de LMC et jusqu'à 30 % de ceux présentant une LLA portent un chromosome Philadelphia (Ph+)⁶.

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl ciblent une tyrosine kinase située sur la portion Abl de l'oncogène. Les tyrosine kinases jouent un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire normale. Dans les cellules, elles régulent⁴ :

- la différenciation;
- le fonctionnement;
- la motilité;
- la prolifération;
- la survie.

La tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl active d'autres protéines de signalisation dans la cellule. Celles-ci stimulent à leur tour d'autres protéines de signalisation, ce qui déclenche une cascade d'activation protéique croissante. La transmission continue de signaux déclenche la croissance désordonnée des cellules⁵.

La tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl utilise une molécule de phosphate tirée de l'adénosine triphosphate (ATP), un agent biochimique libre qui se lie à un site spécifique de la protéine Bcr-Abl et qui active ainsi d'autres protéines de signalisation. Si ce site de liaison est occupé, l'ATP ne peut libérer sa molécule de phosphate, et la protéine Bcr-Abl est alors incapable d'activer les protéines de signalisation qui favorisent la croissance cellulaire. Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl ciblent donc ce site de liaison pour désactiver la tyrosine kinase de la protéine et prévenir l'évolution de la leucémie⁵.

Mode d'administration

Le schéma posologique des médicaments dépend de la maladie et de son stade. Le réglage des doses est fréquent et repose sur la réponse du patient, les effets indésirables éprouvés et les traitements concomitants⁶. Les interruptions et la non-observance du traitement par l'imatinib peuvent avoir pour conséquences des résultats non souhaités, y compris une réponse thérapeutique sous-optimale¹².

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

- Il faut prendre l'imatinib avec des aliments afin d'éviter les nausées et les vomissements⁵.
- Il est conseillé de prendre des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium jusqu'à 2 heures avant et 2 heures après l'administration du dasatinib².
- Le nilotinib doit être pris à jeun, car la nourriture augmente son absorption^{3,8}.
- Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent de l'acétaminophène (p. ex., TylenolMD) pendant leur traitement par l'imatinib, car il augmente les risques d'hépatotoxicité.
- Les patients ne doivent pas consommer de pamplemousses, de jus de pamplemousse, de caramboles, de jus de pomme grenade et d'oranges de Séville (oranges amères)¹.
- La suppression prolongée de la sécrétion d'acide gastrique par des médicaments contre les ulcères gastriques réduit l'exposition générale au dasatinib^{2,6}.

Imatinib

- Informez les patients de prendre l'imatinib en mangeant, 1 ou 2 fois par jour, tel que requis, avec un verre d'eau. Les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés peuvent les dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de pomme. Il faut alors brasser le liquide jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissout et le boire sans tarder. Toute trace du médicament doit être consommée¹.

Dasatinib

- Le dasatinib doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture. Contrairement à l'imatinib, les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne peuvent pas être coupés ou écrasés².

Nilotinib

- Les patients traités par le nilotinib doivent suivre des directives très strictes. Les gélules doivent être prises 2 fois par jour, à un intervalle de 12 heures. Elles doivent être avalées entières, avec de l'eau. Les patients ne peuvent pas manger pendant au moins 2 heures avant et une heure après avoir pris le médicament³.

Les patients qui omettent de prendre une dose d'un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl doivent prendre la dose suivante, comme prévu. Ils ne doivent pas doubler la dose la fois suivante pour compenser.

Mode d'action

Imatinib

- L'imatinib inhibe l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl. Pour ce faire, il occupe le site de liaison de l'ATP sur la protéine. Par ce mode d'action, l'imatinib^{1,4}:
 - o freine la croissance et la prolifération cellulaires;
 - o provoque l'apoptose.

Dasatinib

- Le dasatinib inhibe lui aussi la tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl, mais également les kinases de la famille SRC et celles du récepteur c-KIT de l'éphrine et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) bêta^{2,6}. Il peut emprunter ces voies alternes de signalisation pour surmonter la résistance à l'imatinib⁶. La structure de cet inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération diffère de celle de l'imatinib.

Nilotinib

- Le nilotinib appartient aussi à la deuxième génération d'inhibiteurs du récepteur tyrosine kinase de la Bcr-Abl, du récepteur KIT, du PDGFR et de l'éphrine^{3,6}. Il en perturbe l'activité enzymatique en se fixant au site de liaison de l'ATP sur la tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl. Le nilotinib a une structure chimique apparentée à celle de l'imatinib⁶.

Changement de couleur de la peau ou des cheveux

Imatinib
Une repigmentation des cheveux gris peut se produire chez un petit pourcentage de patients traités par l'imatinib¹⁸.

Pharmacocinétique de base

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont métabolisés dans le foie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450^{1-3,6}. Les médicaments qui ont un effet inducteur sur les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la concentration plasmatique de l'imatinib et, par conséquent, l'efficacité du traitement. Si l'administration de ces médicaments ne peut être évitée, on recommande une surveillance étroite de l'efficacité du traitement et des signes de toxicité chez les patients recevant un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl⁶.

Le nilotinib inhibe également les isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et UGT1A1, ce qui augmente la concentration sérique des médicaments qu'elles métabolisent⁶. De plus, il constitue un inducteur des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 et réduit ainsi la concentration sérique des médicaments éliminés par les voies les faisant intervenir⁶.

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont généralement bien tolérés¹⁻³. La majorité des effets indésirables qu'ils causent se résorbent après une réduction de la dose ou un repos thérapeutique⁶.

Le tableau d'effets indésirables des différents médicaments de la classe est comparable, mais diffère en certains points. Par exemple, la rétention liquidienne, qui prend couramment la forme d'un œdème périorbital, est fréquente chez les patients traités par l'imatinib (de 62 à 72 %) et le dasatinib (50 %), mais pas chez ceux recevant le nilotinib (0 %)^{6,8}. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables fréquents de chaque médicament^{1-3,6}.

L'effet indésirable le plus fréquemment associé aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl est la myélosuppression, c'est-à-dire la suppression de l'activité de la moelle osseuse, qui provoque une baisse du nombre de cellules sanguines^{1-3,8}. Ses signes et symptômes comprennent la fatigue, la faiblesse, les saignements et les ecchymoses spontanés, ainsi que les infections fréquentes accompagnées de fièvre, de frissons, d'une irritation de la gorge ou de stomatite. Adressez tout patient présentant ce groupe de symptômes à un oncologue pour qu'il soit évalué sans tarder. Les effets indésirables graves et limitant la dose se produisent, par exemple, chez seulement 2 à 5 % des patients sous imatinib³.

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

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

Imatinib

Très fréquents

Troubles cardiovasculaires

- **Rétention liquidienne**, p. ex., enflure autour des yeux, gain de poids

Troubles digestifs

- Douleur abdominale, **diarrhée**, indigestion, nausées, vomissements

Troubles généraux

- **Douleur aux os, aux muscles et aux articulations**
- Fatigue
- Céphalées
- Crampes musculaires
- Troubles cutanés
- **Éruptions cutanées**, prurit

Fréquents

Troubles digestifs

- Enflure de l'abdomen, constipation, flatulences, gastrite, brûlures d'estomac, perte d'appétit, ulcères buccaux, altération du goût, perte de poids

Troubles généraux

- Allergies, saignements ou ecchymoses, frissons, étourdissements, perte de cheveux, bouffées vasomotrices, infections, insomnie, saignement de nez, sueurs nocturnes, engourdissements, picotements, faiblesse

Troubles oculaires

- Vision floue, conjonctivite, sécheresse oculaire, augmentation de la production de larmes

Troubles de l'appareil locomoteur

- Enflure des articulations, tension musculaire

Troubles cutanés

- Perte de sensibilité cutanée, sensibilité au soleil

Dasatinib

Fréquents

Troubles cardiovasculaires

- **Rétention liquidienne**

Troubles digestifs

- **Diarrhée**, nausées, douleur gastrique, vomissements

Troubles généraux

- Fatigue, fièvre, céphalées, **douleur aux os, aux muscles et aux articulations**, douleur

Troubles hématologiques

- Saignement
- Infection

Troubles respiratoires

- Toux, dyspnée, épanchement pleural

Troubles cutanés

- **Éruptions cutanées**

Nilotinib

Très fréquents

Troubles digestifs

- **Diarrhée**, constipation, nausées, vomissements

Troubles généraux

- Fatigue, céphalées

Troubles cutanés

- Prurit, **éruptions cutanées**

Fréquents

Troubles digestifs

- Douleur abdominale, flatulences, indigestion

Troubles généraux

- **Douleurs aux os, aux muscles et aux articulations**, étourdissements, malaise général, bouffées vasomotrices, insomnie, sensation de tourbillonnement, sueurs nocturnes, hyperhidrose, picotements ou engourdissements, troubles de la voix

Troubles cutanés

- Perte de cheveux, rougeur ou sécheresse cutanée

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

Recommandez aux patients présentant les symptômes fréquents suivants de consulter un médecin¹ :

- œdème localisé (enflure ou douleur dans une partie du corps);
- baisse du nombre de globules sanguins (faiblesse, saignement ou ecchymoses spontanés, infection fréquente accompagnée de maux de gorge, de frissons, de douleur buccale ou d'ulcères buccaux);
- œdème périphérique (gain de poids rapide, enflure du visage, autres signes de rétention liquidienne).

Informez les patients présentant les symptômes peu fréquents suivants de consulter un médecin sans tarder¹ :

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

Avisez les patients présentant les effets indésirables rares suivants d'obtenir des soins médicaux d'urgence¹ :

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

Quand adresser un patient traité par le dasatinib à un médecin

Adressez les patients présentant les signes ou les symptômes suivants à un médecin ou à un service d'urgence sans tarder² :

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

Quand adresser un patient traité par le nilotinib à un médecin

Incitez les patients présentant les signes ou les symptômes des effets indésirables suivants à consulter un médecin le plus rapidement possible³ :

- troubles sanguins (fièvre, gorge irritée, faiblesse, ecchymoses, infections fréquentes);
- troubles oculaires (vision floue, perte de vision, sang dans les yeux);
- rétention liquidienne (enflure, gain de poids, essoufflement accru);
- troubles digestifs (douleur abdominale, nausées, vomissements, selles noires, constipation, enflure de l'abdomen);
- hyperglycémie (soif excessive, forte diurèse, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue);
- troubles rénaux (soif, sécheresse de la peau, urine foncée, faible diurèse);
- troubles hépatiques (jaunissement de la peau ou des yeux, perte d'appétit, urine pâle, nausées);
- troubles cutanés (éruptions cutanées, saillies rouges douloureuses, douleur articulaire ou musculaire).
- Avisez les patients présentant les signes ou les symptômes des effets indésirables suivants d'obtenir des soins médicaux d'urgence³ :
- caillots sanguins (enflure ou douleur dans une partie du corps);
- troubles pulmonaires, y compris l'épanchement pleural ou l'œdème pulmonaire (difficulté à respirer, toux, respiration sifflante, enflure des mains et des pieds);
- allongement de l'intervalle QT ou autres troubles cardiaques, y compris la douleur thoracique, l'hypertension, un rythme cardiaque irrégulier, des palpitations et des évanouissements;
- infection grave, y compris une pancréatite (fièvre, frissons importants);
- accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie, céphalées, difficulté à parler, délires).

◀ Diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable éprouvé très fréquemment par les personnes traitées par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl. Elle survient chez près de 45 % des patients sous dasatinib ou imatinib et de 22 % des patients traités par le nilotinib¹⁻³. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de la prévenir²¹.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge Traitements en vente libre ²⁶ Adressez le patient à un médecin si une diarrhée d'intensité modérée ne s'atténue pas après 24 heures de traitement.	Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium ^{MD}) contre la diarrhée précoce Légère à modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice de l'emballage : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ^{21,22,26}	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 à 4 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ²¹	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ²²	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire de petites quantités d'aliments et de liquides plus fréquemment;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

La plupart des cas de diarrhée entraînée par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont d'intensité légère à modérée^{1-3,7-9}. Aucune lignes directrices cliniques sur la prise en charge de cet effet indésirable n'ont été publiées, mais les experts recommandent généralement d'utiliser un antidiarrhéique^{7,9,10}.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander¹⁹ :

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

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées surviennent souvent peu de temps après la mise en route du traitement, mais pas toujours. Elles se produisent chez environ un tiers des patients traités par l'imatinib et chez approximativement 20 % des patients sous nilotinib ou dasatinib^{1,8,9}.

Prévention	<p>Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur¹⁵⁻¹⁷ :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles de bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;• d'hydrater leur peau 2 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno^{MD}, ou une crème épaisse et émolliente, telle que la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};• d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;• d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend^{MD} ou Cover FX^{MD}, pour cacher les éruptions;• de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD};• d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 15 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane;• de ne pas prendre de douche ou de bain chauds.	
Prise en charge	Traitements en vente libre Éruptions cutanées légères à modérées ^{9,11} <ul style="list-style-type: none">• Antihistaminique (diphenhydramine)• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 0,5 %)• Préparations à base de goudron de houille	Traitements d'ordonnance Éruptions cutanées modérées à graves ^{8,9,15} <ul style="list-style-type: none">• Traitement de courte durée par des corticostéroïdes oraux, associés ou non à un onguent contenant 0,1 % d'acétonide de triamcinolone• Interruption temporaire du traitement jusqu'à la résorption de l'éruption, suivie d'une reprise du traitement à faible dose

Points clés : les éruptions cutanées

Les femmes et les personnes recevant de fortes doses sont plus sujettes aux éruptions cutanées⁹. Le type d'éruptions le plus couramment observé se manifeste par des plaques et des saillies sur les avant-bras, le tronc et, parfois, le visage. Elles sont souvent accompagnées de démangeaisons et peuvent s'infecter et se couvrir d'une croûte si le patient se gratte. Cette éruption généralisée est habituellement d'intensité légère et, dans la plupart des cas, spontanément résolutive – elle a une durée de vie naturelle⁸.

La reconnaissance précoce des symptômes, l'amorce rapide d'un traitement symptomatique et, si nécessaire, l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl sont les étapes déterminantes de la prise en charge⁹. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des symptômes d'intensité légère à modérée⁹. En cas d'apparition d'une éruption cutanée grave, adressez le patient à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris^{5,7,9}.

Les éruptions cutanées peuvent s'aggraver à la suite d'une exposition au soleil⁸.

Contrairement aux éruptions cutanées causées par les allergies, il est possible que celles provoquées par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl ne réapparaissent pas après une reprise du traitement à une dose plus faible que celle administrée avant le repos thérapeutique⁷. Les patients traités par l'imatinib qui présentent une éruption cutanée ne semblent pas en être atteints lorsqu'ils reçoivent le dasatinib⁷.

◀ Douleur aux os, aux muscles et aux articulations

Environ 25 à 50 % des patients sous imatinib⁹, 12 à 35 % de ceux traités par le dasatinib² et 6 à 8 % des personnes recevant le nilotinib³ souffrent de douleurs aux os et aux muscles ou de crampes musculaires. La douleur aux muscles et aux os est habituellement d'intensité légère à modérée et peut être soulagée sans réduction de la dose d'imatinib⁹.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge	<p>Les mesures suivantes peuvent soulager la douleur ou les crampes musculaires^{9,10} :</p> <ul style="list-style-type: none">• suppléments de calcium;• suppléments de magnésium;• analgésiques doux (à l'exception de l'acétaminophène chez les patients sous imatinib). <p>Pour la prise en charge de la douleur osseuse légère¹⁰ :</p> <ul style="list-style-type: none">• AINS chez les patients ayant un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/mm³ et ne présentant aucuns antécédents d'hémorragie gastro-intestinale

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

Les crampes musculaires se produisent d'ordinaire aux mains, aux pieds, aux mollets ou aux cuisses des patients recevant un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl. Elles ont été décrites comme étant des contractions musculaires soutenues. Leur présentation, leur fréquence et leur gravité ne semblent pas changer avec le temps. Elles peuvent être liées à l'effort et tendent à survenir la nuit^{9,10}.

Les patients sous imatinib peuvent prendre des AINS pour soulager la douleur musculaire ou osseuse, pourvu qu'ils présentent un nombre de plaquettes normal⁵.

La douleur aux os et aux articulations a tendance à apparaître au cours du premier mois de traitement et à s'apaiser après quelques mois. La douleur touche généralement les os des jambes, les hanches et les genoux et peut ne pas être bilatérale¹⁰.

Aucunes lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de cet effet indésirable n'ont été publiées, mais des rapports de cas et l'expérience d'experts suggèrent que, chez certains patients, l'administration de suppléments de minéraux peut soulager la douleur⁹⁻¹¹.

◀ Rétention liquidienne

La rétention liquidienne (œdème) survient fréquemment pendant le traitement par l'imatinib et le dasatinib, mais pas durant celui par le nilotinib¹⁻³. Elle se présente chez au moins 50 % des patients sous imatinib et chez 10 à 22 % de ceux recevant le dasatinib⁷⁻¹⁰.

Prévention	Conseillez aux patients ^{8,9} : <ul style="list-style-type: none">• de limiter leur consommation de sel. S'ils présentent une enflure des paupières ou autour des yeux, les patients doivent ⁸ : <ul style="list-style-type: none">• dormir avec la tête surélevée.	
Prise en charge	Traitement en vente libre <p>Légère rétention liquidienne périorbitale</p> <ul style="list-style-type: none">• Pour prendre en charge l'enflure autour des yeux, le patient peut dormir avec la tête surélevée ou utiliser un agent qui raffermi la peau, p. ex., la crème Préparation H^{MD} contenant de la phényléphrine ou de la lanoline (évitiez que le produit entre en contact avec les yeux)⁸.	Traitements d'ordonnance <p>Légère rétention liquidienne périphérique</p> <ul style="list-style-type: none">• Onguent topique pour les yeux contenant 0,25 % de phényléphrine^{8,9}• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %)⁹ <p>Rétention liquidienne modérée</p> <ul style="list-style-type: none">• Faible dose d'un diurétique de l'anse, p. ex., furosémide associé à des suppléments de calcium et de magnésium⁸• Surveillance étroite des électrolytes⁸

Points clés : la rétention liquidienne

Rétention liquidienne périphérique

La rétention liquidienne (œdème) périphérique est habituellement superficielle et d'intensité légère à modérée. Sa survenue est fonction de la dose. Le plus fréquemment, elle prend la forme d'une enflure des paupières ou du contour des yeux (œdème périorbital), qui est plus prononcée le matin et souvent associée à une enflure des chevilles, des pieds et des mollets.

La rétention liquidienne périphérique tend à s'atténuer graduellement⁸. Elle se manifeste le plus fréquemment chez¹⁰ :

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

Épanchement pleural

L'épanchement pleural (excès de liquide autour des poumons) survient rarement lors d'un traitement par l'imatinib et le nilotinib, mais fréquemment à l'administration de dasatinib (chez 14 à 30 % des patients)^{7,8}. Il survient plus souvent chez les patients⁷ :

- recevant de fortes doses de dasatinib;
- présentant des antécédents de cardiopathie, d'hypertension, d'éruptions cutanées, de maladie auto-immune et d'hypercholestérolémie.

Il peut survenir n'importe quand entre la cinquième semaine et la première année de traitement⁷. Chez les patients sous dasatinib, il faut surveiller les signes précoces de rétention liquidienne, tels que^{7,8} :

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

Il est essentiel d'intervenir rapidement; adressez tout patient présentant des symptômes de rétention liquidienne à un médecin afin qu'il puisse obtenir des soins sans tarder⁸. Recommandez aux patients de se peser régulièrement et de vous informer de tout gain de poids supérieur ou égal à 5 lb (2,27 kg)¹⁴. Une rétention liquidienne centrale, soit dans ou autour des poumons, de l'estomac, des tissus centraux, du cœur ou du cerveau – souvent associée à un gain de poids rapide – peut s'avérer mortelle⁸⁻¹⁰.

Références

1. Monographie de Gleevec. Novartis Pharma Canada inc., 31 décembre 2008.
2. Monographie de Sprycel. Bristol-Myers Squibb, 20 janvier 2009.
3. Monographie de Tasigna. Novartis Pharma Canada inc., 5 septembre 2008.
4. Krause DS, Va Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New Engl J Med* 2005;353:172-187.
5. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Managed Care Pharm* 2007;13(Suppl A):S8-12.
6. McFarland KL, Wetzstein GA. Chronic myeloid leukemia therapy: focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Control* 2009;16:132-140.
7. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. V2, 2009.*
En ligne : www.nccn.org/index.asp.
8. Quintás-Cardama A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
9. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon F-X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med* 2002;347:446.
10. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, Giles F, *et al.* Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004;100:2396-2402.
11. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
12. Regroupement des pharmaciens en oncologie. *General information for patients. Protocol: Erlotinib.*
Conseil de lutte contre le cancer. APES. GEOQ. Septembre 2005.
13. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
14. Houry HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, *et al.* Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Cancer* 2009;115:1381-94.
15. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist* 2004;9:271-281.
16. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-1647.
17. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, *et al.* HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist* 2005;10:345-356.
18. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
19. Segal S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.
20. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. *Imatinib.* OncoLink. 2009.
En ligne : www.oncolink.org.

Aperçu des inhibiteurs du récepteur KIT



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

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des agents, veuillez consulter leur monographie respective¹⁻².

Inhibiteurs du récepteur KIT

Imatinib (Gleevec^{MD})
Sunitinib (Sutent^{MD})

Deux traitements oraux inhibant l'activité des tyrosine kinases présentes sur les récepteurs du facteur de croissance des cellules souches (KIT) sont offerts au Canada^{1,2}. Bien que ces médicaments ciblent aussi d'autres tyrosine kinases, le présent chapitre est axé sur l'inhibition de la voie de signalisation du récepteur KIT dans le traitement des patients porteurs de tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI)^{1,2}. L'utilisation du nilotinib (voir le chapitre sur les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl) dans le traitement des TSGI est en cours d'évaluation.

Le récepteur KIT et le cancer

La protéine KIT est un récepteur cellulaire transmembranaire. Étant donné que les facteurs de croissance des cellules souches s'y lient, elle porte également le nom « récepteur du facteur de croissance des cellules souches ». Lors de sa liaison au récepteur KIT, le facteur de croissance des cellules souches active une cascade de signalisation cellulaire qui provoque³ :

- la croissance cellulaire;
- la différenciation cellulaire;
- la survie cellulaire.

Des mutations du récepteur KIT sont présentes dans environ 95 % des cellules des TSGI. Elles permettent au récepteur KIT de s'activer de façon indépendante et d'envoyer des signaux de croissance dans la cellule sans qu'un facteur de croissance des cellules souches ne vienne s'y lier³. Les cellules des TSGI peuvent par conséquent croître, proliférer et survivre sans être régulées par le facteur de croissance des cellules souches³.

Nombre de mutations génétiques peuvent altérer le récepteur KIT et activer ainsi la transmission continue de signaux de croissance dans les cellules des TSGI. Certaines recherches portent à croire que le site où la mutation se produit aurait une importance pronostique, et une analyse des mutations pourrait fournir des indices quant à l'agressivité tumorale et à la réponse potentielle à un traitement³.

Mode d'administration

Imatinib

- Informez les patients de prendre l'imatinib en mangeant, 1 ou 2 fois par jour, tel que requis, avec un verre d'eau. Les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés peuvent les dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de pomme. Il faut alors brasser le liquide jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissout et le boire sans tarder. Toute trace du médicament doit être consommée¹.

Comment prendre l'imatinib

- Il faut prendre l'imatinib avec des aliments afin d'éviter les nausées et les vomissements⁴.
- Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent de l'acétaminophène (p. ex., TylenolMD) pendant leur traitement par l'imatinib, car il augmente les risques d'hépatotoxicité¹.

Sunitinib

- Le sunitinib est administré 1 fois par jour, avec ou sans nourriture, selon un schéma cyclique de 4 semaines suivies de 2 semaines de repos².

Pendant le traitement par l'un ou l'autre des inhibiteurs du récepteur KIT, les patients ne doivent pas consommer de pamplemousses, de jus de pamplemousse, de caramboles, de jus de pomme grenade et d'oranges de Séville (oranges amères), qui pourraient modifier le taux plasmatique du médicament^{1,2}.

S'ils oublient une dose d'un des 2 produits, ils doivent la prendre le plus tôt possible le jour même. Toutefois, s'il reste peu de temps avant la prochaine dose, ils doivent sauter la dose oubliée et reprendre l'horaire de traitement habituel. Ils ne doivent pas doubler la dose le lendemain^{1,2}.

Mode d'action

Les inhibiteurs du récepteur KIT sont de petites molécules qui inhibent directement l'activité des tyrosine kinases sur les récepteurs KIT. Ils se lient aux récepteurs tyrosine kinases afin de prévenir leur interaction avec l'adénosine tri-phosphate (ATP) ou d'autres substances, ce qui stoppe la transmission du signal cellulaire¹⁻³.

Imatinib

L'imatinib inhibe l'activité des tyrosine kinases sur les récepteurs KIT. Dans les cellules des TSG1, il se lie au site ATP des récepteurs afin d'interrompre la signalisation. En bloquant ce site, il empêche la tyrosine kinase d'activer biochimiquement les protéines de signalisation intracellulaires. L'imatinib^{1,4} :

- inhibe la signalisation anormale;
- freine la prolifération de cellules;
- provoque l'apoptose.

Le médicament inhibe aussi la tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl dans les cas de leucémie myéloïde chronique et les récepteurs tyrosine kinase du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)¹.

Sunitinib

Le sunitinib cible différentes voies de signalisation afin de bloquer l'activité d'un bon nombre de tyrosine kinases participant à la croissance et à la propagation tumorales. À l'instar de l'imatinib, le sunitinib vise la tyrosine kinase présente sur les récepteurs KIT des cellules des TSGI. Il inhibe également les tyrosine kinases du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), empêchant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs, et il cible les voies de signalisation sous la médiation du PDGF, qui joue possiblement un rôle dans l'apparition des TSGI^{2,3,5}. De plus, il bloque l'activité du récepteur tyrosine kinase de classe 3 (FLT3), du récepteur du facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (RET).

En interrompant la signalisation cellulaire anormale, le sunitinib inhibe^{2,5}:

- la croissance et la prolifération des cellules des TSGI;
- la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur et aux abords des tumeurs;
- la migration des cellules cancéreuses.

Pharmacocinétique de base

L'imatinib et le sunitinib sont métabolisés principalement par la voie faisant intervenir l'isoenzyme hépatique CYP3A4^{1,2}. Ils interagissent avec de nombreux inducteurs, inhibiteurs et substrats de la CYP3A4^{1,2}. L'imatinib interagit également avec la voie métabolique à laquelle contribue la CYP2D6^{1,2}.

Le sunitinib peut prolonger les intervalles QT et PR et diminuer la fréquence cardiaque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'il est prescrit en association avec d'autres médicaments qui ont un potentiel dysrythmique ou qui prolongent l'intervalle PR, y compris les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les digitaliques et les inhibiteurs de la protéase du VIH².

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

La plupart des patients traités par un inhibiteur du récepteur KIT éprouvent des effets indésirables¹. Comme chaque médicament cible une voie de signalisation différente, le type et la fréquence des effets indésirables varient d'un produit à l'autre. Par exemple, l'imatinib est très couramment associé à une rétention liquidienne, alors que la réaction cutanée main-pied survient très fréquemment chez les personnes prenant le sunitinib^{1,2}. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables très fréquents et fréquents de chacun des médicaments^{1,2,7}.

Changement de couleur de la peau ou des cheveux

Imatinib

- Une repigmentation des cheveux gris peut se produire chez un petit pourcentage de patients traités par l'imatinib⁸.

Sunitinib

- Des changements de couleur de la peau ou des cheveux, notamment un jaunissement ou une perte de couleur totale, peuvent survenir durant la première semaine de traitement par le sunitinib. Assurez à vos patients que cet effet indésirable est réversible à la fin du traitement⁶.

Effets indésirables fréquents et très fréquents des inhibiteurs du récepteur KIT

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

Imatinib

Très fréquents

Troubles cardiovasculaires

- **Rétention liquidienne**, p. ex., enflure autour des yeux, gain de poids

Troubles digestifs

- Douleur abdominale, **diarrhée**, indigestion, nausées, vomissements

Troubles généraux

- Douleur aux os, aux muscles et aux articulations
- Fatigue
- Céphalées
- Crampes musculaires

Troubles cutanés

- **Éruptions cutanées, prurit**

Fréquents

Troubles digestifs

- Enflure de l'abdomen, constipation, flatulences, gastrite, brûlures d'estomac, perte d'appétit, ulcères buccaux, altération du goût, perte de poids

Troubles généraux

- Allergies, saignements ou ecchymoses, frissons, étourdissements, perte de cheveux, bouffées vasomotrices, infection, insomnie, saignements de nez, sueurs nocturnes, engourdissements, picotements, faiblesse

Troubles oculaires

- Vision floue, conjonctivite, sécheresse oculaire, augmentation de la production de larmes

Troubles de l'appareil locomoteur

- Enflure des articulations, tension musculaire

Troubles cutanés

- Perte de sensibilité cutanée, sensibilité au soleil

Sunitinib

Très fréquents

Troubles sanguins

- Baisse du nombre de globules blancs et de plaquettes

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles digestifs

- Constipation, **diarrhée**, perte d'appétit, douleur ou irritation buccale, nausées, **stomatite**, altération du goût, indigestion, vomissements

Troubles généraux

- Fatigue, céphalées

Troubles cutanés

- **Réaction cutanée main-pied, éruptions cutanées**, changement de couleur des cheveux, décoloration de la peau

Fréquents

Troubles hémorragiques

- Saignements de nez

Troubles cardiovasculaires

- Enflure

Troubles digestifs

- Douleur abdominale

Troubles généraux

- Étourdissements, faiblesse

Infection

Troubles cutanés

- Sécheresse de la peau

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

Recommandez aux patients présentant les symptômes fréquents suivants de consulter un médecin¹ :

- œdème localisé (enflure ou douleur dans une partie du corps);
- baisse du nombre de globules sanguins (faiblesse, saignement ou ecchymose spontanés, infection fréquente accompagnée de maux de gorge, de frissons, de douleur buccale ou d'ulcères buccaux);
- œdème périphérique (gain de poids rapide, enflure du visage, autres signes de rétention liquidienne).

Informez les patients présentant les symptômes peu fréquents suivants de consulter un médecin sans tarder¹ :

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

Avisez les patients présentant les effets indésirables rares suivants d'obtenir des soins médicaux d'urgence¹ :

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

Quand adresser un patient traité par le sunitinib à un médecin

Incitez les patients présentant un des groupes de symptômes suivants à consulter un médecin sans tarder² :

- saignements (sang dans les selles ou les urines, saignements de nez) et infections;
- caillots sanguins (douleur intense, enflure ou rougeur des jambes, douleur thoracique intense accompagnée d'essoufflement);
- troubles cardiaques (essoufflement, fatigue, enflure des pieds et des chevilles);
- baisse de la fonction thyroïdienne (fatigue, constipation, sécheresse de la peau, gain de poids);
- baisse du nombre de globules blancs (infection, fièvre, saignement);
- myopathie ou rhabdomyolyse (douleur ou faiblesse musculaire, urine foncée);
- pancréatite (douleur abdominale, fièvre, nausées, vomissements).

Quand mettre fin au traitement par le sunitinib

Recommandez aux patients qui présentent des battements de cœur trop rapides, trop forts ou irréguliers, des étourdissements, des évanouissements ou des convulsions de cesser de prendre le sunitinib et d'obtenir des soins médicaux d'urgence².

◀ Réaction cutanée main-pied

Environ 14 % des patients atteints de TSGI traités par le sunitinib présentent une réaction cutanée main-pied, aussi connue sous les noms « syndrome mains-pieds » et « érythrodysesthésie palmo-plantaire »².

Prévention

Au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, il est essentiel d'éviter la pratique d'activités pouvant causer un traumatisme et de se reposer⁹. Conseillez vivement aux patients^{9,10} :

- d'obtenir une manucure ou un soin des pieds afin de faire retirer la peau épaisse et les cals, puis d'hydrater leur peau avec une crème;
- d'utiliser une crème hydratante;
- de porter des chaussures ou des pantoufles souples et non serrées, des semelles absorbantes en mousse, des coussinets en gel pour protéger les points de pression et des chaussettes en coton;
- de protéger les régions calleuses au moyen de chaussures souples et garnies d'une doublure;
- de réduire l'exposition des mains et des pieds à l'eau chaude (douche, lavage de la vaisselle, etc.);
- d'éviter la friction excessive des mains et des pieds lors de la réalisation de tâches;
- de ne pas faire d'exercices vigoureux ou d'activités qui mettent les mains et les pieds à rude épreuve;
- de porter des gants ou des chaussettes en coton épais afin de protéger leurs mains et leurs pieds et de garder ceux-ci au sec;
- de signaler sans tarder tout signe ou symptôme de réaction cutanée main-pied afin de s'assurer qu'un traitement précoce sera prodigué.

Prise en charge

Traitements en vente libre

Stade 1 (intensité légère; inconfort; aucune perturbation des activités)⁹

Conseillez également aux patients^{8,10,11} :

- d'éviter le contact avec l'eau chaude; l'application de compresses d'eau fraîche ou froide peut soulager les symptômes;
- d'hydrater soigneusement la peau des paumes et de la plante du pied de façon à en conserver la souplesse et ainsi à prévenir les crevasses ou les déchirures;
 - o appliquer une crème hydratante 2 fois par jour;
 - o utiliser une lotion à l'aloès;
 - o appliquer une crème renfermant de 20 à 40 % d'urée ou 6 % d'acide salicylique sur les parties calleuses;
- de se faire un bain de pieds au sulfate de magnésium (sels d'Epsom) pour adoucir les cals et réduire la douleur ressentie lorsqu'une pression est exercée;
- de prendre des analgésiques à dose faible ou modérée.

Si les symptômes de la réaction cutanée main-pied s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, conseillez aux patients de consulter leur médecin pour que la dose d'inhibiteur du récepteur KIT soit réduite⁹.

Traitements d'ordonnance

Stade 2 (intensité modérée; perturbation des activités quotidiennes)⁷

De plus⁹ :

- administrer :
 - o un corticostéroïde topique (p. ex., un onguent de clobétasol à 0,05 %);
 - o un onguent topique de lidocaïne à 2 %;
 - o un AINS administré par voie orale, de la codéine ou de la prégabaline pour soulager la douleur;
- modifier la dose;
- si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire.

Stade 3 (intensité grave)⁹ :

- traiter de la même façon que l'affection de stade 2;
- une autre modification de la dose est requise;
- si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut être nécessaire.

Pour traiter les lésions épaisses et sensibles après un épisode d'éruption cutanée accompagné ou non de cloques⁹ :

- crème à base d'urée à 40 %;
- crème au tazarotène à 0,1 %;
- crème au fluorouracil à 5 %.

Points clés : la réaction cutanée main-pied

La réaction cutanée main-pied a des répercussions importantes sur le bien-être physique et psychologique ainsi que la vie sociale des patients traités par le sunitinib⁹⁻¹³. **L'apparition et les manifestations de cette réaction sont différentes de celles de la réaction cutanée main-pied provoquée par la capécitabine.** Sa présentation habituelle, c'est-à-dire des lésions sensibles localisées, au contour rouge, accompagnées d'un épaissement de la peau, diffère de celle de la réaction cutanée main-pied classique, qui est caractérisée par des changements symétriques de la sensation sur la peau, une rougeur et une enflure⁸. Sa prise en charge peut nécessiter un réglage de la dose ou l'arrêt du traitement anticancéreux qui vise à prolonger la vie du patient^{9,10}.

Dans la majorité des cas, la réaction cutanée main-pied est d'intensité faible à modérée, mais environ de 5 à 6 % des patients présentent une réaction grave qui nuit aux activités de la vie quotidienne^{9,10,12,13}. Les patients aux prises avec une réaction grave peuvent ressentir une sensibilité marquée des mains et des pieds – assez importante pour altérer le fonctionnement de ces membres et la qualité de vie des patients¹³. Habituellement, la réaction cutanée main-pied apparaît au cours des 2 à 4 premières semaines du traitement⁹. On voit alors apparaître des lésions squameuses sensibles, accompagnées ou non de cloques, sur les paumes et la plante du pied. Une rougeur et une enflure peuvent apparaître sur le pourtour des plaques de peau épaisse situées sur le bout des doigts, les orteils et autres points de pression ou de flexion comme les coudes et les jointures^{9,11,13}. Une sensation de picotement ou une sensibilité au toucher ou à la chaleur peut également se manifester¹¹.

Après plusieurs semaines, la peau s'épaissit ou des cals apparaissent sur les lésions, ce qui entraîne habituellement de la douleur et gêne l'amplitude articulaire, le fonctionnement et la mise en charge⁹.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge de la réaction cutanée main-pied associée aux inhibiteurs du récepteur KIT. Les experts recommandent que des mesures de prévention et de dépistage précoce soient prises et qu'un traitement soit amorcé sans tarder afin que la réaction cutanée main-pied ne mène pas à l'abandon du traitement anticancéreux, qui peut prolonger la vie du patient¹⁰. La prise en charge d'une réaction d'intensité modérée à grave nécessite la modification de la dose et une suspension temporaire du traitement par les inhibiteurs du récepteur KIT jusqu'à la disparition des symptômes. Le médecin traitant peut par la suite recommencer le traitement anticancéreux à une faible dose et augmenter graduellement cette dernière jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité sans pour autant déclencher une récurrence des symptômes de la réaction cutanée main-pied¹⁰.

Produits pour la peau utilisés contre la réaction cutanée main-pied¹⁰

- Nettoyants Cetaphil^{MD}
- Gel pour la douche Aveeno^{MD}
- Lotions Udderly Smooth^{MD}, Gold Bond^{MD} et Aveeno^{MD}
- Hydratant et crème pour les pieds Norwegian Formula (Neutrogena^{MD})
- Bag Balm^{MD}
- Crème et produits Dry Skin Therapy d'Eucerin^{MD}
- Onguent Aquaphor^{MD}
- Kerasal^{MD}
- Crème solaire

◀ Réten-tion liqui-dienne

La réten-tion liqui-dienne (œdème) touche près de 81 % des patients atteints de TS-GI traités par l'imatinib¹.

Prévention	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de limiter leur consommation de sel⁹. S'ils présentent une enflure des paupières ou autour des yeux, les patients doivent ⁸ : <ul style="list-style-type: none">• dormir avec la tête surélevée.	
Prise en charge	Traitement en vente libre Légère réten-tion liqui-dienne péri-orbitale <ul style="list-style-type: none">• Pour prendre en charge l'enflure autour des yeux, le patient peut dormir avec la tête surélevée ou utiliser un agent qui raffermi-t la peau, p. ex., la crème Préparation H^{MD} contenant de la phényléphrine ou de la lanoline (évi-tez que le produit entre en contact avec les yeux)⁹.	Traitements d'ordonnance Légère réten-tion liqui-dienne péri-phérique <ul style="list-style-type: none">• Onguent topique pour les yeux contenant 0,25 % de phényléphrine^{9,12}• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 1 %) ^{9,12} Réten-tion liqui-dienne modérée <ul style="list-style-type: none">• Faible dose d'un diurétique de l'anse, p. ex., furosémide associé à des suppléments de calcium et de magnésium⁹• Surveillance étroite des électrolytes⁹

Points clés : la réten-tion liqui-dienne

La réten-tion liqui-dienne (œdème) péri-phérique est habituellement superficielle et d'intensité légère à modérée. Sa survenue est fonction de la dose. Le plus fréquemment, elle prend la forme d'une enflure des paupières ou du contour des yeux (œdème péri-orbital ou périoculaire), qui est plus prononcée le matin et souvent associée à une enflure des chevilles, des pieds et des mollets¹⁴⁻¹⁶. Elle peut aussi se produire chez les patients traités par le sunitinib¹¹. Elle ne nécessite généralement pas de traitement¹¹.

La réten-tion liqui-dienne péri-phérique tend à s'atténuer graduellement¹⁴. Elle se manifeste le plus fréquemment chez¹⁶ :

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

Il est essentiel d'intervenir rapidement; adressez tout patient présentant des symptômes de réten-tion liqui-dienne à un médecin afin qu'il puisse obtenir des soins¹⁴. Recommandez aux patients de se peser régulièrement et de vous informer de tout gain de poids supérieur ou égal à 5 lb (2,27 kg)¹¹. Une réten-tion liqui-dienne généralisée à l'intérieur ou autour des poumons, de l'estomac, des tissus centraux, du cœur ou du cerveau – souvent associée à un gain de poids rapide – peut s'avérer mortelle¹⁴⁻¹⁶.

◀ Hypertension

Environ 14 % des patients atteints de TSGI traités par le sunitinib présentent une hypertension².

Surveillance	Incitez les patients à : <ul style="list-style-type: none">• surveiller leur tension artérielle chaque semaine au cours des 6 premières semaines de traitement, puis de façon régulière par la suite¹⁷;• tenir un journal des mesures de la tension artérielle⁵.	
Prise en charge	Conseillez aux patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée de consulter sans tarder leur médecin afin de recevoir un traitement ^{2,17} .	Traitements d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Un traitement antihypertenseur classique réussit à maîtriser l'hypertension chez la majorité des patients. Il est important de tenir compte des interactions médicamenteuses possibles^{2,5,17}.• On doit mettre fin au traitement anticancéreux chez les patients atteints d'hypertension grave ou qui persiste malgré l'administration d'un traitement².

Points clés : l'hypertension

Comme c'est le cas avec d'autres agents antiangiogénèse qui inhibent le VEGF, le sunitinib peut causer une hausse marquée et soutenue de la tension artérielle¹⁹. Les patients qui prennent ce médicament doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler l'apparition ou l'aggravation de l'hypertension².

L'hypertension peut apparaître au cours des premières semaines du traitement ou lentement au fil du temps. Les patients atteints d'hypertension provoquée par le sunitinib peuvent également subir une protéinurie et doivent donc faire l'objet d'un dépistage de cet effet indésirable^{5,18}.

L'hypertension est habituellement légère à modérée et peut être prise en charge au moyen d'un traitement antihypertenseur habituel. Environ 4 % des patients atteints de TSGI présentent une hypertension modérément grave à grave¹³. Une modification du mode de vie est recommandée chez tous les patients hypertendus^{5,17,18}.

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées sont des effets indésirables fréquemment observés lors du traitement par l'imatinib ou le sunitinib^{1,2}. Elles se produisent chez environ 45 % des patients atteints de TSGI sous imatinib et chez environ 15 % de ceux sous sunitinib^{1,2,6}.

Prévention	<p>Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur¹⁹⁻²¹ :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'utiliser des savons et des nettoyants doux ainsi que des huiles de bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;• d'hydrater leur peau 2 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno^{MD}, ou une crème épaisse et émolliente, telle que la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};• d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;• d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend^{MD} ou Cover FX^{MD}, pour cacher les éruptions;• de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD};• d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 15 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.	
Prise en charge	Traitements en vente libre Éruptions cutanées légères à modérées ¹⁴⁻¹⁶ <ul style="list-style-type: none">• Antihistaminique (diphenhydramine)• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 0,5 %)• Préparations à base de goudron de houille	Traitements d'ordonnance Éruptions cutanées modérées à graves ^{5,15} <ul style="list-style-type: none">• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 2,5 %)• Corticostéroïdes oraux, p. ex., 1 mg/kg de prednisone, 1 fois par jour, avec ou sans onguent d'acétonide de triamcinolone à 0,1 %¹⁴• Clindamycine topique⁶• Interruption temporaire du traitement par l'imatinib jusqu'à la résorption de l'éruption, suivie d'une reprise du traitement à faible dose¹⁴⁻¹⁶

Points clés : les éruptions cutanées

Parmi les patients sous imatinib, les femmes et les personnes recevant de fortes doses sont plus sujettes aux éruptions cutanées¹⁵. Le type d'éruptions le plus couramment observé dans ce groupe se manifeste par des plaques et des saillies sur les avant-bras, le tronc et, parfois, le visage. Elles sont souvent accompagnées de démangeaisons et peuvent s'infecter et être couverte d'une croûte si le patient se gratte. Cette éruption généralisée est habituellement d'intensité légère et, dans la plupart des cas, spontanément résolutive – elle a une durée de vie naturelle¹⁵.

Les éruptions cutanées peuvent se manifester après 3 ou 4 semaines de traitement par le sunitinib¹⁶. Elles sont comparables à celles observées pendant le traitement par les inhibiteurs de l'EGFr, quoique d'apparition moins fréquente et d'intensité moindre, prenant la forme de taches et de bosses sur le haut de la poitrine, le dos ou le visage qui peuvent renfermer du liquide stérile⁶. Les éruptions cutanées généralisées sont habituellement d'intensité légère à modérée et ont tendance à se résorber au fil du temps. Elles commandent rarement une réduction de la dose du traitement ciblé^{6,17}.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des effets indésirables provoqués par les inhibiteurs du récepteur KIT. Le dépistage précoce des symptômes et une amorce hâtive d'un traitement symptomatique sont les pierres angulaires de la prise en charge des éruptions cutanées. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des symptômes d'intensité légère à modérée. En cas d'éruption cutanée grave, le traitement par l'imatinib peut être arrêté, si nécessaire, jusqu'à ce que l'éruption se résorbe. Tout patient présentant une telle éruption doit être adressé à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris^{6,15}.

Quand cesser le traitement par l'imatinib

Informez tout patient qui présente une grave éruption cutanée associée à des cloques ou des zébrures rouges parsemées de violet de cesser de prendre l'imatinib et d'obtenir des soins médicaux sans tarder^{1,22}.

◀ Prurit

Le prurit (démangeaisons) est un effet indésirable fréquent de l'imatinib¹.

Prévention

Afin de prévenir la sécheresse de la peau, une cause fréquente de démangeaisons, recommandez aux patients⁵ :

- d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove^{MD} ou Neutrogena^{MD};
- d'appliquer fréquemment des lotions ou des émollients doux, comme la crème Eucerin^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};
- de choisir des produits antidémangeaisons;
- d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon.

Prise en charge

Prurit léger à modéré

Conseillez aux patients⁵ :

- d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres;
- de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisture^{MD});
- d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires;
- d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle contient des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes.

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

Des antihistaminiques peuvent apporter un soulagement¹⁴⁻¹⁶.

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau²³. Chez les patients traités par l'imatinib, il est habituellement accompagné d'une éruption cutanée ou d'une xérose¹. Il peut s'avérer dérangeant, tant le jour que la nuit⁵.

◀ Stomatite

La stomatite (inflammation de la bouche) est un symptôme de la mucosite, un effet indésirable fréquent du sunitinib. Elle survient chez environ 16 % des patients atteints de TSGI², mais n'est pas fréquente chez les personnes traitées par l'imatinib¹. Chez les patients sous sunitinib, elle peut mener à une réduction de la dose limitant les bienfaits du traitement⁵.

Prévention

Recommandez aux patients^{24,25} :

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

Prise en charge

Traitements en vente libre

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

Bonne hygiène buccale^{24,25} :

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

Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres²⁶.

Traitements d'ordonnance

(dans les cas modérés à graves) :

- Fluorure topique (dentiste)²⁴
- Anesthésiants topiques²⁴
- Préparation de corticostéroïdes²⁵
- Analgésiques topiques ou oraux²⁴
- Antifongiques topiques ou oraux²⁵
- Association palliative de divers agents²⁴

Points clés : la stomatite

Chez les patients traités par le sunitinib, l'intégrité des muqueuses peut être compromise, ce qui provoque une enflure et un rougissement des membranes de la paroi buccale. Des ulcères et des aphtes peuvent aussi apparaître. De plus, il est possible que les patients se plaignent de changements de la surface intérieure des joues ou de la bouche, même s'ils ne présentent pas d'ulcères buccaux ou que seul un faible rougissement est visible. Les patients peuvent avoir⁵ :

- de la difficulté à mastiquer;
- une douleur dans la bouche;
- de la difficulté à avaler (dysphagie).

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. Un traitement énergique peut avoir une incidence importante sur cet effet indésirable⁵. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite²⁴.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention ou la prise en charge de la stomatite associée aux inhibiteurs du récepteur KIT; les experts tendent à suivre les recommandations cliniques sur le traitement de la mucosite survenant lors d'une chimiothérapie ou d'un traitement par un inhibiteur de l'EGFr²⁰⁻²².

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients cancéreux, mais, en raison d'un manque de données à l'appui, les méthodes reposent généralement sur les préférences personnelles et les rapports de cas²⁶.

Une bonne hygiène buccale^{24,25} :

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

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

Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs bienfaits antibactériens²⁵.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux²⁵.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite liée à la chimiothérapie contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphenhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été démontrées; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients cancéreux recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence quant à l'efficacité des bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et des gargarismes de sel et de bicarbonate de sodium²⁴.

◀ Diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable très fréquent chez les patients atteints de TSGI traités par l'imatinib et fréquent chez ceux sous sunitinib^{1,2}. Jusqu'à 65 % des personnes recevant l'imatinib et 41 % de celles recevant le sunitinib en raison de TSGI souffrent de diarrhée^{1,2}. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de la prévenir²⁷.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge Traitements en vente libre ²² Adressez le patient à un médecin si une diarrhée d'intensité modérée ne s'atténue pas après 24 heures de traitement.	Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium ^{MD}) contre la diarrhée précoce Légère à modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice de l'emballage : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ²²⁻²⁷	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 à 4 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ²²	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ^{5,28}	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire de petites quantités d'aliments et de liquides plus fréquemment;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par un inhibiteur du récepteur KIT. Les antidiarrhéiques permettent généralement de soulager cet effet indésirable lié à la dose¹⁴.

- Le loperamide est le traitement de référence pour les cas légers à modérés. Il est administré selon la posologie recommandée pour la diarrhée sans complications associée aux inhibiteurs de l'EGFr et à la chimiothérapie.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander²⁷⁻²⁹ :

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

Références

1. Monographie de Gleevec. Novartis Pharma Canada inc., 31 décembre 2008.
2. Monographie de Sutent. Pfizer Canada, 13 août 2008.
3. Din OS, Woll PJ. Treatment of gastrointestinal stromal tumours: focus on imatinib mesylate. *Therapeut Clin Risk Management* 2008;4:149-162.
4. Krause DS, Va Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New Engl J Med* 2005;353:172-187.
5. Wood LS. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Comm Oncol* 2006;3:558-562.
6. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, et al. Dermatologic reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer* 2008;16:557-566.
7. McFarland KL, Wetzstein GA. Chronic myeloid leukemia therapy: focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Control* 2009;16:132-140.
8. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon F-X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med* 2002;347:446.
9. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist* 2008;13:1001-1011.
10. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, et al. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors. *The Oncologist* 2009;14. Publication en ligne le 22 mars 2009.
11. *Managing side effects of kit inhibitors. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy.* Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
12. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Cancer Care* 2008;16:557-566.
13. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19:1955-1961.
14. Quintás-Cardema A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
15. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist* 2004;9:271-281.
16. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-1647.
17. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13:1084-1096.
18. *Managing side effects of multi-kinase inhibitors. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy.* Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
19. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist* 2005;10:345-356.
20. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
21. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.

22. Regroupement des pharmaciens en oncologie. *General information for patients. Protocol: Erlotinib*. Conseil de lutte contre le cancer. APES. GEOQ. Septembre 2005.
23. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
24. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, *et al*. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9) suppl:2026-2046.
25. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, *et al*. *Mucositis: chemotherapy problems and solutions. Cancer Supportive Care Programs*. Octobre 2007.
En ligne : www.cancersupportivecare.com/drug.php.
26. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):152-162.
27. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
28. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
29. Wadler S. Diagnosis and management of cancer-treatment-induced diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4:382-383.

Aperçu des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique



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

Inhibiteurs de l'EGFr

Erlotinib (TarcevaMD)
Géfitinib (IressaMD)
Cétuximab (ErbixMD)
Panitumumab (VectibixMD)

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des agents, veuillez consulter leur monographie respective¹⁻⁴. Les réactions liées à la perfusion qui surviennent parfois à l'administration par voie intraveineuse de médicaments qui sont généralement administrés en clinique ou en milieu hospitalier ne seront pas abordées.

Quatre médicaments inhibant l'activité du récepteur du facteur de croissance épidermique sont offerts au Canada.

- L'erlotinib et le géfitinib sont administrés par voie orale. Ils ont un mode d'action et un tableau d'effets indésirables comparables^{1,2}.
- Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux qui doivent être administrés par perfusion intraveineuse en milieu hospitalier ou en clinique^{3,4}.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique et le cancer

Le récepteur du facteur de croissance épidermique est une protéine qui franchit la membrane cellulaire. Il appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER). On l'appelle également HER1 et EGFr/HER1^{5,6}.

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

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

Dans les cellules cancéreuses, la surexpression ou la mutation de l'EGFr ou encore la surproduction de ses ligands entraîne une signalisation continue. Ce dérèglement des voies de transduction du signal^{5,7}:

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

Mode d'administration

Erlotinib

- L'erlotinib est un médicament qui s'administre 1 fois par jour, par voie orale¹.

Géfitinib

- Le géfitinib est aussi un médicament qui s'administre 1 fois par jour, par voie orale².
- Depuis le 12 décembre 2008, aucun nouveau patient ne doit commencer à prendre le géfitinib. Santé Canada stipule que seuls les patients porteurs de tumeurs EGFr-positives et chez qui le géfitinib a un effet bénéfique peuvent continuer de le prendre².

Cétuximab

- Le kétuximab est administré 1 fois par semaine par perfusion intraveineuse en milieu hospitalier ou en clinique³.

Panitumumab

- Le panitumumab est administré 1 fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse en milieu hospitalier ou en clinique⁴.

Comment prendre les inhibiteurs de l'EGFr?

- Prendre les comprimés d'erlotinib avec un verre d'eau au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de nourriture, à la même heure, tous les jours. Il ne faut pas écraser, couper ou croquer les comprimés. Si le patient ne peut les avaler entiers, il peut les dissoudre dans 50 mL d'eau. Toute trace du médicament doit être consommée¹.
- Le géfitinib doit être pris par voie orale, avec ou sans aliments².
- Les patients peuvent prendre une dose oubliée géfitinib pourvu qu'il reste au moins 12 heures avant le moment de prendre la prochaine dose. S'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ils doivent sauter cette dose et reprendre le traitement habituel le lendemain. Les patients qui omettent de prendre une ou plusieurs doses d'erlotinib doivent communiquer avec leur médecin ou leur pharmacien. Qu'ils soient traités par l'un ou l'autre des médicaments, les patients qui ont oublié de prendre une dose ne doivent jamais doubler la dose le lendemain^{1,2}.

Mode d'action

Erlotinib, géfitinib

L'erlotinib et le géfitinib sont de petites molécules inhibant la tyrosine kinase. Dans les cellules cancéreuses, ils interrompent la signalisation continue faisant intervenir l'EGFr en se liant à la portion intracellulaire de cette protéine et en bloquant ainsi la transmission du signal en aval^{5,7}. L'inactivation des voies de signalisation de l'EGFr par l'erlotinib et le géfitinib freine⁵ :

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

Cétuximab, panitumumab

Le kétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux qui se lient à la portion extracellulaire de l'EGFr afin d'empêcher d'autres ligands d'activer sa voie de signalisation. L'inhibition de la voie de signalisation à partir de l'extérieur des cellules cancéreuses produit presque les mêmes effets que les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui agissent à l'intérieur de la cellule; le kétuximab et le panitumumab freinent⁵ :

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

Mode de vie et médicaments

Le tabagisme peut réduire l'exposition à l'erlotinib (aire sous la courbe [AUC]) de 50 à 60 %¹.

Interactions médicamenteuses

La solubilité de l'erlotinib dépend du pH. Les médicaments qui modifient le pH de la portion supérieure du tube digestif, comme l'oméprazole, réduisent de 46 % l'exposition à l'erlotinib¹.

Pharmacocinétique de base

Les 2 médicaments oraux sont principalement biotransformés dans le foie, par la voie faisant intervenir l'isoenzyme CYP3A4. Ils peuvent interagir avec d'autres inducteurs ou inhibiteurs de cette voie métabolique, modifiant ainsi la concentration plasmatique du médicament dans l'organisme^{1,2}.

L'erlotinib est également métabolisé, dans une moindre mesure, par les isoenzymes CYP1A2 et CYP1A1. Le tabagisme favorise la biotransformation par ces voies, ce qui augmente la clairance de l'erlotinib¹.

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

L'EGFr entre dans la composition des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau, les follicules pileux et la paroi interne du tractus gastro-intestinal, ce qui explique que les troubles cutanés et digestifs représentent les effets indésirables les plus couramment associés aux inhibiteurs de l'EGFr^{6,8,9}. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables les plus fréquemment liés aux inhibiteurs de l'EGFr^{1,2}.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de l'EGFr

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

Troubles oculaires

- **Conjonctivite** (« œil rose »)
- **Kératoconjonctivite sèche**
- (sécheresse oculaire)

Troubles digestifs

- Douleur abdominale
- Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique
- Hémorragie gastrique ou intestinale
- Sang dans l'urine
- **Diarrhée**
- Nausées
- **Stomatite** (inflammation buccale)
- Vomissements
- **Xérostomie** (sécheresse de la bouche)

Troubles généraux

- Anorexie
- Étourdissements
- Fatigue
- Céphalées
- Perte d'appétit
- Troubles du métabolisme et de l'alimentation
- Saignement de nez

Infection

Troubles respiratoires

- Toux
- Dyspnée

Troubles cutanés

- **Périonyxis** (problèmes aux ongles)
- **Prurit** (rougeur et démangeaison de la peau)
- **Éruptions cutanées**
- **Xérose** (sécheresse cutanée)

Quand adresser un patient à un médecin

- Les patients qui présentent une toux ou une fièvre persistante et des difficultés soudaines à respirer doivent consulter un médecin sans tarder, car ces symptômes pourraient signaler une pneumopathie interstitielle, un effet indésirable rare, mais grave¹. Celle-ci peut se manifester aussi peu que 5 jours et jusqu'à plus de 9 mois après le début du traitement¹⁰.
- Les patients démontrant des signes d'insuffisance hépatique ou d'hémorragie gastro-intestinale (selles noires ressemblant à du goudron, sang dans l'urine ou toux sanguinolente) doivent également consulter un médecin sans tarder¹.

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées surviennent chez plus de 50 % et jusqu'à 100 % des patients traités par les inhibiteurs de l'EGFr¹¹⁻¹³. Certaines données suggèrent que la mise en œuvre précoce de stratégies préventives, y compris l'administration d'antibiotiques oraux, peut réduire la gravité des réactions¹⁴. La plupart des patients éprouvent une éruption légère ou modérée; les cas graves sont peu fréquents^{9,12}. Ces manifestations tendent à être plus courantes et graves chez les personnes recevant un traitement intraveineux¹².

Prévention

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées associées aux inhibiteurs de l'EGFr¹¹. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur⁹⁻¹²:

- d'utiliser des savons et des nettoyeurs doux et des huiles de bain ou pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émollissante, comme la lotion Aveeno^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend^{MD} ou Cover FX^{MD}, pour cacher les éruptions;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD};
- d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 15 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.

Prise en charge	Éruption légère¹¹ <ul style="list-style-type: none"> Localisée Peu de symptômes Aucune conséquence sur les activités quotidiennes Aucun signe d'infection 	Aucun traitement ou : <ul style="list-style-type: none"> Crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone¹¹ Savons et nettoyants doux⁶ Hydratant, 2 fois par jour⁶ <p>Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹⁻⁴. Adressez-le à un médecin si l'éruption persiste ou s'aggrave¹¹.</p>	Traitement d'ordonnance : <ul style="list-style-type: none"> Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore un gel de clindamycine à 1 %¹¹.
	Éruption modérée¹¹ <ul style="list-style-type: none"> Généralisée Symptômes légers (p. ex., prurit, sensibilité) Peu de conséquences sur les activités quotidiennes 	<p>Adressez le patient à un médecin le plus rapidement possible.</p>	Traitement d'ordonnance^{8,11} : <ul style="list-style-type: none"> Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, gel de clindamycine à 1 % ou crème de pimécrolimus à 1 % PLUS <ul style="list-style-type: none"> Doxycycline (100 mg, 2 f.p.j.) ou minocycline (100 mg, 2 f.p.j.)
	Éruption grave¹¹ <ul style="list-style-type: none"> Généralisée Symptômes graves (p. ex., prurit, sensibilité) Conséquences importantes sur les activités quotidiennes Possibilité d'infection 	<p>Adressez le patient à un médecin le plus rapidement possible.</p>	Une réduction de la dose de l'inhibiteur de l'EGFr est recommandée. <p>Traitements d'ordonnance¹¹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, gel de clindamycine à 1 % ou crème de pimécrolimus à 1 % PLUS doxycycline (100 mg, 2 f.p.j.) ou minocycline (100 mg, 2 f.p.j.) PLUS méthylprednisolone Analgésique aux patients présentant une éruption douloureuse¹²

Points clés : les éruptions cutanées

Les éruptions cutanées apparaissent généralement de 1 à 3 semaines après le début du traitement^{6,12}. Elles peuvent se manifester par intermittence durant tout le traitement ou atteindre leur plus grave intensité 2 ou 3 semaines après sa mise en route^{6,9,12}. Dans la plupart des cas, elles tendent à s'atténuer graduellement, mais il est également possible qu'elles se résorbent de façon spontanée^{5,9,12}. Chez les patients traités par les inhibiteurs de l'EGFr intraveineux, il se peut qu'une poussée de l'éruption apparaisse après chaque administration¹². L'éruption disparaît habituellement quelques semaines après l'arrêt du traitement; une hyperpigmentation (changement de couleur de la peau) résiduelle et une sécheresse de la peau peuvent parfois se manifester¹².

Encouragez les patients qui sont traités par des agents topiques à poursuivre l'utilisation de ces médicaments jusqu'à 7 jours après la réduction de l'éruption ou selon les directives de leur médecin¹¹.

Les éruptions, souvent décrites comme ressemblant à de l'acné ou dites « acnéiformes », se présentent comme des papules inflammatoires ou des pustules sur le visage, le cou et la partie supérieure du torse^{6,9,12}. Les membres, le cuir chevelu et la partie inférieure du torse sont moins touchés⁶. Les éruptions peuvent être accompagnées par une sécheresse de la peau, un prurit (démangeaisons) ou de l'érythème (rougeur)⁹.

La gravité des éruptions cutanées n'est pas associée au type de peau ou aux antécédents d'acné. Les éruptions causées par les inhibiteurs de l'EGFr sont d'origine inflammatoire et non infectieuse¹². Contrairement à l'acné vulgaire, aucun comédon n'est présent¹². L'éruption peut passer par plusieurs stades^{12,15} :

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

Les éruptions cutanées causées par l'inhibiteur de l'EGFr ne sont pas de l'acné vulgaire.

- Les traitements classiques contre l'acné, comme le peroxyde de benzoyle, les rétinoïdes et les acides alpha-hydroxy, ne s'avèrent pas efficaces contre ces éruptions et peuvent les aggraver^{9,12}.

Un réglage de la dose peut limiter les bienfaits du traitement.

- Étant donné qu'un réglage de la dose peut limiter les bienfaits du traitement, il est important de prendre en charge des éruptions cutanées¹⁵.
- Les éruptions cutanées causées par l'inhibiteur de l'EGFr semblent être proportionnelles à la dose^{9,12}, et les données de plusieurs essais cliniques suggèrent une corrélation positive entre ces éruptions et la réponse ou la survie du patient⁹.

← Prurit

Chez les patients traités par les inhibiteurs de l'EGFr, le prurit est généralement associé à une éruption cutanée ou à une xérose causée par le médicament^{9,12,16}.

Prévention	Recommandez aux patients d'utiliser : <ul style="list-style-type: none">• des savons doux, tels que Dove^{MD} ou Neutrogena^{MD6,12};• des émoullients doux, comme la crème Eucerin^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD 6,12}.	
Prise en charge	Prurit modéré ou grave	En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin⁶. Des antihistaminiques peuvent apporter un soulagement ^{6,12,16} .

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau¹⁶. Il peut être léger ou localisé, généralisé ou vif et peut même s'aggraver au point de gêner les activités quotidiennes¹².

← Xérose

La xérose (sécheresse de la peau) survient chez tout au plus 35 % des patients recevant un inhibiteur de l'EGFr et chez un plus grand pourcentage encore de patients traités par le géfitinib¹⁷.

Prévention	Recommandez aux patients ^{9-12,15} : <ul style="list-style-type: none">• d'utiliser des savons et des nettoyants doux et huiles de bain et pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;• d'hydrater leur peau 2 fois par jour avec une lotion à base d'avoine colloïdale, comme Aveeno^{MD}, ou une crème épaisse et émoulliente, telle que la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};• d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;• de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD}.
-------------------	--

Prise en charge	Premiers signes de sécheresse de la peau Peau du visage, du dos et de la poitrine sèche	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none"> de cesser d'utiliser des crèmes ou des gels qui contiennent de l'alcool dès les premiers signes de sécheresse¹²; d'utiliser des crèmes à phase continue aqueuse (émulsion huile dans eau)¹².
	Xérose modérée ou grave Peau des membres sèche	Crèmes ou onguents gras, à phase continue aqueuse ¹²
	Eczéma	Traitement à court terme (1 ou 2 semaines) par une crème à base de corticostéroïdes à faible dose ¹² Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.
	Infection	Antibiotiques topiques ¹² Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.
	Fissures cutanées	Options de traitement ¹⁶ : <ul style="list-style-type: none"> Propylèneglycol à 50 % sous un pansement de plastique Onguent d'acide salicylique à 10 % Pansement colloïde Adressez le patient à un médecin si le traitement en vente libre n'est pas efficace.

Points clés : la xérose

En plus des mesures d'hydratation générales, le choix du bon traitement est essentiel pour soulager la sécheresse cutanée. L'application fréquente d'émollients qui contiennent du lactate d'ammonium, p. ex., Hydrolac et Lac-Hydrin, ou de 5 à 10 % d'urée, comme Eucerin 5 et Uremol 10, peut atténuer la xérose de façon importante¹⁸. Conseillez aux patients d'éviter les crèmes et les lotions pouvant boucher les follicules pileux et, par conséquent, mener à une infection^{12,18}.

Une peau sèche et squameuse qui démange et qui ressemble à de l'eczéma atopique, peut apparaître de 1 semaine à 3 mois après le début du traitement^{6,12}. L'effet est persistant et dure souvent plusieurs mois¹⁶.

La xérose tend à s'aggraver^{12,16,17} :

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

Le dessèchement et la desquamation de la peau surviennent sur les membres, le torse et les régions où sont apparues des éruptions cutanées causées par l'inhibiteur de l'EGFr. La xérose touche couramment le bout des doigts, les talons et les orteils. Des fissures douloureuses peuvent se créer à ces endroits ou encore au sillon latéral de l'ongle et sur les jointures des doigts si la peau devient excessivement sèche. Le port de souliers et la réalisation de certaines tâches deviennent alors difficiles^{12,16-18}.

La peau sèche peut devenir de plus en plus fragile et se contusionner facilement. La xérose peut s'aggraver, alors la peau rougit et devient irritable de façon chronique. Il est possible qu'une infection secondaire à *S. aureus* survienne^{12,17}.

◀ Périonyxis

Le périonyxis est une inflammation douloureuse survenant autour des ongles chez près de 19 % des patients traités par un inhibiteur de l'EGFr¹⁻⁴. Il se présente généralement de 4 à 8 semaines et jusqu'à 6 mois après la mise en route du traitement¹⁷.

Prévention	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de porter des souliers confortables et amples afin d'éviter toute friction ou pression sur les sillons latéraux des ongles^{12,17};• de ne pas se ronger les ongles ni de les couper trop court¹⁷.	
Prise en charge	Traitement en vente libre <ul style="list-style-type: none">• Antiseptique ou antibiotique topique (bains ou crèmes) visant à prévenir ou à traiter les infections légères¹²• Bains quotidiens de sel d'Epsom ou Buro-Sol (acétate d'aluminium)⁶• Application hebdomadaire de nitrate d'argent topique pour traiter les saillies cutanées ressemblant à de la viande hachée¹²• Produits coussinés pour les pieds pour améliorer le confort¹²	Adressez le patient à un médecin s'il éprouve de la douleur au lit de l'ongle, s'il perd ses ongles ou s'il présente des signes d'infection^{6,12}. Traitements d'ordonnance Antimicrobiens topiques, tels que les onguents de mupirocine et de nystatine ¹⁷ <ul style="list-style-type: none">• Corticostéroïdes topiques, comme l'onguent de triamcinolone à 1 %¹⁷• Traitement de 6 semaines par 100 mg de doxycycline, 2 f.p.j.¹⁷

Points clés : le périonyxis

Bien qu'il ne soit pas d'origine infectieuse, le périonyxis causé par les inhibiteurs de l'EGFr sensibilise les ongles aux infections¹². Ceux-ci tendent à pousser plus lentement, à être friables et à craquer¹⁶.

Le périonyxis peut être douloureux et ressembler à un ongle incarné¹². Il peut entraver le travail manuel simple ou même empêcher un patient de porter des souliers fermés¹⁶. Bon nombre de semaines sont nécessaires à sa guérison; elle peut même nécessiter l'interruption temporaire ou l'arrêt du traitement^{6,16}. Dans les graves cas, des abcès et de petites saillies rouges, purulentes et sanguinolentes qui s'apparentent à de la viande hachée peuvent apparaître sur la peau¹⁶.

Adressez le patient à un dermatologue ou à un médecin de famille.

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

◀ Diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable courant des inhibiteurs de l'EGFr; il a été noté chez une proportion de patients recevant un médicament de cette classe allant jusqu'à 54 %, particulièrement chez ceux traités par l'erlotinib^{1-4,19}. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée²⁰.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge Traitements en vente libre ¹⁹ Adressez le patient à un médecin si une diarrhée d'intensité modérée ne s'atténue pas après 24 heures de traitement.	Traitement énergique par le lopéramide (p. ex., Imodium ^{MD}) contre la diarrhée précoce Légère à modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice de l'emballage : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ^{19,21}	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 à 4 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ²⁰	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ²¹	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire de petites quantités d'aliments et de liquides plus fréquemment;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

La diarrhée provoquée par les inhibiteurs de l'EGFr se manifeste souvent par des signes annonciateurs. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques²². Le loperamide est recommandé pour traiter la diarrhée modérée à grave chez les patients recevant de l'erlotinib ou une chimiothérapie^{1,20,21}.

La diarrhée peut commencer environ 12 jours après l'amorce du traitement. Elle est habituellement légère et ne s'aggrave pas avec le temps¹⁹. L'administration concomitante de cétuximab et d'irinotécan ou d'une radiothérapie augmente les risques et l'intensité de la diarrhée^{3,8}.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander²¹ :

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

◀ Troubles oculaires

Environ un tiers des patients traités par un inhibiteur de l'EGFr présentent des troubles oculaires²³. Ces médicaments peuvent causer une irritation de l'œil et de la paupière, des sécrétions huileuses et des croûtes autour des yeux, une sensation de sable ou de corps étranger dans les yeux, des brûlements oculaires, une croissance des paupières et certaines fluctuations de la vision²².

Sécheresse oculaire^{6,22,23}

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.	
Prise en charge	Traitements en vente libre <ul style="list-style-type: none">• Produits oculaires sans agent de conservation comme les gouttes lubrifiantes, les gels, les films de gel, les onguents et les larmes artificielles, de 4 à 6 fois par jour• Immersion de l'œil dans un liquide tiède• Port de lunettes et de lunettes de soleil ajustées• Utilisation d'un humidificateur pour humecter l'air intérieur et changement fréquent des filtres des appareils de chauffage	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Corticostéroïdes en gouttes oculaires afin de réduire l'inflammation

Conjonctivite^{22,24}

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.	
Prise en charge	<ul style="list-style-type: none">• Gouttes ou onguent ophtalmiques antibiotiques (en vente libre ou sous ordonnance)• Stéroïdes topiques ophtalmiques	

Points clés : les troubles oculaires

La conjonctivite et la kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de l'EGFr¹⁻⁴. Les cas légers à modérés des 2 affections répondent généralement aux traitements en vente libre²².

La conjonctivite causée par les inhibiteurs de l'EGFr diffère de la conjonctivite épidermique (« œil rose ») en ce que la rougeur, les démangeaisons et l'enflure de la fine membrane muqueuse claire se trouvant sous la paupière et recouvrant la sclère (la partie blanche de l'œil) sont probablement provoquées par une réaction inflammatoire au traitement ciblé plutôt qu'une infection bactérienne ou virale. Toutefois, la sécheresse oculaire liée aux inhibiteurs de l'EGFr peut également causer une conjonctivite épidermique classique. La conjonctivite d'origine infectieuse peut se résorber d'elle-même après 1 semaine (virale) ou être traitée par un antibiotique topique (bactérienne)^{22,23}.

Adressez le patient à un ophtalmologiste.

Les patients qui se plaignent des symptômes suivants doivent consulter un ophtalmologiste sans tarder²⁴ :

- une douleur oculaire tenace;
- une perte de vision;
- une rougeur extrême des yeux;
- une sensibilité à la lumière;
- aucune atténuation des symptômes oculaires après 1 semaine de traitement par un produit en vente libre.

◀ Stomatite

Chez les patients traités par un inhibiteur de l'EGFr, l'intégrité des muqueuses buccales peut être compromise et provoquer alors une inflammation^{6,17,25}. Cela se produit chez 8 à 23 % des patients recevant un inhibiteur de l'EGFr en monothérapie et chez jusqu'à 26 % de ceux prenant un traitement d'association¹⁻⁴. De plus, elle peut se présenter plus fréquemment chez les patients sous cétuximab et erlotinib^{1,3}.

Prévention

Recommandez aux patients¹⁹ :

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

Prise en charge

Traitement en vente libre

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

Bonne hygiène buccale²⁵⁻²⁷ :

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

Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres⁶.

Traitements d'ordonnance

(dans les cas modérés à graves) :

- Fluorure topique (dentiste)²⁶
- Anesthésiants topiques²⁶
- Solution de corticostéroïdes^{6,25}
- Analgésiques topiques ou oraux²⁶
- Antifongiques topiques ou oraux²⁵
- Association palliative de divers agents²⁶

Points clés : la stomatite

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. De 3 à 10 jours après le début du traitement par un inhibiteur de l'EGFr, les patients peuvent éprouver une sensation de brûlure dans la bouche, suivie par l'apparition d'ulcères. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite²⁵.

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients cancéreux, mais, en raison d'un manque de données à l'appui, les méthodes reposent généralement sur les préférences personnelles et sur les rapports de cas²⁶.

Une bonne hygiène buccale^{25,26} :

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

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

- Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs bienfaits antibactériens²⁵.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux²⁵.

Aucunes lignes directrices factuelles n'ont été publiées sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs de l'EGFr, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre l'inflammation buccale liée à la chimiothérapie.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphenhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été démontrées; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients cancéreux recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence quant à l'efficacité des bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et des gargarismes de sel et de bicarbonate de sodium²⁶.

◀ Xérostomie

La sécheresse de la bouche est ressentie par environ 6 % des patients traités par un inhibiteur de l'EGFr intraveineux, particulièrement lorsqu'il est associé à d'autres traitements contre le cancer, notamment la radiothérapie^{1-4,28}.

Prévention

Recommandez aux patients²⁷ :

- d'examiner leur bouche tous les jours à la recherche de plaques rouges, blanches ou foncées, d'ulcères ou de signes de carie dentaire;
- de consommer de la gomme à mâcher et des bonbons sans sucre pour favoriser la salivation;
- de ne pas utiliser de rince-bouche ou de produits d'hygiène buccale contenant de l'alcool;
- d'avoir recours à un humidificateur à vapeur froide, particulièrement la nuit;
- de boire de l'eau ou de sucer des glaçons durant la journée;
- de modifier leur alimentation de façon à boire 8 tasses d'eau chaque jour, de manger des aliments mous et moelleux et de ne pas consommer des boissons alcoolisées ou caféinées et des aliments épicés, sucrés ou acides;
- de ne pas fumer.

Prise en charge

Traitement en vente libre

Salive artificielle

Bonne hygiène buccale^{27,28} :

- Se brosser les dents de 2 à 4 fois par jour à l'aide d'une brosse à soies souples. Faire tremper la brosse à dents dans de l'eau chaude pour assouplir les soies.
- Faire usage de la soie dentaire 1 fois par jour afin d'éviter les lésions des gencives.
- Se rincer la bouche avec une préparation de sel et de bicarbonate de soude (1/2 cuillerée à thé de chaque ingrédient dans 1 tasse d'eau tiède), au moins 4 fois par jour, particulièrement après les repas.
- Utiliser un dentifrice peu abrasif au fluorure.
- Éviter les produits contenant du laurylsulfate de sodium, qui peut aggraver les aphtes.
- Utiliser Orajel^{MD}, Vaseline^{MD} ou des tampons de glycérine pour soulager la sécheresse et le fendillement des lèvres et des gencives sous le dentier.

Traitements d'ordonnance^{27,28}

- Gel de fluorure (dentiste)
- Médicaments, tels que la pilocarpine, qui augmentent la production salivaire

Points clés : la xérostomie

À l'instar d'autres agents chimiothérapeutiques, les inhibiteurs de l'EGFr peuvent endommager les glandes salivaires et mener, par conséquent, à une xérostomie (sécheresse de la bouche). Cette affection, différente de la stomatite, est caractérisée par²⁷ :

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

Les patients peuvent présenter des difficultés à parler ou à avaler, des maux de gorge constants, un enrouement et un assèchement des voies nasales qui causent des saignements. La xérostomie peut entraîner des ulcères buccaux, des affections des gencives et la perte de dents. L'une des infections orales couramment associées à la xérostomie est la candidose orale²⁸.

Références

1. Monographie de TARCEVA^{MD} (erlotinib). Hoffman-La Roche Itée, 9 janvier 2009.
2. Monographie d'IRESSA^{MD} (géfítinib). AstraZeneca Canada Inc., 12 décembre 2008.
3. Monographie d'ERBITUX^{MD} (cétuximab). ImClone Systems Inc., 4 mars 2009.
4. Monographie de VECTIBIX^{MD} (panitumumab). Amgen Manufacturing Ltd, 5 mars 2009.
5. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-1174.
6. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):152-162.
7. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, Formento N, *et al.* Pharmacological background of EGFR targeting. *Annals of Oncology* 2004;15:1007-1012.
8. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: Side effects of approved targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-1455.
9. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, *et al.* HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
10. *Managing side effects of EGFR inhibitors. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy.* Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
11. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
12. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.
13. Wacker, B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, *et al.* Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase erlotinib in two large phase III studies. *Clinical Cancer Research* 2007;13:3913-3921.
14. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, *et al.* Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009;16:16-26.
15. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Cancer* 2006;6:803-812.
16. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
17. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, *et al.* Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-326.
18. Eaby B, Culkin A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:283-290.
19. Regroupement des pharmaciens en oncologie. *General information for patients. Protocol: Erlotinib.* Conseil de lutte contre le cancer. APES. GEOQ. Septembre 2005.
20. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
21. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
22. Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their management. *Cancer Nursing*. 2007;30:S10-S16.

23. National Eye Institute. National Institutes of Health. *Dry eye*. 3 mars 2009. En ligne : www.nei.nih.gov.
24. Dunne M, Summer DK. *EGFR inhibitors: toxicities and strategies for effective management*. 29 août 2008. En ligne : www.medscape.com/viewprogram/17187_pnt.
25. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, *et al*. *Mucositis: chemotherapy problems and solutions*. Cancer Supportive Care Programs. octobre 2007. En ligne : www.cancersupportivecare.com/drug.php.
26. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, *et al*. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9) suppl:2026-2046.
27. Cancer.Net. *Dry mouth or xerostomia*, février 2009. En ligne : www.asco.org
28. Bartels CL. *Helping patients with dry mouth*. Oral Cancer Foundation. En ligne : www.oralcancerfoundation.org/dental/xerostomia.htm

Aperçu des inhibiteurs du récepteur HER2



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

Deux médicaments inhibant l'activité du récepteur HER2 sont offerts au Canada.

- Le lapatinib (Tykerb^{MD}), administré par voie orale, est associé à certains agents chimiothérapeutiques pour traiter le cancer du sein surexprimant le récepteur HER2 (HER2-positif) au stade avancé¹.
- Le trastuzumab (Herceptin^{MD}) est administré par perfusion intraveineuse chez les patients atteints de cancer du sein HER2-positif².

Inhibiteurs du récepteur HER2

Lapatinib (Tykerb^{MD})
Trastuzumab (Herceptin^{MD})

Il existe quelques lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge de ces effets indésirables. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur un examen des lignes directrices cliniques, l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables des agents, veuillez consulter leur monographie respective^{1,2}.

Le récepteur HER2 et le cancer

Quatre récepteurs membranaires transmettent des signaux de croissance dans les cellules lorsqu'ils sont activés par le facteur de croissance épidermique humain. Cette famille de récepteurs est essentielle au développement normal des cellules et se compose des récepteurs suivants^{1,3,4} :

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

Dans 25 à 30 % des cas de cancer du sein, on observe une surexpression ou une activation constante du récepteur HER2 à la surface de la cellule, ce qui inonde cette dernière de signaux de croissance. Dans les cancers du sein HER2-positifs, une trop grande quantité de signaux de croissance entraîne³ :

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

Le cancer du sein HER2-positif est un type de cancer qui a tendance à être agressif. Les patientes qui en sont atteintes présentent un risque accru de rechute et un pronostic plus sombre que les patientes souffrant d'autres cancers du sein².

Mode d'administration

Lapatinib

- Le lapatinib fait partie d'un schéma thérapeutique qui comprend habituellement la capécitabine. Les patients prennent le lapatinib par voie orale 1 fois par jour, pendant un cycle répété de 21 jours qui peut également inclure une dose biquotidienne de capécitabine administrée du 1^{er} au 14^e jour¹.

Comment administrer le lapatinib

- Il faut prendre le lapatinib à jeun au moins 1 heure avant ou au moins 1 heure après un repas à faible teneur en matières grasses, car la biodisponibilité du médicament s'accroît lors de sa prise avec de la nourriture^{1,5}.
- Les comprimés doivent tous être pris au même moment. Il est déconseillé de fractionner la dose. Ne pas écraser, couper ni dissoudre les comprimés³.
- En cas d'oubli d'une dose, il faut la prendre aussitôt que possible, le même jour. Ne pas doubler la dose le lendemain¹.
- Il faut éviter de consommer des produits du pamplemousse, des caramboles et des oranges de Séville (oranges amères) et de prendre des herbes médicinales, comme le millepertuis, pendant le traitement^{3,6}.

Trastuzumab

- Le trastuzumab est administré en perfusion intraveineuse en milieu hospitalier ou en clinique. La durée du traitement dépend du stade du cancer du sein HER2-positif².

Mode d'action

Lapatinib

- Le lapatinib est une petite molécule qui inhibe la tyrosine kinase et qui traverse la membrane des cellules afin d'agir à l'intérieur de celles-ci. Il cible la portion intracellulaire de l'EGFr et du récepteur HER2 pour empêcher la transmission de signaux biochimiques qui favorisent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses^{1,3,4,7}.

Trastuzumab

- Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dont l'activité est axée sur la portion extracellulaire des récepteurs HER2 afin de bloquer la transmission de signaux de croissance dans les cellules².

En interrompant la transmission des signaux de croissance, les inhibiteurs du récepteur HER2^{1,2,8} :

- arrêtent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses;
- rétablissent l'apoptose.

Pharmacocinétique de base

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

Comme le lapatinib exerce un effet inhibiteur sur la glycoprotéine P, il modifie les taux plasmatiques des médicaments qui en sont des substrats. La concentration plasmatique du lapatinib augmente lorsque celui-ci est pris en concomitance avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P, comme la cyclosporine ou la nifédipine¹. De plus, comme le lapatinib peut prolonger l'intervalle QT, il doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant de fortes doses d'anthracycline, ceux présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou un syndrome congénital du QT long, ainsi que chez les patients qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT¹.

Le trastuzumab, quant à lui, n'est associé à aucune interaction avec d'autres médicaments. Toutefois, son emploi en association avec les anthracyclines est contre-indiqué en raison d'un risque accru d'effets indésirables².

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Le tableau ci-dessous présente un résumé des effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs du récepteur HER2¹. Les 2 agents ont des tableaux d'effets indésirables différents, principalement parce que le trastuzumab bloque les récepteurs HER2 seulement, alors que le lapatinib inhibe l'EGFr et le récepteur HER2^{1,2}.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du HER2

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

Trastuzumab

Troubles cardiovasculaires

- Œdème périphérique

Troubles digestifs

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

Troubles généraux

- Anorexie
- Anxiété
- Étourdissements
- Fatigue
- Céphalées
- Insomnie
- Douleur (abdominale, thoracique, autre)
- Faiblesse

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

- Dorsalgie
- Douleur aux membres
- Troubles respiratoires
- Toux
- Dyspnée

Troubles cutanés

- **Éruptions cutanées**, prurit

Lapatinib

Troubles digestifs

- **Diarrhée**
- Dyspepsie
- Perte d'appétit
- Nausées
- **Stomatite**
- Vomissements

Troubles généraux

- Fatigue
- Insomnie
- Inflammation des muqueuses

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

- Dorsalgie
- Douleur aux membres
- Troubles respiratoires
- Dyspnée

Troubles cutanés

- Réaction cutanée main-pied
- **Éruptions cutanées**
- Xérose

Les réactions liées à la perfusion du trastuzumab comprennent les frissons, la fièvre ou la tachycardie. Elles surviennent généralement en clinique ou en milieu hospitalier et ne seront donc pas abordées.

Les inhibiteurs du récepteur HER2 sont souvent administrés en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Ces traitements associatifs peuvent provoquer des effets indésirables qui ne sont pas liés aux inhibiteurs de HER2, mais bien à un autre agent composant le traitement. La réaction cutanée main-pied, que l'on connaît également sous les noms « syndrome mains-pieds » et « érythrodysesthésie palmo-plantaire », en est un bon exemple^{1,9}. Elle touche 53 % des patients recevant une association de lapatinib et de capécitabine, mais moins de 1 % des patients traités par le lapatinib seul^{1,9}.

Quand adresser un patient à un médecin

- Les patients qui présentent les symptômes suivants doivent consulter leur médecin :
- quatre selles de plus que d'habitude par jour ou diarrhée nocturne²;
- essoufflement, qui pourrait indiquer des troubles cardiaques chez les femmes présentant une rétention d'eau touchant le bas des jambes; anémie chez celles présentant des étourdissements, un rythme cardiaque rapide ou une sensation ébrieuse; troubles pulmonaires chez les femmes présentant une respiration sifflante ou une toux persistante²;
- signes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge, rougeur, douleur), car l'infection peut être un signe d'une baisse du nombre de globules blancs²;
- rythme cardiaque anormal, qui peut indiquer des troubles cardiaques, comme un dysfonctionnement ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque, qui sont des effets indésirables moins courants du trastuzumab, mais pouvant s'avérer graves⁴;
- atteinte hépatique grave (démangeaisons, jaunissement des yeux ou de la peau, urine foncée, fatigue ou douleur dans la partie supérieure droite du ventre), un effet indésirable rare du lapatinib, qui peut toutefois mettre la vie du patient en danger et dont les symptômes peuvent se manifester dans les jours ou les quelques mois qui suivent l'amorce du traitement^{1,3}.

◀ Éruptions cutanées

Des éruptions cutanées touchent jusqu'à 43 % des patients traités par le lapatinib⁹. Elles sont un effet indésirable fréquent des médicaments qui inhibent le récepteur HER1 (EGFr), y compris le lapatinib¹⁰. Certaines données suggèrent que la mise en œuvre précoce de stratégies préventives peut réduire la gravité des réactions¹⁸. La prévention et la prise en charge de ces effets sont fondées sur l'expérience clinique relative aux éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, même si ces dernières surviennent à une fréquence et à une gravité différentes de celles liées au lapatinib^{3,4,9,10,12}.

Prévention

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées¹⁰. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur^{4-9,12} :

- d'utiliser des savons et des nettoyants doux et des huiles de bain ou pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émollissante, comme la lotion Aveeno^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend^{MD} ou Cover FX^{MD}, pour cacher les éruptions;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD};
- d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 15 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.

Prise en charge

Éruption légère^{4,10,12}

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

Aucun traitement ou :

- crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone¹²

Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée^{1,2}.

Si l'éruption cutanée persiste ou s'aggrave après avoir été traitée pendant 2 semaines, recommandez-leur de consulter un médecin¹⁰.

Traitement d'ordonnance :

Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore un gel de clindamycine à 1 %¹²

Éruption modérée^{4,10,12}

- desquamation localisée;
- taches ou saillies rougeâtres accompagnées d'autres symptômes, p. ex., rougeur, démangeaisons, sensation de brûlure, enflure ou sensibilité;
- lésions touchant moins de 50 % de la surface corporelle;
- peu de conséquences sur les activités quotidiennes.

Adressez le patient à un médecin.

Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée^{1,2}.

Si l'éruption cutanée persiste ou s'aggrave après avoir été traitée pendant 2 semaines, recommandez-leur de consulter un médecin¹².

Traitement d'ordonnance^{10,12} :

- Corticostéroïdes topiques, comme crème d'hydrocortisone à 2,5 %, gel de clindamycine à 1 % ou crème de pimécrolimus à 1 %

PLUS

- Doxycycline (100 mg, 2 f.p.j.) ou minocycline (100 mg, 2 f.p.j.)

Points clés : les éruptions cutanées

La plupart des éruptions cutanées associées au lapatinib^{9,10} :

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

Contrairement aux éruptions cutanées provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, celles associées au lapatinib apparaissent habituellement sur le tronc et plus rarement sur le visage. La survenue d'un prurit est rare. L'éruption cutanée se résorbe généralement au cours du traitement, après une suspension temporaire de celui-ci ou à son terme¹⁰. Rien ne prouve que l'apparition d'une éruption cutanée signifie que les patientes atteintes de cancer du sein répondent bien au traitement par le lapatinib¹⁰.

Pour déterminer la meilleure stratégie de prise en charge des éruptions cutanées, il est important de demander aux patients s'ils éprouvent d'autres symptômes. Si c'est le cas, il pourrait être nécessaire d'adresser les patients à un médecin ou à un dermatologue pour qu'ils soient traités. Ces symptômes comprennent⁴ :

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

◀ Diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par un inhibiteur du récepteur HER2¹⁰. Les recommandations se fondent généralement sur celles mises de l'avant en présence d'une diarrhée liée à la chimiothérapie¹⁰. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée¹³.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge Traitements en vente libre ^{10,13,14} Adressez le patient à un médecin si une diarrhée d'intensité modérée ne s'atténue pas après 24 heures de traitement.	Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium ^{MD}) contre la diarrhée précoce Légère à modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice de l'emballage : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ^{3,10,13,14}	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 à 4 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹³	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ^{4,14}	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire de petites quantités d'aliments et de liquides plus fréquemment;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Soixante-cinq pour cent (65 %) des patients recevant du lapatinib et de la capécitabine et environ 27 % des patientes traitées par le trastuzumab pour un cancer du sein au stade avancé sont aux prises avec une diarrhée^{1,2}. Cette dernière est la raison de l'arrêt du traitement par le lapatinib la plus fréquemment signalée au cours des essais cliniques¹⁵.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{4,14,15} :

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

Quand adresser un patient à un médecin

Presque 3 patients sur 20 (14%) qui prennent lapatinib et capécitabine souffriront de diarrhée grave. Encouragez ces patients à consulter leur médecin si^{4,13,15}

- La diarrhée persiste plus de 24 heures après le début du traitement au loperamide
- Fièvre

◀ Stomatite

La stomatite (ulcères buccaux) survient chez environ 14 % des patients prenant du lapatinib. Sa fréquence est beaucoup plus faible (inférieure ou égale à 4 %) chez les patients sous trastuzumab¹.

Prévention

Recommandez aux patients¹⁶⁻¹⁷ :

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

Prise en charge

Traitements en vente libre

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

Bonne hygiène buccale¹⁶⁻¹⁷ :

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

Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres¹⁵.

Traitements d'ordonnance

(dans les cas modérés à graves)^{16,17} :

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

Points clés : la stomatite

Effet indésirable courant des inhibiteurs de l'EGFr, la stomatite pourrait être liée à l'effet du médicament sur ce récepteur^{16,17}. Il n'y a pas de stratégie étayée par des données probantes pour sa prise en charge. Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite¹⁷.

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients cancéreux, mais, en raison d'un manque de données à l'appui, les méthodes reposent généralement sur les préférences personnelles et les rapports de cas¹⁶.

Une bonne hygiène buccale¹⁶⁻¹⁷ :

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

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

- Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs bienfaits antibactériens¹⁷.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux¹⁷

Aucunes lignes directrices factuelles n'ont été publiées sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs de l'EGFr, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre la sécheresse buccale liée à la chimiothérapie.

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphenhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été démontrées; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients cancéreux recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence quant à l'efficacité des bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et des gargarismes de sel et de bicarbonate de sodium¹⁶.

Références

1. Monographie de Tykerb (États-Unis). GlaxoKlineSmith USA, juillet 2008.
2. Monographie d'Herceptin. Hoffman-La Roche ltée, 4 novembre 2008.
3. *Your patients want more. A treatment guide to using Tykerb.* GlaxoKlineSmith Oncology, États-Unis, juillet 2008.
4. *More options surround me. Your treatment with Tykerb.* GlaxoKlineSmith Oncology, États-Unis, juillet 2008.
5. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, *et al.* Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;10:1191-1196.
6. American Society of Health-System Pharmacists. *Lapatinib*. AHFS Consumer Medication Information. Septembre 2007. En ligne : www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=meds&part=a607055.
7. Paul B, Trovato JA, Thompson J. Lapatinib: a dual tyrosine kinase inhibitor for metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1703-1710.
8. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: Side effects of approved targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-1455.
9. Lacouture, ME, Laabs SM, Koehler M, Sweetman RW, *et al.* Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer* 2009;114:485-493.
10. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *The Oncologist* 2007;12:756-765.
11. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, *et al.* Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009;16:16-26.
12. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
13. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
14. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
15. *Managing side effects of HER2 inhibitors. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy.* Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
16. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9) suppl:2026-2046.
17. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, *et al.* *Mucositis: chemotherapy problems and solutions.* Cancer Supportive Care Programs. Octobre 2007. En ligne : www.cancersupportivecare.com/drug.php.

Aperçu des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase



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

Inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase

Sorafenib (Nexavar^{MD})
Sunitinib (Sutent^{MD})

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

Plusieurs médicaments inhibant l'activité de nombreuses tyrosine kinases sont offerts au Canada¹⁻³. Comme ils ciblent différentes tyrosine kinases, leur tableau d'effets indésirables diffère¹⁻³. Le présent chapitre traitera principalement de 2 agents administrés par voie orale qui visent l'inhibition de nombreuses voies de signalisation cellulaire afin de traiter des cancers gastro-intestinal, rénal ou hépatique. Pour obtenir des renseignements sur le traitement ciblé des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI), consultez le chapitre traitant des inhibiteurs du récepteur KIT.

Les tyrosine kinases et le cancer

Les tyrosine kinases jouent un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire normale. Elles régulent la prolifération, la survie, la différenciation, le fonctionnement et la motilité cellulaires¹⁻³. Elles peuvent être groupées en 2 grandes classes³ :

- les « récepteurs tyrosine kinases », qui font partie intégrante des récepteurs transmembranaires. Les tyrosine kinases ciblées peuvent être situées sur des récepteurs extracellulaires ou intracellulaires;
- les « tyrosine kinases » (celles qui n'entrent pas dans la composition des récepteurs) se trouvent dans le cytosol, le noyau ou la partie interne de la membrane des cellules.

Dans les cellules cancéreuses, l'activité régulatrice des tyrosine kinases peut être perturbée de 3 façons³ :

- la cellule produit un trop grand nombre de récepteurs tyrosine kinases normaux, de leurs ligands ou des deux;
- une mutation locale « active » de façon permanente le récepteur tyrosine kinase;
- des mutations de l'ADN provoquent la synthèse d'oncoprotéines qui se lient aux tyrosine kinases ou aux récepteurs tyrosine kinases.

Peu importe la cause du dérèglement des tyrosine kinases, le résultat est le même : la tyrosine kinase ou le récepteur tyrosine kinase sont continuellement activés et transmettent sans arrêt des signaux dans les cellules cancéreuses, ce qui favorise la croissance et la prolifération de ces dernières, inhibe leur apoptose et augmente leur motilité pour, en fin de compte, provoquer la propagation du cancer³.

Mode d'administration

Sunitinib

- Le sunitinib est administré 1 fois par jour, avec ou sans nourriture, selon un schéma cyclique de 4 semaines suivies de 2 semaines de repos¹.

Sorafenib

- Le sorafenib est administré 2 fois par jour avec un verre d'eau, sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en gras. Son administration avec un repas riche en matières grasses réduit de 29 % sa biodisponibilité par rapport à l'administration sans aliments².

Les patients traités par des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase doivent éviter de boire du jus de pamplemousse^{1,2}.

En cas d'oubli d'une dose de l'un ou l'autre des médicaments, le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser celle qu'il a oubliée^{1,2}.

Mode d'action

Les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase sont de petites molécules qui inhibent directement l'activité de tyrosine kinases. Ils se lient aux tyrosine kinases afin de prévenir leur interaction avec l'adénosine tri-phosphate (ATP) ou d'autres substances, ce qui stoppe la transmission biochimique du signal cellulaire. Les divers inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase ciblent des molécules différentes³.

Sunitinib

Le sunitinib cible différentes voies de signalisation afin de bloquer l'activité d'un bon nombre de tyrosine kinases participant à la croissance et à la propagation tumorales. L'une de ces voies est activée par le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF). Elle joue un rôle clé dans la prolifération, la migration et la survie des cellules qui prennent part à l'angiogenèse (formation des nouveaux vaisseaux sanguins). Chez le patient cancéreux, le dérèglement de la voie du VEGF déclenche l'angiogenèse à l'intérieur ou aux abords des tumeurs. Le sunitinib inhibe l'activité des tyrosine kinases associées au VEGF et empêche ainsi la néoformation de vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs^{2,4}.

De plus, le médicament cible une deuxième voie de signalisation cruciale à l'angiogenèse, qui fait intervenir le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), une protéine favorisant la stabilité et la maturité des vaisseaux sanguins. Un dysfonctionnement de cette voie entraîne la croissance et la prolifération des tumeurs. En bloquant l'activité des tyrosine kinases associées au PDGF, le sunitinib ébranle la stabilité des vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs et empêche leur maturation^{2,4}.

Le sunitinib inhibe également l'activité du récepteur du facteur de croissance des cellules souches (KIT), du récepteur tyrosine kinase de classe 3 (FLT3), du récepteur du facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (RET). En ciblant de nombreux récepteurs tyrosine kinases dans le but de perturber la signalisation cellulaire anormale, le sunitinib inhibe^{2,4} :

- la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses;
- la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur et aux abords des tumeurs;
- la migration des cellules cancéreuses.

Sorafenib

Le sorafenib cible lui aussi un certain nombre de tyrosine kinases et de récepteurs tyrosine kinases participant à la signalisation dans les cellules cancéreuses, à l'angiogenèse et à l'apoptose. Les deux voies de signalisations les plus importantes sont celles du VEGF et du PDGF, qui jouent des rôles déterminants dans l'angiogenèse. En bloquant l'activité tyrosine kinase des récepteurs associés à ces 2 facteurs de croissance, le sorafenib perturbe la signalisation anormale qui déclenche l'angiogenèse. Il bloque également la signalisation le long des voies associées à la Raf-kinase, au KIT et au RET^{1,4}.

En ciblant de nombreuses tyrosine kinases, le sorafenib inhibe^{1,4} :

- la croissance et la prolifération tumorales;
- l'angiogenèse tumorale;
- la survie des cellules cancéreuses.

Pharmacocinétique de base

Le sorafenib et le sunitinib sont métabolisés principalement par la voie faisant intervenir l'isoenzyme hépatique CYP3A4^{1,2}. Ils interagissent avec de nombreux inducteurs, inhibiteurs et substrats de la CYP3A4^{1,2}. Le sorafenib est un faible inhibiteur d'autres voies métaboliques, dont celles des isoenzymes UGT1A9, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6^{1,2}.

Le sunitinib peut prolonger les intervalles QT et PR et diminuer la fréquence cardiaque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'il est prescrit en association avec d'autres médicaments qui ont un potentiel dysrythmique ou qui prolongent l'intervalle PR, y compris les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les digitaliques et les inhibiteurs de la protéase du VIH².

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Changement de la couleur de la peau ou des cheveux

Des changements de couleur de la peau ou des cheveux, notamment un jaunissement ou une perte totale de couleur, peuvent survenir durant la première semaine de traitement par le sunitinib. Assurez à vos patients que cet effet indésirable est réversible à la fin du traitement³.

La majorité des patients traités par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase éprouve des effets indésirables³. La réaction de l'organisme à un même agent peut varier d'un patient à l'autre, selon le type et le stade d'évolution du cancer, mais principalement en raison de différences posologiques¹⁻³.

Chez les patients recevant le sunitinib et le sorafenib, la réaction cutanée main-pied est un effet indésirable très courant¹⁻³. Les effets indésirables fréquemment et très fréquemment observés avec ces 2 médicaments sont résumés dans le tableau ci-dessous^{1,2}.

Fonction thyroïdienne

Dès la deuxième semaine suivant l'amorce du traitement par le sunitinib, un dysfonctionnement thyroïdien peut survenir. Informez vos patients qu'ils doivent consulter leur oncologue pour procéder à une évaluation de la fonction thyroïdienne en présence de l'un ou l'autre des symptômes suivants⁶ :

- anorexie;
- intolérance au froid;
- fatigue;
- enflure ou rétention d'eau.

Effets secondaires fréquents des inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinases

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

Sorafénib

Très fréquents

Troubles hémorragiques

- Saignement de la bouche, du nez, de l'estomac, des intestins, du rectum, des poumons ou de la trachée et du lit des ongles, pétéchies

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles digestifs

- **Diarrhée**, nausées, vomissements, constipation, perte d'appétit, perte de poids, **stomatite**

Troubles généraux

- Fatigue, faiblesse
- Douleur (abdominale, articulaire, osseuse ou musculaire, céphalées)
- Troubles respiratoires
- Essoufflement

Troubles cutanés

- Chute des cheveux
- **Réaction cutanée main-pied, éruptions cutanées, prurit**; peau enflammée, sèche ou squameuse, desquamation

Fréquents

Troubles cardiovasculaires

- Bouffées vasomotrices, crise cardiaque

Troubles généraux

- Maladie pseudo-grippale, fièvre, dépression, voix rauque, impuissance

Troubles digestifs

- Indigestion, brûlures d'estomac, difficulté à avaler, infection ou inflammation de la vésicule biliaire et des canaux cholédoques

Troubles rénaux

- Insuffisance rénale

Troubles cutanés

- Acné

Sunitinib

Très fréquents

Troubles sanguins

- Baisse du nombre de globules blancs et de plaquettes dans le sang

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles digestifs

- Douleur ou irritation buccale, **stomatite**, altération du goût, indigestion, nausées, vomissements, **diarrhée**, constipation, perte d'appétit

Troubles généraux

- Fatigue, céphalées

Troubles cutanés

- **Réaction cutanée main-pied, éruptions cutanées**, décoloration de la peau, changement de la couleur des cheveux

Fréquents

Troubles hémorragiques

- Saignement de nez

Troubles cardiovasculaires

- Enflure

Troubles digestifs

- Douleur abdominale

Troubles généraux

- Étourdissements, faiblesse

Infection

Troubles cutanés

- Sécheresse de la peau

Quand adresser un patient traité par le sunitinib à un médecin

Incitez les patients présentant un des groupes de symptômes suivants à consulter un médecin sans tarder² :

- saignements (sang dans les selles ou les urines, saignement de nez) et infections;
- caillots sanguins (douleur intense, enflure ou rougeur des jambes, douleur thoracique intense accompagnée d'essoufflement);
- troubles cardiaques (essoufflement, fatigue, enflure des pieds et des chevilles);
- baisse de la fonction thyroïdienne (fatigue, constipation, sécheresse de la peau, gain de poids);
- baisse du nombre des globules blancs (infection, fièvre, saignement);
- myopathie ou rhabdomyolyse (douleur ou faiblesse musculaire, urine foncée);
- pancréatite (douleur abdominale, fièvre, nausées, vomissements).

Quand mettre fin au traitement par le sunitinib

Recommandez aux patients qui présentent des battements de cœur trop rapides, trop forts ou irréguliers, des étourdissements, des évanouissements ou des convulsions de cesser de prendre le sunitinib et d'obtenir des soins médicaux d'urgence².

Quand adresser un patient traité par le sorafenib à un médecin

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

- diarrhée, nausées ou vomissements;
- fatigue;
- fièvre;
- brûlements d'estomac;
- peau enflammée, sèche ou squameuse;
- douleur articulaire ou musculaire;
- engourdissements ou picotements;
- éruptions cutanées accompagnées de démangeaisons, de rougeur ou d'urticaire;
- stomatite;
- perte de poids.

Recommandez aux patients de consulter leur médecin si l'un des effets indésirables fréquents suivants survient, peu importe sa gravité¹ :

- saignement de la bouche, du lit des ongles ou du nez, ou présence de sang dans les selles, les crachats ou l'urine;
- essoufflement;
- réaction cutanée main-pied;
- hypertension.

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

- déshydratation;
- crise cardiaque;
- multiples éruptions cutanées;
- eczéma grave;
- douleur gastrique intense;
- écoulement nasal important et persistant;
- jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'ictère).

◀ Réaction cutanée main-pied

De 30 à 60 % des patients traités par le sorafenib et de 15 à 20 % des patients prenant le sunitinib présentent une réaction cutanée main-pied, aussi connue sous les noms « syndrome mains-pieds » et « érythro-dysesthésie palmo-plantaire ». La réaction cutanée main-pied est l'effet indésirable cutané limitant la dose le plus significatif sur le plan clinique des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase⁷⁻¹¹.

Prévention

Au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, il est essentiel d'éviter la pratique d'activités pouvant causer un traumatisme et de se reposer⁸. Conseillez vivement aux patients^{8,10} :

- d'obtenir une manucure ou un soin des pieds afin de faire retirer la peau épaisse et les cals, puis d'hydrater leur peau avec une crème;
- d'utiliser une crème hydratante;
- de porter des chaussures ou des pantoufles souples et non serrées, des semelles absorbantes en mousse, des coussinets en gel pour protéger les points de pression et des chaussettes en coton;
- de protéger les régions calleuses au moyen de chaussures souples et garnies d'une doublure;
- de réduire l'exposition des mains et des pieds à l'eau chaude (douche, lavage de la vaisselle, etc.);
- d'éviter la friction excessive des mains et des pieds lors de la réalisation de tâches;
- de ne pas faire d'exercices vigoureux ou d'activités qui mettent les mains et les pieds à rude épreuve;
- de porter des gants ou des chaussettes en coton épais afin de protéger leurs mains et leurs pieds et de garder ceux-ci au sec;
- de signaler sans tarder tout signe ou symptôme de réaction cutanée main-pied afin de s'assurer qu'un traitement précoce sera prodigué.

Prise en charge

Traitements en vente libre

Stade 1 (intensité légère; inconfort; aucune perturbation des activités)⁸

Conseillez également aux patients^{8,10,11} :

- d'éviter le contact avec l'eau chaude; l'application de compresses d'eau fraîche ou froide peut soulager les symptômes;
- d'hydrater soigneusement la peau des paumes et de la plante du pied de façon à en conserver la souplesse et ainsi à prévenir les crevasses ou les déchirures;
 - o appliquer une crème hydratante 2 fois par jour;
 - o utiliser une lotion à l'aloès;
 - o appliquer une crème renfermant de 20 à 40 % d'urée ou 6 % d'acide salicylique sur les parties calleuses;
- de se faire un bain de pieds au sulfate de magnésium (sels d'Epsom) pour adoucir les cals et réduire la douleur ressentie lorsqu'une pression est exercée;
- de prendre des analgésiques à dose faible ou modérée.

Si les symptômes de la réaction cutanée main-pied s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, conseillez aux patients de consulter leur médecin pour que la dose d'inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase soit réduite⁸.

Traitements d'ordonnance

Stade 2 (intensité modérée; perturbation des activités quotidiennes)⁸

De plus⁸ :

- administrer :
 - o un corticostéroïde topique (p. ex., un onguent de clobétasol à 0,05 %);
 - o un onguent topique de lidocaïne à 2 %;
 - o un AINS administré par voie orale, de la codéine ou de la prégabaline pour soulager la douleur;
- modifier la dose;
- si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire.

Stade 3 (intensité grave)⁸ :

- traiter de la même façon que l'affection de stade 2;
- une autre modification de la dose est requise;
- si les symptômes s'aggravent après 2 semaines, une interruption du traitement peut être nécessaire.

Pour traiter les lésions épaisses et sensibles après un épisode d'éruption cutanée accompagné ou non de cloques⁸ :

- crème à base d'urée à 40 %;
- crème au tazarotène à 0,1 %;
- crème au fluorouracil à 5 %.

Points clés : la réaction cutanée main-pied

La réaction cutanée main-pied a des répercussions importantes sur le bien-être physique et psychologique ainsi que la vie sociale des patients traités par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase⁷⁻¹⁰. La prise en charge de cet effet indésirable peut exiger un réglage posologique ou même l'arrêt du traitement anticancéreux qui pourrait prolonger la vie du patient^{8,10}. **L'apparition et les manifestations de cette réaction sont différentes de celles de la réaction cutanée main-pied provoquée par la capécitabine.** Sa présentation habituelle, c'est-à-dire des lésions sensibles localisées, au contour rouge, accompagnées d'un épaississement de la peau, diffère de celle de la réaction cutanée main-pied classique, qui est caractérisée par des changements symétriques de la sensation sur la peau, une rougeur et une enflure¹⁰.

Dans la majorité des cas, la réaction cutanée main-pied est d'intensité faible à modérée, mais environ de 5 à 6 % des patients présentent une réaction grave qui nuit aux activités de la vie quotidienne⁷⁻¹⁰. Les patients aux prises avec une réaction grave peuvent ressentir une sensibilité marquée des mains et des pieds – assez importante pour altérer le fonctionnement de ces membres et la qualité de vie des patients⁷. Le risque de réaction cutanée main-pied est 6,6 fois plus élevé chez les patients qui reçoivent le sorafenib et 9,9 fois plus élevé chez les patients traités par le sunitinib que chez les autres patients⁸.

Habituellement, la réaction cutanée main-pied apparaît au cours des 2 à 4 premières semaines du traitement par un inhibiteur multicyclique de l'activité tyrosine kinase⁸. On voit alors apparaître des lésions squameuses sensibles, accompagnées ou non de cloques, sur les paumes et la plante du pied. Une rougeur et une enflure peuvent apparaître sur le pourtour des plaques de peau épaisse situées sur le bout des doigts, les orteils et autres points de pression ou de flexion comme les coudes et les jointures^{7,8,11}. Une sensation de picotement ou une sensibilité au toucher ou à la chaleur peut également se manifester¹¹.

Après plusieurs semaines, la peau s'épaissit ou des cals apparaissent sur les lésions, ce qui entraîne habituellement de la douleur et gêne l'amplitude articulaire, le fonctionnement et la mise en charge⁸.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge de la réaction cutanée main-pied associée aux inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinase. Les experts recommandent que des mesures de prévention et de dépistage précoce soient prises et qu'un traitement soit amorcé sans tarder afin que la réaction cutanée main-pied ne mène pas à l'abandon du traitement anticancéreux, qui peut prolonger la vie du patient¹⁰. La prise en charge d'une réaction d'intensité modérée à grave nécessite la modification de la dose et une suspension temporaire du traitement par les inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinase jusqu'à la disparition des symptômes. Le médecin traitant peut par la suite recommencer le traitement anticancéreux à une faible dose et augmenter graduellement cette dernière jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité sans pour autant déclencher une récurrence des symptômes de la réaction cutanée main-pied¹⁰.

Produits pour la peau utilisés contre la réaction cutanée main-pied¹⁰

- Nettoyants pour la peau Cetaphil^{MD}
- Gel douche Aveeno^{MD}
- Lotions Udderly Smooth^{MD}, Gold Bond^{MD} et Aveeno^{MD}
- Hydratant et crème pour les pieds Norwegian Formula (Neutrogena^{MD})
- Bag Balm^{MD}
- Crème Eucerin^{MD} Dry Skin Therapy
- Aquaphor^{MD} Healing Ointment
- Kerasal^{MD}
- Écran solaire
- Lipikar, Lipikar Baume et Xerand (La Roche-Posay)

◀ Hypertension

La fréquence de l'hypertension (tension artérielle élevée) varie d'un patient à l'autre, en fonction de l'inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase utilisé et des différents types de cancer^{1,2}. Les patients traités par le sorafenib sont au moins 6 fois plus susceptibles de présenter une hypertension que d'autres patients^{6,12}. Pour ce qui est du sunitinib, l'hypertension apparaît chez 28 % des patients atteints de cancer du rein et 15 % des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI)¹².

Surveillance	Incitez les patients à : <ul style="list-style-type: none">• surveiller leur tension artérielle chaque semaine au cours des 6 premières semaines de traitement, puis de façon régulière par la suite⁶;• tenir un journal des mesures de la tension artérielle⁴.	
Prise en charge	Conseillez aux patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée de consulter sans tarder leur médecin afin de recevoir un traitement ^{1,6} .	Traitements d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Un traitement antihypertenseur classique réussit à maîtriser l'hypertension chez la majorité des patients. Il est important de tenir compte des interactions médicamenteuses possibles^{1,2,4,6}.• On doit mettre fin au traitement par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase chez les patients atteints d'hypertension grave ou qui persiste malgré l'administration d'un traitement^{1,2}.

Points clés : l'hypertension

Comme c'est le cas avec d'autres agents antiangiogénèse qui inhibent le VEGF, le sunitinib et le sorafenib peuvent causer une hausse marquée et soutenue de la tension artérielle¹². Les patients qui prennent ces médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler l'apparition ou l'aggravation de l'hypertension^{1,2}.

L'hypertension peut apparaître au cours des premières semaines du traitement ou lentement au fil du temps. Les patients atteints d'hypertension provoquée par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase peuvent également subir une protéinurie et doivent donc faire l'objet d'un dépistage de cet effet indésirable^{4,12}.

L'hypertension est habituellement légère à modérée et peut être prise en charge au moyen d'un traitement antihypertenseur habituel. De 4 à 10 % des patients présentent une hypertension modérément grave à grave⁶. Une modification du mode de vie est recommandée chez tous les patients hypertendus^{4,6,12}.

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées sont un effet indésirable fréquent du sorafenib et du sunitinib. Elles surviennent chez une proportion de patients pouvant atteindre 19 %^{1,2,5}.

Prévention	<p>Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur¹³⁻¹⁵ :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'utiliser des savons et des nettoyants doux et des huiles de bain ou pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;• d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émolliente, comme la lotion Aveeno^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};• d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;• d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend^{MD} ou Cover FX^{MD}, pour cacher les éruptions;• de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD};• d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 15 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.	
Prise en charge	Traitements en vente libre <p>Éruptions cutanées légères à modérées¹⁶⁻¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none">• Antihistaminique (diphénhydramine)• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 0,5 %)• Préparations à base de goudron de houille	Traitements d'ordonnance <p>Éruptions cutanées modérées à graves^{5,16}</p> <ul style="list-style-type: none">• Corticostéroïde topique (hydrocortisone à 2,5 %)• Corticostéroïdes oraux, p. ex., 1 mg/kg de prednisone, 1 fois par jour, avec ou sans onguent d'acétonide de triamcinolone à 0,1 %¹³• Clindamycine topique à 1 %⁵

Points clés : les éruptions cutanées

Les éruptions cutanées peuvent se manifester après 6 semaines de traitement par le sorafenib et de 3 à 4 semaines de traitement par le sunitinib⁶. Elles sont comparables à celles observées pendant le traitement par les inhibiteurs de l'EGFr, quoique d'apparition moins fréquente et d'intensité moindre, prenant la forme de taches et de bosses sur le haut de la poitrine, le dos ou le visage qui peuvent renfermer du liquide stérile⁵. Les éruptions cutanées généralisées sont habituellement d'intensité légère à modérée et ont tendance à se résorber au fil du temps. Elles commandent rarement une réduction de la dose du traitement ciblé^{5,6}.

De 1 à 2 semaines après l'amorce du traitement, les patients qui prennent du sorafenib peuvent voir apparaître une éruption rougeâtre accompagnée de plaques squameuses au visage et sur le cuir chevelu. Ce type d'éruption ressemble à l'acné, mais il est de nature inflammatoire plutôt que bactérienne. Il arrive qu'il soit associé à une perte ou à une altération de la sensation du cuir chevelu. Généralement, l'éruption s'atténue ou disparaît après quelques semaines sans que la prise d'un médicament d'ordonnance soit nécessaire¹².

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles régissant la prise en charge des effets indésirables provoqués par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase. Le dépistage précoce des symptômes et une amorce hâtive d'un traitement symptomatique sont les pierres angulaires de la prise en charge des éruptions cutanées. Le traitement anticancéreux se poursuit pendant le traitement des symptômes d'intensité légère à modérée. En cas d'apparition d'une éruption cutanée grave au cours du traitement par un inhibiteur multicible de l'activité tyrosine kinase, adressez le patient à son médecin afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit entrepris⁵.

← Prurit

Le prurit (démangeaisons) est un effet indésirable fréquent du sorafenib².

<h3>Prévention</h3>	<p>Afin de prévenir la sécheresse de la peau, une cause fréquente de démangeaisons, recommandez aux patients⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'utiliser des savons doux sans déodorant ni parfum tels que Dove^{MD} ou Neutrogena^{MD}; • d'appliquer fréquemment des lotions ou des émoullients doux, comme la crème Eucerin^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD}; • de choisir des produits antidémangeaisons; • d'utiliser des gels douche liquides plutôt que du savon. 	
<h3>Prise en charge</h3>	<p>Prurit léger à modéré Conseillez aux patients⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'appliquer davantage de lotion qu'à l'habitude afin de réduire ou d'éliminer les démangeaisons touchant le tronc ou les membres; • de s'hydrater avec des lotions renfermant de l'aloès ou du diméthicone (Moisture^{MD}); • d'utiliser des shampoings et des revitalisants antipelliculaires; • d'avoir recours à des produits capillaires qui contiennent de l'huile de théier, car elle contient des hydratants additionnels et peut soulager les symptômes. 	<p>En cas de démangeaisons vives et généralisées, adressez le patient à un médecin.</p> <p>Des antihistaminiques peuvent apporter un soulagement¹⁶⁻¹⁸.</p>

Points clés : le prurit

Le prurit, ou démangeaisons, est la conséquence d'une déshydratation de la peau¹⁹. Chez les patients traités par le sorafenib, il est habituellement accompagné d'une éruption cutanée ou d'une xérose². Il peut s'avérer dérangeant, tant le jour que la nuit⁴.

◀ Stomatite

La stomatite (inflammation de la bouche) est un symptôme de la mucosite, un effet indésirable fréquent du sunitinib et du sorafenib. Sa fréquence varie en fonction de l'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase administré, et elle peut mener à une réduction de la dose limitant les bienfaits du traitement chez certains patients atteints de cancer au stade avancé⁴.

Prévention

Recommandez aux patients^{20,21} :

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

Prise en charge

Traitements en vente libre

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

Bonne hygiène buccale^{20,21} :

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

Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres²².

Traitements d'ordonnance

(dans les cas modérés à graves) :

- Fluorure topique (dentiste)²⁰
- Anesthésiants topiques²⁰
- Préparation de corticostéroïdes²¹
- Analgésiques topiques ou oraux²⁰
- Antifongiques topiques ou oraux²¹
- Association palliative de divers agents²⁰

Points clés : la stomatite

Chez les patients traités par les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase, l'intégrité des muqueuses peut être compromise, ce qui provoque une enflure et un rougissement des membranes de la paroi buccale. Des ulcères et des aphtes peuvent aussi apparaître. De plus, il est possible que les patients se plaignent de changements de la surface intérieure des joues ou de la bouche, même s'ils ne présentent pas d'ulcères buccaux ou que seul un faible rougissement est visible. Les patients peuvent avoir⁴ :

- une douleur dans la bouche;
- de la difficulté à mastiquer;
- de la difficulté à avaler (dysphagie).

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. Un traitement énergique peut avoir une incidence importante sur cet effet indésirable⁴. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite²¹.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention ou la prise en charge de la stomatite associée aux inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase; les experts tendent à suivre les recommandations cliniques sur le traitement de la mucosite survenant lors d'une chimiothérapie ou d'un traitement par un inhibiteur de l'EGFr²⁰⁻²².

Les lignes directrices cliniques insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale chez les patients cancéreux, mais, en raison d'un manque de données à l'appui, les méthodes reposent généralement sur les préférences personnelles et les rapports de cas²⁰.

Une bonne hygiène buccale^{20,21} :

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

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite liée à la chimiothérapie contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphenhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été démontrées; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients cancéreux recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence quant à l'efficacité des bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et des gargarismes de sel et de bicarbonate de sodium²⁰.

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

- Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs bienfaits antibactériens²⁰.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène peuvent aggraver les ulcères buccaux²⁰.

◀ Diarrhée

La diarrhée est courante chez les patients traités par le sorafenib et le sunitinib. Jusqu'à 55 % des personnes recevant le sorafenib et 53 % de celles recevant le sunitinib souffrent de diarrhée^{1,2}. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée^{2,3}.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge Traitements en vente libre ²⁴ Adressez le patient à un médecin si une diarrhée d'intensité modérée ne s'atténue pas après 24 heures de traitement.	Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium ^{MD}) contre la diarrhée précoce Légère à modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice de l'emballage : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ²³⁻²⁵	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 à 4 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ²³	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ^{4,24}	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire de petites quantités d'aliments et de liquides plus fréquemment;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles sur la prévention et la prise en charge de la diarrhée chez les patients traités par les inhibiteurs multicycliques de la tyrosine kinase. Les antidiarrhéiques permettent généralement de soulager cet effet indésirable lié à la dose¹⁶.

- Le loperamide est le traitement de référence pour les cas légers à modérés. Il est administré selon la posologie recommandée pour la diarrhée sans complications associée aux inhibiteurs de l'EGFr et à la chimiothérapie.

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander²³⁻²⁵ :

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

Références

1. Monographie de Nexavar. Bayer Inc., 20 septembre 2008.
2. Monographie de Sutent. Pfizer Canada, 13 août 2008.
3. Krause DS, Va Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New Engl J Med* 2005;353:172-187.
4. Wood LS. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Comm Oncol* 2006;3:558-562.
5. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, *et al.* Dermatologic reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer* 2008;16:557-566.
6. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13:1084-1096.
7. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19:1955-1961.
8. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, *et al.* Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist* 2008;13:1001-1011.
9. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, *et al.* Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Cancer Care* 2008;16:557-566.
10. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, *et al.* Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors. *The Oncologist* 2009;14. Publication en ligne le 22 mars 2009.
11. *Managing side effects of multi-kinase inhibitors. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy.* Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
12. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, *et al.* Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-815.
13. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, *et al.* HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-356.
14. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
15. Segal S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.
16. Quintás-Cardema A, Cortés JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(suppl3):S82-S88.
17. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist* 2004;9:271-281.
18. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol*. 2003;21:1637-1647.
19. Lacouture ME, Boerner SA, LoRusso PM. Non-rash skin toxicities associated with novel targeted therapies. *Clinical Lung Cancer* 2006;8(1):S36-S42.
20. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9) suppl:2026-2046.

21. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, et al. *Mucositis: chemotherapy problems and solutions*. Cancer Supportive Care Programs. Octobre 2007.
En ligne : www.cancersupportivecare.com/drug.php.
22. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):152-162.
23. Wadler S. Diagnosis and management of cancer-treatment-induced diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4:382-383.
24. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
25. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.

Aperçu des inhibiteurs de la mTOR



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

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

Inhibiteurs de la mTOR

Évérolimus (Afinitor^{MD})
Temsirolimus (Torisel^{MD})

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

L'évérolimus est un médicament expérimental administré par voie orale qui est en cours d'évaluation dans le traitement d'un certain nombre de cancers. Au Canada, il n'est offert que par l'intermédiaire d'un programme d'accès étendu^{1,3}. Le temsirolimus (Torisel^{MD}) est un agent administré par perfusion intraveineuse en milieu hospitalier ou en clinique².

La mTOR et le cancer

Dans les années 1970, la rapamycine, un produit naturel aux effets antiprolifératifs, a été découverte dans le sol de l'Île de Pâques. Vingt ans plus tard, on a reconnu la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) comme étant une sérine-thréonine kinase qui régule la voie de signalisation cellulaire régissant le cycle des cellules, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse^{4,5}.

La voie de signalisation de la mTOR est incroyablement complexe, mais l'une de ses principales fonctions est d'équilibrer les signaux associés aux facteurs de croissance et aux nutriments. Les facteurs de croissance activent la mTOR, alors qu'une carence en nutriments, une hypoglycémie ou une hypoxie, par exemple, l'inhibe. Lorsque cette voie de signalisation est bien régulée, elle fait en sorte que la croissance cellulaire s'effectue dans des conditions favorables. En contexte défavorable, cependant, la mTOR ralentit la croissance des cellules⁵.

La voie de la mTOR agit un peu comme un interrupteur pour régulariser le cycle cellulaire (division des cellules) en réaction à des signaux associés aux facteurs de croissance. Ainsi, elle régule⁵ :

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

Mode d'administration

Évérolimus

- L'évérolimus doit être pris par voie orale chaque jour à la même heure, avec ou sans nourriture. Avisez vos patients que le comprimé ne doit être ni croqué ni écrasé¹.

Temsirolimus

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

Comment prendre les inhibiteurs de la mTOR

- Il faut éviter de consommer des pamplemousses, du jus de pamplemousse, des caramboles et des oranges de Séville (oranges amères) pendant le traitement par un inhibiteur de la mTOR^{1,2}.
- Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants, comme ceux contre la varicelle, la fièvre jaune, la typhoïde, les oreillons, la rougeole et la rubéole et le bacille Calmette-Guérin (BCG), ni entrer en contact étroit avec une personne ayant reçu un vaccin vivant^{1,2}.

Mode d'action

L'évérolimus et le temsirolimus se lient à une protéine intracellulaire, la FKBP-12, pour former un complexe médicament-protéine qui, à son tour, se lie à la kinase mTOR afin de neutraliser son activité^{1,2,5,6}.

Comme de nombreux cancers provoquent un dysfonctionnement de la voie de la mTOR, cette dernière constitue une cible thérapeutique importante⁵. Dans les cellules cancéreuses, la désactivation de cette voie par les inhibiteurs de la mTOR provoque la mort cellulaire et inhibe^{4,5} :

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

Pharmacocinétique de base

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

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

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

L'apparition et la durée des effets indésirables couramment associés aux inhibiteurs de la mTOR sont souvent prévisibles, et ces effets sont presque toujours réversibles au terme du traitement. Bon nombre de moyens contribuent à atténuer ou à prévenir leur survenue^{1,2}. De façon générale, les effets indésirables fréquents de l'évérolimus semblent être de nature et d'intensité comparables à ceux observés avec le temsirolimus^{1,2,6}.

Comme la mTOR joue un rôle essentiel dans la biotransformation du glucose et des lipides, il arrive que les patients présentent une intolérance au glucose, une hyperglycémie ou une hyperlipidémie au cours du traitement. Ces effets indésirables ont été corrélés à une inhibition réussie de la mTOR au cours d'au moins une étude, ce qui fournit un indice de l'efficacité du médicament. Étant donné que les patients qui prennent des inhibiteurs de la mTOR sont atteints de cancer au stade avancé, il vaut mieux maîtriser les effets indésirables que réduire la posologie du traitement anticancéreux ou mettre fin à ce dernier^{5,6}. Le tableau ci-dessous dresse une liste des effets indésirables fréquemment observés avec les 2 agents^{1,2}.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la mTOR

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

Troubles généraux

- Fatigue
- Céphalées
- Douleur (aux bras et aux jambes, à la poitrine, au dos, à l'abdomen, aux articulations)
- Insomnie
- Altération du goût
- Faiblesse (asthénie)
- Perte de poids

Troubles digestifs

- Anorexie
- Diarrhée
- Mucosite
- Nausées et vomissements
- **Stomatite**

Troubles cardiovasculaires

- Rétention liquidienne (œdème)

Troubles respiratoires

- Toux, troubles pulmonaires ou respiratoires, essoufflement

Troubles sanguins

- Baisse du nombre de globules rouges

Infection

- Fièvre
- Mal de gorge

Troubles hémorragiques

- Saignement de nez

Troubles cutanés

- **Éruptions cutanées**, sécheresse de la peau, prurit

Troubles métaboliques

- **Hyperglycémie**
- **Hyperlipidémie**

Effets indésirables graves des inhibiteurs de la mTOR^{1,2,7} :

- perforation gastro-intestinale;
- anomalies hématologiques, y compris l'anémie, la myelosuppression, la neutropénie et la thrombopénie;
- infection;
- pneumopathie interstitielle (essoufflement, fièvre, toux);
- anomalies métaboliques, y compris l'hyperlipidémie et l'hyperglycémie;
- insuffisance rénale (baisse de la diurèse, enflure corporelle, fatigue, douleur abdominale);
- accident vasculaire cérébral;
- complications de la cicatrisation des plaies.

◀ Hyperglycémie

L'hyperglycémie et l'intolérance au glucose sont des effets indésirables fréquemment observés durant le traitement par un inhibiteur de la mTOR. Au cours des études cliniques de phase III, jusqu'à 50 % des patients prenant l'évérolimus et jusqu'à 80 % de ceux traités par le temsirolimus ont présenté une hyperglycémie (16 % des patients étaient atteints d'hyperglycémie de stades 3 et 4)¹.

Surveillance	Recommandez aux patients, particulièrement à ceux présentant un risque de diabète, de surveiller l'apparition des symptômes suivants et de les signaler à leur médecin, le cas échéant ² :	
	<ul style="list-style-type: none">• mictions fréquentes;• soif;• fatigue.	
Prise en charge	Incitez les patients à surveiller leur glycémie durant le traitement ⁷ .	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémiant administré par voie orale ou insuline⁸
	Adressez les patients ,si possible, à un éducateur agréé en diabète travaillant en milieu communautaire ou au centre de traitement du cancer ⁷ .	

Points clés : l'hyperglycémie

Les inhibiteurs de la mTOR, qu'ils soient administrés par voie orale ou intraveineuse, peuvent entraîner une hausse de la glycémie. Une surveillance étroite de la glycémie à jeun et des taux d'hémoglobine A_{1c} ainsi qu'une intervention précoce en présence d'hyperglycémie sont recommandées⁶. Chez les patients qui sont déjà atteints de diabète, un réglage de la posologie des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline peut s'avérer nécessaire⁷.

◀ Infection

De 25 à 37 % des patients traités par les inhibiteurs de la mTOR peuvent présenter une infection^{1,2}.

Prévention	Recommandez aux patients ^{1,2,7} : <ul style="list-style-type: none">• de se laver fréquemment les mains et d'éviter les foules;• d'éviter le recours à des vaccins vivants, comme ceux contre la grippe (administré par voie intranasale), les oreillons, la rougeole, la rubéole, la poliomyélite (administré par voie orale), le bacille Calmette-Guérin (BCG), la fièvre jaune et la typhoïde (TY21a), ainsi que le contact étroit avec une personne ayant reçu un vaccin vivant.	
Prise en charge	Recommandez aux patients ⁷ : <ul style="list-style-type: none">• de savoir avec qui communiquer si leur température se situe au-delà de 38 °C pendant plus de 1 heure ou si elle atteint 38,3 °C. <p>Adressez tous les patients présentant des signes d'infection vers un professionnel de la santé afin qu'ils reçoivent des soins médicaux sans tarder.</p>	Le traitement d'ordonnance approprié dépend du type et de la gravité de l'infection.

Points clés : l'infection

Puisque les inhibiteurs de la mTOR entraînent une suppression du système immunitaire, les patients peuvent être particulièrement vulnérables aux infections opportunistes telles que l'herpès, les infections des voies urinaires et les infections des voies respiratoires supérieures⁷.

Pneumopathie non infectieuse

Les patients peuvent être atteints d'une pneumopathie non infectieuse. Ses symptômes ressemblent à ceux d'une infection des voies respiratoires et comprennent^{1,2} :

- un essoufflement;
- des symptômes respiratoires d'apparition nouvelle ou une aggravation de ceux-ci;
- une toux;
- de la fièvre;
- une sensation d'être à bout de souffle.

Veillez adresser les patients à un médecin sans tarder.

◀ Stomatite

Chez les patients traités par un inhibiteur de ma mTOR, l'intégrité des muqueuses buccales et du tube digestif peut être compromise et provoquer alors une inflammation^{1,2,5}. La stomatite peut toucher jusqu'à 44 % des patients et commander une réduction de la dose du médicament^{1,2,5}.

Prévention

Recommandez aux patients⁹ :

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

Prise en charge

Traitement en vente libre

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

Bonne hygiène buccale¹⁰⁻¹² :

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

Adressez le patient à un médecin s'il a de la difficulté à manger ou à boire suffisamment de liquide ou encore si la rougeur est associée à des lésions sur la muqueuse de la joue, la langue ou les lèvres¹³.

Traitements d'ordonnance

(dans les cas modérés à graves) :

- Fluorure topique (dentiste)¹⁰
- Anesthésiques topiques associés ou non à des corticostéroïdes topiques^{11,13}
- Analgésiques topiques ou oraux¹⁰
- Les antifongiques topiques sont à privilégier en cas d'infection fongique¹¹.
- Association palliative de divers agents¹⁰

Points clés : la stomatite

Les lésions buccales entraînées par les inhibiteurs de la mTOR sont différentes de celles observées chez les patients recevant une chimiothérapie classique. Les ulcères buccaux (aphtes) apparaissent souvent sur la langue et à l'intérieur des lèvres ou des joues. Ils ne semblent pas être contagieux.

Maintenir l'état, l'intégrité et le fonctionnement de la muqueuse est essentiel chez les patients atteints de stomatite. La prise en charge de la stomatite vise à en soulager les symptômes jusqu'à ce que la muqueuse puisse se renouveler, ce qui prend habituellement de 7 à 14 jours. Les fumeurs présentent un risque accru de stomatite¹¹.

Aucunes lignes directrices factuelles n'ont été publiées sur la prise en charge de la stomatite causée par les inhibiteurs de la mTOR, et les praticiens suivent d'ordinaire les pratiques courantes contre l'inflammation buccale liée à la chimiothérapie. Les lignes directrices insistent sur l'importance d'une bonne hygiène buccale, mais, en raison d'un manque de données à l'appui, les méthodes reposent généralement sur les préférences personnelles et sur les rapports de cas¹⁰.

Une bonne hygiène buccale^{10,11} :

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

Les préparations topiques fréquemment employées contre la stomatite contiennent des ingrédients tels que la lidocaïne, la benzocaïne, le lait de magnésie, le kaolin, la pectine et la diphenhydramine. L'efficacité et la tolérabilité de ces préparations n'ont pas été démontrées; certaines peuvent s'avérer seulement minimalement supérieures aux gargarismes d'eau saline. Les essais cliniques menés auprès de patients cancéreux recevant une chimiothérapie et atteints de stomatite n'ont indiqué aucune différence quant à l'efficacité des bains de bouche contenant de la chlorhexidine ou de la lidocaïne (« rince-bouche magique ») et des gargarismes de sel et de bicarbonate de sodium¹⁰.

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

- Ils contiennent de l'alcool qui peut causer des douleurs. Les diluer affaiblit leurs bienfaits antibactériens¹¹.

Les gargarismes de peroxyde d'hydrogène, les dérivés du thym ou l'iode peuvent aggraver les ulcères buccaux¹¹.

◀ Hyperlipidémie

Les inhibiteurs de la mTOR peuvent causer une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides. Au cours d'études sur l'évérolimus, 77 % des patients présentaient une hypercholestérolémie et 73 %, une hypertriglycéridémie¹. Chez les patients sous temsirolimus, jusqu'à 87 % des patients montraient des taux élevés de cholestérol et 83 %, des taux élevés de triglycérides.

Prévention	Donnez des conseils aux patients sur la modification de leur alimentation ⁶ .
Prise en charge	Traitement d'ordonnance <ul style="list-style-type: none">• Modification de l'alimentation• Traitement hypolipidémiant approprié

Points clés : l'hyperlipidémie

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

Risque de rhabdomyolyse

Aviser les patients qui prennent des inhibiteurs de la mTOR et des statines de signaler tout signe de douleur musculaire ou de faiblesse à leur médecin, car ces symptômes pourraient indiquer une rhabdomyolyse².

◀ Diarrhée

La diarrhée survient chez 27 à 30 % des patients traités par les inhibiteurs de la mTOR^{1,2}. La diarrhée provoquée par les inhibiteurs de la mTOR se manifeste souvent par des signes annonciateurs. Une reconnaissance et une intervention précoces peuvent être bénéfiques¹⁴. Le loperamide est recommandé pour traiter la diarrhée modérée (4 selles ou plus par jour) chez les patients prenant un traitement ciblé^{1,14,15}. Il n'est pas recommandé de modifier l'alimentation des patients afin de prévenir la diarrhée¹⁵.

Prévention	Aucune mesure préventive n'est recommandée.
Prise en charge Traitements en vente libre ¹⁶ Adressez le patient à un médecin si une diarrhée d'intensité modérée ne s'atténue pas après 24 heures de traitement.	Traitement énergique par le loperamide (p. ex., Imodium ^{MD}) contre la diarrhée précoce Légère à modérée (moins de 4 selles molles par jour) <ul style="list-style-type: none">• Suivez les directives indiquées sur la notice de l'emballage : 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque selle liquide (maximum : 8 comprimés/24 heures). Modérée (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) <ul style="list-style-type: none">• Deux comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures durant la journée et 2 comprimés toutes les 4 heures pendant la nuit jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales pendant au moins 12 heures.• Cette dose est plus élevée que celle recommandée dans la notice. Informez vos patients qu'il est important de prendre une dose plus élevée pour freiner la diarrhée.
Remplacement des liquides perdus ^{14,16}	<ul style="list-style-type: none">• L'apport en liquides est plus important que la consommation de nourriture chez les personnes atteintes de diarrhée. Pour remplacer les liquides perdus, conseillez aux patients chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée d'augmenter leur consommation de liquides jusqu'à 3 à 4 litres par jour.• Recommandez-leur de boire différents types de liquides, y compris de l'eau, et de consommer des boissons et des aliments contenant des électrolytes, comme un bouillon clair, des desserts à base de gélatine, des boissons énergétiques, des boissons gazeuses éventées ou du thé décaféiné.
Soins de l'anus ¹⁵	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de nettoyer la région anale avec un savon doux et de l'eau tiède après chaque selle pour prévenir l'irritation;• d'appliquer une crème ou un onguent protecteur, tel que de la gelée de pétrole ou de la pâte de zinc;• de prendre un bain tiède ou un bain de siège pour soulager les malaises;• d'examiner la région anale pour y déceler toute rougeur, desquamation ou fissure de la peau.
Alimentation ¹⁴	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de manger et de boire de petites quantités d'aliments et de liquides plus fréquemment;• d'éviter les plats épicés, gras ou frits;• de suivre un régime antidiarrhéique (bananes, riz, compote de pommes, rôties) et de boire des liquides clairs jusqu'à ce que la diarrhée se résorbe;• d'éviter le chou, les choux de Bruxelles et le brocoli, qui peuvent entraîner des gaz, des ballonnements et des crampes.

Points clés : la diarrhée

Lorsqu'un patient cherche un traitement en vente libre contre la diarrhée, il est important de lui demander^{14,15} :

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

◀ Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées, qui touchent 30 % des patients traités par l'évérolimus et 47 % des patients sous temsirolimus, sont un effet indésirable très fréquent des inhibiteurs de la mTOR. Dans la plupart des cas, elles sont d'intensité légère à modérée^{1,2,5,6}.

Prévention

Les méthodes prophylactiques sont essentielles dans la prise en charge des éruptions cutanées associées aux inhibiteurs de l'EGFr¹⁷. Lorsque les patients entreprennent leur traitement, conseillez-leur¹⁷⁻¹⁹ :

- d'utiliser des savons et des nettoyants doux et des huiles de bain ou pour la douche afin d'éviter que leur peau ne s'assèche;
- d'hydrater leur peau 2 fois par jour à l'aide d'une crème épaisse et émolliente, comme la lotion Aveeno^{MD}, la crème à mains Neutrogena^{MD} Norwegian Formula^{MC} ou la lotion Vaseline Soins intensifs^{MD};
- d'avoir recours à des crèmes et à des produits cosmétiques sans parfum, alcool, ni colorant;
- d'employer un fond de teint recommandé par les dermatologues, comme Dermablend^{MD} ou Cover FX^{MD}, pour cacher les éruptions;
- de se démaquiller à l'aide d'un nettoyant doux, p. ex., Neutrogena^{MD} et Dove^{MD};
- d'utiliser une crème solaire à large spectre (FPS 15 ou plus) qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane.

Prise en charge	<p>Éruption légère¹⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localisée • Peu de symptômes • Aucune conséquence sur les activités quotidiennes • Aucun signe d'infection 	<p>Aucun traitement ou :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes topiques (p. ex., crème contenant 0,5 % d'hydrocortisone)¹⁷ • Savons et nettoyants doux²⁰ • Hydratant, 2 fois par jour²⁰ <p>Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée¹⁻⁴. Si l'éruption cutanée persiste ou s'aggrave après avoir été traitée pendant 2 semaines, conseillez-leur de consulter un médecin¹⁷.</p>	<p>Traitement d'ordonnance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agents topiques ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme les crèmes contenant 1 à 2,5 % d'hydrocortisone ou du métronidazole ou encore un gel de clindamycine à 1 %¹⁷.
	<p>Éruption modérée¹⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Généralisée • Symptômes légers (p. ex., prurit, sensibilité) • Peu de conséquences sur les activités quotidiennes <p>Adressez les patients à leur médecin.</p>	<p>Recommandez au patient de surveiller l'évolution de l'éruption cutanée^{1,2}. Si les symptômes persistent ou s'aggravent après avoir été traités pendant 2 semaines, conseillez-leur de consulter un médecin¹⁷.</p>	<p>Traitement d'ordonnance^{17,20} :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crème d'hydrocortisone à 2,5 %, gel de clindamycine à 1 % ou crème de pimécrolimus à 1 % <p>PLUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline (100 mg, 2 f.p.j.) ou minocycline (100 mg, 2 f.p.j.)

Points clés : les éruptions cutanées

Les éruptions cutanées se manifestent habituellement sur la poitrine, le haut du dos et parfois le visage et prennent la forme de taches et de saillies qui peuvent renfermer du liquide stérile⁶. Elles ne sont pas aussi graves que les éruptions provoquées par les inhibiteurs de l'EGFr, mais on les traite habituellement par des moyens semblables⁶. Certains experts recommandent également la prise d'antihistaminiques administrés par voie orale.

Références

1. Monographie d'Afinitor (États-Unis). Novartis Pharmaceuticals Corp, mars 2009.
2. Monographie de Torisel. Wyeth Canada, 16 octobre 2008.
3. *RAD001/essai avec accès élargi sur l'évérolimus/Afinitor*. Réseau canadien de recherche en cancer du rein. 15 avril 2009. En ligne : <http://www.accrweb.ca/main.php?p=221>.
4. *The mTOR pathway as a new target*. The Oncology Report. National Comprehensive Cancer Network. En ligne : www.nccn.org/professionals/meetings/13thannual/highlights/1316.html.
5. Figlin RA, Brown E, Armstrong AJ, Akerley W, *et al*. NCCN Task Force Report: mTOR inhibition in solid tumours. *JNCCN* 2008;6(suppl 5):S1-S23.
6. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13:1084-1096.
7. *Managing side effects of mTOR inhibitors. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*. Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
8. Bellmut J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19:1387-1392.
9. Regroupement des pharmaciens en oncologie, *General information for patients. Protocol: Erlotinib*, Conseil de lutte contre le cancer, APES, GEOQ, septembre 2005.
10. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, *et al*. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9) suppl:2026-2046.
11. Rosenbaum EH, Silverman S, Festa B, Rosenbaum I, *et al*. *Mucositis: chemotherapy problems and solutions*. Cancer Supportive Care Programs. Octobre 2007. En ligne : www.cancersupportivecare.com/drug.php.
12. Cancer.Net. *Dry mouth or xerostomia*. Février 2009. En ligne : www.asco.org/patient/Diagnosis+Treatment/Treating+Cancer/Managing+Side+Effects/ci.Dry+Mouth+or+Xerostomia.
13. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):152-162.
14. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Supportive Oncology* 2003;1:35-46.
15. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy-induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-198.
16. Regroupement des pharmaciens en oncologie, *General information for patients. Protocol: Erlotinib*, Conseil de lutte contre le cancer, APES, GEOQ, septembre 2005.
17. Lynch TJ, Kim ED, Eaby B, Garey J, *et al*. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
18. Pérez-Soler R, Delord JP, Halper A, Kelly K, *et al*. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist* 2005;10:345-356.
19. Segaert S, Custem EV. Clinical signs, pathophysiology, and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.
20. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: Side effects of approved targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-1455.

Aperçu des inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire



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

Un seul médicament inhibant l'action du VEGF est offert au Canada : le bevacizumab (Avastin^{MD}). Il est utilisé en association avec des agents chimiothérapeutiques classiques dans le traitement de plusieurs cancers au stade avancé¹.

Inhibiteur du VEGF

Bevacizumab (Avastin^{MD})

Certains médicaments qui inhibent l'activité de nombreuses kinases, notamment le sunitinib et le sorafenib, peuvent aussi bloquer celle du VEGF. Ces médicaments, dont il est question dans le chapitre sur les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase, peuvent entraîner des effets indésirables comparables à ceux du bevacizumab. Toutefois, ils ne sont pas exclusivement utilisés dans le but d'inhiber le VEGF.

Il n'existe pas de lignes directrices factuelles qui régissent la prise en charge des effets indésirables des inhibiteurs du VEGF. Les recommandations qui vous sont fournies dans le présent document reposent sur une analyse de l'opinion d'experts et des pratiques exemplaires en oncologie. Pour obtenir une description détaillée de l'ensemble des effets indésirables du bevacizumab, veuillez consulter la monographie¹.

Le VEGF et le cancer

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans un appareil circulatoire existant, un processus appelé « angiogenèse », est une étape importante de l'évolution du cancer^{2,3}. En grossissant, les tumeurs requièrent plus d'oxygène et de nutriments que les vaisseaux sanguins environnants peuvent en fournir. Pour pallier le manque, elles libèrent le VEGF, qui augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins situés à proximité laissant ainsi passer des protéines plasmatiques et d'autres grosses molécules par les vaisseaux sanguins de faible calibre. Ces molécules forment un gel de fibrine qui sert de matrice de soutien aux cellules endothéliales et aux fibroblastes qui entrent dans la composition des nouveaux vaisseaux sanguins. Comme le réseau vasculaire qui alimente les tumeurs s'élargit, le cancer est en mesure de croître et d'évoluer³. Le VEGF est l'un des activateurs de l'angiogenèse les plus puissants de l'organisme⁴ et il joue un rôle dans différents aspects de la régulation des tumeurs^{2,3} :

- angiogenèse;
- croissance;
- évolution.

Mode d'administration

Le bevacizumab est administré en perfusion intraveineuse en milieu hospitalier ou en clinique¹.

Mode d'action

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement au VEGF dans le but de neutraliser son activité biologique¹. La liaison du bevacizumab au VEGF empêche ce dernier de s'ancrer aux récepteurs du VEGF situés dans les parois vasculaires et, par conséquent, prévient la modification de la perméabilité vasculaire nécessaire à l'angiogenèse. Bref, le bevacizumab coupe l'alimentation en sang destinée aux tumeurs⁵.

En neutralisant le VEGF, le bevacizumab¹⁻³ :

- inhibe l'angiogenèse tumorale;
- ralentit la croissance tumorale;
- freine la prolifération du cancer.

En raison d'un risque accru d'hémorragie, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du bevacizumab et d'un anticoagulant¹.

Pharmacocinétique de base

Aucune étude systématique n'a été menée sur les interactions médicamenteuses associées au bevacizumab¹. Ce dernier n'est pas métabolisé par les reins ni le foie; il subit plutôt une biotransformation comparable à celle de l'immunoglobuline G (IgG), un anticorps naturel¹.

Prévention et prise en charge des effets indésirables fréquents

Les effets indésirables fréquents du bevacizumab sont prévisibles, généralement d'intensité légère à modérée et peuvent être pris en charge². Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables le plus couramment observés (fréquence supérieure ou égale à 10 %) lors du traitement par un inhibiteur du VEGF^{1,5}.

Effets indésirables fréquents des inhibiteurs du VEGF

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

.....

Troubles sanguins et lymphatiques

- Neutropénie
- Neutropénie fébrile
- Leucopénie
- Thrombopénie
- Infection

Troubles cardiovasculaires

- **Hypertension**

Troubles oculaires

- Augmentation de la production de larmes

Troubles digestifs

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Constipation
- Stomatite
- Hémorragie rectale

Troubles généraux

- Fatigue ou perte de force
- Douleur articulaire
- **Saignement mineur (saignement de nez)**
- Mucosite
- Douleur
- Fièvre

Troubles métaboliques

- Déshydratation
- Anorexie

Troubles du système nerveux

- Céphalées
- Neuropathie sensorielle périphérique
- Troubles gustatifs

Troubles rénaux

- Protéinurie

Troubles respiratoires

- Dyspnée
- Saignement de nez
- Écoulement nasal

Troubles cutanés

- Sécheresse cutanée
- Dermate exfoliative
- Décoloration de la peau

Quand adresser un patient à un médecin

Des effets indésirables particuliers, mais peu fréquents, du bevacizumab peuvent être graves, voire mortels^{1,2}.

Perforation du tube digestif

- Les patients qui présentent des douleurs abdominales et de la constipation ou des vomissements doivent consulter un médecin sans tarder. La perforation du tube digestif, qui peut être mortelle, doit absolument être décelée rapidement². Cet effet indésirable survient habituellement dans les 60 jours suivant l'amorce du traitement⁵.

Thrombose

- Informez les patients, en particulier les personnes de plus de 65 ans ou ayant des antécédents de thrombose, de cardiopathie ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), au sujet des signes avant-coureurs de la formation de caillots sanguins dans les poumons et les artères⁶.

Complications de la cicatrisation

- Les patients qui présentent une plaie qui s'est récemment rouverte ou remise à saigner ou ceux chez qui la guérison des plaies semble tarder doivent consulter un médecin sans délai^{2,6}.

◀ Hypertension

L'hypertension (tension artérielle élevée) peut apparaître à tout moment au cours du traitement par le bevacizumab². Dans la majorité des cas, elle peut être maîtrisée; moins de 1 % des patients traités par le bevacizumab ont dû mettre fin à leur traitement en raison de cet effet indésirable².

Surveillance	Recommandez aux patients ^{2,5-8} : <ul style="list-style-type: none">• de surveiller leur tension artérielle (TA) toutes les 2 à 3 semaines ou plus souvent si l'hypertension est confirmée.	
Prise en charge	<p>Adressez les patients à leur médecin afin qu'ils reçoivent un traitement antihypertenseur⁶ :</p> <ul style="list-style-type: none">• s'ils présentent une augmentation de la TA diastolique supérieure à 20 mmHg et récurrente, persistante ou symptomatique.	Traitement d'ordonnance : <ul style="list-style-type: none">• Un traitement antihypertenseur classique administré par voie orale réussit à maîtriser l'hypertension chez la majorité des patients^{2,6}.

Points clés : l'hypertension

L'hypertension est l'effet indésirable le plus courant du bevacizumab².

- Jusqu'à 32 % des patients cancéreux ont présenté une hypertension d'apparition nouvelle ou une aggravation de l'hypertension².
- Jusqu'à 16 % des patients ont été atteints d'une hypertension modérée à grave qui a nécessité l'amorce d'un traitement antihypertenseur administré par voie orale ou une modification de la posologie du médicament contre l'hypertension qu'ils prenaient déjà².

Les patients traités par le bevacizumab sont de 8 à 9 fois plus susceptibles d'être hypertendus que les autres. L'hypertension est souvent passagère et disparaît généralement après l'arrêt du traitement anticancéreux. Chez les patients qui sont déjà atteints d'hypertension, le risque d'aggravation de la maladie est plus élevé et les répercussions d'une élévation de la tension artérielle sont plus importantes que chez les patients normotendus avant le traitement.

Il faut mettre fin au traitement par le bevacizumab chez les patients atteints d'hypertension grave ou qui persiste malgré l'administration d'un traitement et chez les patients qui présentent une crise hypertensive^{1,8}. Un dosage de la protéinurie doit être réalisé chez tous les patients sous bevacizumab qui sont hypertendus⁸.

◀ Saignements

Des saignements mineurs de la peau et des muqueuses sont survenus chez 20 à 40 % des patients traités par le bevacizumab¹.

Surveillance	Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none">• de surveiller l'apparition de saignements et de les signaler à leur médecin⁶.
Prise en charge	Saignement de nez <ul style="list-style-type: none">• Il faut appliquer les techniques de premiers soins en cas d'épisode mineur.• En cas de saignement important qui requiert des soins d'urgence, dirigez les patients vers l'hôpital.

Points clés : les saignements

Les saignements sont habituellement mineurs et se manifestent pour la plupart sous forme de saignements de nez qui cessent dans les 5 minutes suivant l'application des techniques de premiers soins^{2,6}. Il arrive que des saignements des gencives surviennent. Les femmes peuvent avoir des règles plus longues et abondantes que d'habitude. En outre, des saignements liés aux tumeurs peuvent se produire^{2,6}. On a aussi signalé des complications relatives aux saignements pouvant menacer la vie chez une proportion de patients atteints de certains types de cancers allant jusqu'à 9,4 %^{2,6}.

Des hémorragies potentiellement mortelles ont été observées chez certains patients. Elles sont 5 fois plus susceptibles de survenir chez les patients prenant le bevacizumab que chez les autres. Le médecin traitant doit être mis au courant de tout épisode de saignement^{1,5}.

La technique de premiers soins la plus courante pour faire cesser un saignement de nez est la suivante : le patient doit se pencher vers l'avant et pincer l'arête de son nez avec le pouce et l'index jusqu'à ce que le saignement s'interrompe. Le patient doit consulter un médecin si le saignement de nez dure plus de 10 à 15 minutes ou encore s'il s'évanouit ou ressent des étourdissements⁵.

Références

1. Monographie d'Avastin^{MD}. Hoffman-La Roche ltée, 27 mars 2009.
2. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69(suppl 3):25-33.
3. Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. *Br J Haematol* 2004;128:303-309.
4. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009;122:322-328.
5. *Managing side effects of anti-VEGF treatment. Caring for Oncology Patients: Tips and Tools for managing targeted therapy*, Little Falls, NJ; Projects in Knowledge Inc., 2009.
6. BC Cancer Agency Cancer Management Guidelines. *Management guidelines of bevacizumab-related side effects*. 1^{er} décembre 2006. En ligne : www.bccancer.bc.ca.
7. Adams VR. *Guide for the administration and use of targeted cancer agents 2007/2008*. McMahon Publishing; New York, 2008.
8. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, *et al.* Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-815.

Examen



Directives

Examen final et évaluation du programme

Pour avoir droit à des crédits de formation continue, vous devez obtenir une note d'au moins 70 % à l'examen final et remplir le formulaire d'évaluation du programme.

Veillez noter que vous ne pouvez soumettre l'examen final qu'à **deux reprises**. La réussite du programme donne droit à 10 crédits de formation continue. L'examen final comprend 27 questions à choix multiples et sa réalisation demande environ 30 minutes.

Directives concernant l'examen final et l'évaluation du programme

Lorsque vous avez terminé la lecture du programme, imprimez l'examen final et le formulaire d'évaluation et répondez à toutes les questions des deux documents.

Veillez télécopier votre examen et votre formulaire d'évaluation dûment remplis au 306-545-7795. Si vous terminez avec succès le programme, vous recevrez votre certificat de participation par courriel.

Remarque : Les certificats seront envoyés par le CCEPP. Il arrive que ces courriers électroniques soient considérés comme des pourriels par les filtres de courrier indésirable. Veuillez donc vérifier votre dossier « Pourriels ». Si vous n'avez pas reçu votre certificat dans les 5 jours ouvrables suivant l'envoi de votre examen et de l'évaluation du programme, veuillez communiquer avec nous à l'adresse info@ccepp.ca.

En cas de difficultés, composez le 306-545-7790.

-
1. L'alemtuzumab supprime les lymphocytes T, ce qui peut réactiver des virus dormants, notamment le cytomegalovirus.
 - a. Vrai
 - b. Faux
 -
 2. Le rituximab est rarement associé à des infections opportunistes, mais on sait qu'en de rares occasions, il réactive le virus associé à l'une des infections suivantes. Laquelle?
 - a. Le zona
 - b. L'infection causée par le virus Epstein-Barr
 - c. L'hépatite B
 - d. L'infection causée par le cytomegalovirus
 -
 3. Lors du traitement par quel médicament les patients ne doivent-ils pas manger pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après son administration?
 - a. Le dasatinib
 - b. L'imatinib
 - c. Le nilotinib
 -
 4. Quel est l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors du traitement par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl?
 - a. La diarrhée
 - b. La myélosuppression
 - c. Les éruptions cutanées
 - d. La rétention liquidienne
 -

-
5. Parmi les médicaments suivants, lequel doit être administré avec prudence chez les patients traités par l'imatinib?
- L'oméprazole
 - La phényléphrine
 - L'héparine de faible poids moléculaire
 - L'acétaminophène
-
6. En cas de diarrhée modérée, quel schéma posologique du lopéramide les patients doivent-ils suivre durant la journée, jusqu'à ce que les selles soient de nouveau normales?
- 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 2 heures
 - 2 comprimés toutes les 4 heures
 - 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé toutes les 4 heures
 - 2 comprimés immédiatement, puis 2 comprimés toutes les 2 heures
-
7. Quelle quantité de liquides recommande-t-on de consommer aux patients atteints de diarrhée chez qui une hausse de l'apport liquidien n'est pas contre-indiquée?
- 1 litre par jour
 - de 2 à 3 litres par jour
 - de 3 à 4 litres par jour
 - 5 litres par jour
-
8. Lequel des suppléments suivants peut soulager la douleur ou les crampes musculaires chez les patients prenant des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl?
- Le millepertuis
 - La glucosamine
 - La vitamine C
 - Le magnésium
-
9. Laquelle des affections suivantes survient rarement lors d'un traitement par l'imatinib ou le nilotinib, mais chez 14 à 30 % des patients sous dasatinib?
- L'épanchement pleural
 - La rétention liquidienne
 - L'infection
 - L'éruption cutanée
-
10. Quelle isoenzyme hépatique intervient dans la voie métabolique principalement responsable de la biotransformation de l'imatinib et du sunitinib?
- La CYP2D6
 - La CYP3A4
 - L'UGT1A9
 - La CYP2C9
-
11. Parmi les patients traités par l'imatinib, quel sous-groupe est le plus sujet aux éruptions cutanées?
- Les femmes
 - Les adultes de plus de 45 ans
 - Les adultes prenant des traitements concomitants
 - Les hommes
-

-
12. Pour traiter la stomatite, un rince- bouche contenant quel(s) ingrédient(s) est-il recommandé d'utiliser?
- La chlorhexidine
 - Le peroxyde d'hydrogène
 - Le sel et le bicarbonate de sodium
 - La lidocaïne
-
13. Parmi les symptômes suivants, lequel est un signe de complications de la diarrhée?
- Quatre selles par jour
 - La diarrhée nocturne
 - La fièvre
 - Des selles liquides
-
14. Dans la phrase suivante, quel est le segment manquant? _____ réduit l'exposition à l'erlotinib.
- Le tabagisme
 - L'acétaminophène
 - Les bloqueurs des canaux calciques
 - Le jus de pamplemousse
-
15. De façon générale, combien de temps après l'amorce du traitement les éruptions cutanées associées aux inhibiteurs de l'EGFr apparaissent-elles?
- De 1 à 3 semaines
 - Au cours du premier mois
 - De 4 à 6 semaines
 - Au cours des 3 premiers mois
-
16. Parmi les médicaments suivants, lequel est recommandé dans le traitement des éruptions cutanées légères causées par les inhibiteurs de l'EGFr?
- Le peroxyde de benzoyle
 - Les rétinoïdes
 - Les acides alpha-hydroxy
 - Les crèmes topiques contenant 0,5 % d'hydrocortisone
-
17. Parmi les médicaments suivants, lequel peut être utilisé pour traiter les saillies cutanées ressemblant à de la viande hachée observée en présence de périonyxis?
- Les sels d'Epsom
 - Les antibiotiques topiques
 - Le nitrate d'argent topique
 - Les crèmes topiques contenant 0,5 % d'hydrocortisone
-
18. À quelle fréquence l'hypertension artérielle doit-elle être surveillée chez les patients traités par des inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase?
- Tous les jours au cours des 3 premières semaines de traitement
 - Toutes les semaines au cours des 6 premières semaines de traitement
 - Toutes les 2 semaines
 - Tous les mois
-

.....

19. La biodisponibilité de quel médicament diminue de 29 % lorsqu'il est administré avec un repas riche en gras?

- a. Le sorafenib
- b. L'imatinib
- c. Le sunitinib
- d. L'erlotinib

.....

20. La réaction cutanée main-pied apparaissant chez les patients traités par les inhibiteurs multicycliques de l'activité tyrosine kinase se caractérise par lequel de ces symptômes?

- a. Changements symétriques de la sensation sur la peau
- b. Une enflure
- c. Une rougeur généralisée
- d. L'apparition localisée de cals sur la peau

.....

21. Dans quel pourcentage de cas de cancer du sein observe-t-on une surexpression ou une activation constante du récepteur HER2 à la surface de la cellule?

- a. De 25 à 30 %
- b. De 35 à 40 %
- c. De 50 à 60 %
- d. De 65 à 70 %

.....

22. Parmi les médicaments suivants, lequel doit être administré à jeun?

- a. L'évérolimus
- b. Le cétuximab
- c. Le lapatinib
- d. Le géfitinib

.....

23. Que doivent éviter les patients traités par des inhibiteurs de la mTOR?

- a. Le lait
- b. Les vaccins vivants
- c. L'acétaminophène
- d. De fumer

.....

24. Les patients recevant un inhibiteur de la mTOR courent un risque de présenter quelle affection dans une proportion de 50 à 80 %?

- a. L'éruption cutanée
- b. L'infection
- c. L'hyperglycémie
- d. La stomatite

.....

25. Quelle affection potentiellement mortelle chez les patients traités par les inhibiteurs de la mTOR se manifeste-t-elle par des signes annonciateurs tels que l'essoufflement, la toux et la fièvre?

- e. L'arrêt cardiaque
 - a. La pneumopathie non infectieuse
 - b. La myélosuppression
 - c. La thrombopénie
-

-
26. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au VEGF pour :
- a. bloquer l'angiogenèse tumorale.
 - b. provoquer l'apoptose.
 - c. altérer la transcription des oncogènes.
 - d. activer le système immunitaire.
-

27. À quelle fréquence les patients sous bevacizumab qui ne présentent aucuns antécédents d'hypertension doivent-ils surveiller leur tension artérielle?
- a. Chaque semaine
 - b. Toutes les 2 à 3 semaines
 - c. Toutes les 3 à 4 semaines
 - d. Toutes les 6 semaines
-

Nous vous remercions de votre participation.

Veuillez télécopier votre examen dûment rempli au **306-545-7795**.

Formulaire d'évaluation du programme



Veillez remplir et imprimer le présent formulaire d'évaluation, puis l'envoyer par télécopieur avec votre examen final afin d'obtenir vos unités de formation continue ainsi qu'une attestation de participation. À noter qu'il s'agit d'une évaluation anonyme et que vos renseignements personnels ne seront pas rattachés à vos commentaires.

1. De façon générale, comment qualifieriez-vous ce programme?

Médiocre Passable Bon Très bon Excellent

2. Quels sont les éléments les plus utiles que vous avez appris dans le cadre du programme? À quel point votre pratique changera-t-elle par suite de votre participation à ce programme de formation en ligne?

3. Veuillez attribuer une cote aux énoncés suivants (1 = médiocre; 2 = passable; 3 = bon; 4 = très bon; 5 = excellent).

Énoncés	Médiocre	Passable	Bon	Très bon	Excellent
Les objectifs d'apprentissage énoncés ont été atteints	1	2	3	4	5
Le programme a répondu à mes attentes	1	2	3	4	5
Contenu du programme	1	2	3	4	5
Qualité des éléments visuels	1	2	3	4	5
Le programme était impartial et crédible	1	2	3	4	5
Convivialité de la formation en ligne	1	2	3	4	5

4. Veuillez nous fournir tout commentaire additionnel qui pourrait nous aider dans l'élaboration de futurs programmes de formation en ligne et nous permettre d'améliorer l'apprentissage des participants.
