

Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées

Dr Nathalie Lemoine
Hôpital privé La Louvière Lille
Hôpital privé Villeneuve d'Ascq

Séminaire ONCOMEL 5/07/2016

Gestion des effets secondaires

- **La gestion des effets secondaires commence avant la mise en place du traitement :**
 - « Consultation d'annonce » de traitement (temps++++)
 - **Bien connaître le profil patient :**
 - Consultation cardiologique (FEVG, HTA)
 - Avis spécialisé en cas de besoins

Gestion des effets secondaires

- **Anticiper les effets secondaires = ordonnances anticipées pour:**
 - **Sécheresse cutanée**
 - **Nausées / vomissements / RGO**
 - **Diarrhées**
 - **Mucites**
 - **Prise de sang**

Gestion des effets secondaires

- **Puis, au cours de traitement :**

- **Etre à l'écoute du patient +++++**
- **Prévoir des consultations rapprochées en début de traitement**
- **Former son réseau de spécialistes (cardio, endocrino, podologue, diététicienne, etc.)**
- **Lien rapproché avec le médecin traitant (premier relais)**
- **Définir la personne à contacter en cas de problème à domicile**
- **Solution de repli en cas d'urgence (service d'accueil ?)**

FATIGUE



FATIGUE

- Fréquent (> 50% des patients)
- Plusieurs causes possibles:
 - La maladie, le traitement, la douleur, le stress émotionnel, l'anémie, les troubles du sommeil, la dénutrition, l'anorexie, l'hypophosphatémie, l'hypomagnésémie, l'hypothyroïdie, peut-être secondaire à une déshydratation, les traitements concomitants
 - En cas de fatigue chronique → être attentif à un syndrome dépressif
- Quand ?
 - Généralement 2 à 3 semaines après l'initiation du traitement
 - Les symptômes peuvent s'améliorer durant les deux semaines de repos avec sunitinib

FATIGUE - Avant traitement -

- **Evaluer le statut ECOG du patient**

Indice de performance OMS/Score ECOG	Grade
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps	2
Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps	3
Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence	4
Décès	5

- **Réaliser un bilan biologique standard plus thyroïdien**
- **Donner des recommandations au patient**

FATIGUE - Avant traitement -

- **Expliquer:**

- Situer la fatigue dans le contexte de la maladie et de l'efficacité du traitement
- Importance de soutenir et d'encourager le patient et plus particulièrement durant les 2 ou 3 premiers cycles

- **Rassurer:**

- Informer qu'il existe des options thérapeutiques selon la cause

- **Conseiller:**

- Lui recommander de privilégier les activités indispensables et celles qui lui procurent un bien-être
- Avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement) → diététicien
- Faire des siestes autant que le besoin s'en fait sentir
- L'activité sportive doit être encouragée, sous formes d'exercices modérés mais réguliers (marche, yoga, natation...)
- D'autres activités peuvent apporter du bien être et diminuer la sensation de fatigue : lecture, le jardinage, la musique
- Une prise en charge psychologique peut aider à la gestion de la fatigue

FATIGUE - En cours de traitement -

- **Evaluer le statut ECOG et la fatigue du patient à chaque visite**

- **Investiguer:**
 - Interrogatoire du patient (Dépression ? Troubles du sommeil ?)
 - Rechercher : anémie, carence en vitamines et en folates, hypothyroïdie, perte de poids
 - **Dosage des hormones thyroïdiennes à chaque cycle**
 - **Surveillance du bilan biologique standard**

FATIGUE - Prise en charge -

- Evaluation plus resserrée de la fonction thyroïdienne si fatigue sévère ou diminution de 20% de l'ECOG
 - Les patients avec augmentation de TSH devraient bénéficier d'une supplémentation thyroïdienne même en l'absence de modification de T3 et T4
 - **Traiter de façon adaptée les causes retrouvées :**
 - En présence d'une **anémie (NFS)** : Transfusion,
 - En cas de **carence vitaminique (Folates et autres)**: supplémentation nutritionnelle
 - En cas de **perte de poids** : consultation chez une diététicienne
 - En présence d'une **hypothyroïdie (T4, TSH)**: traitement hormonal substitutif
 - En cas de fatigue intense avec retentissement sur la qualité de vie → pause thérapeutique/adaptation posologique
- Rechercher une progression tumorale si persistance de la fatigue après arrêt de la TC

HYPOTHYROIDIE

HYPOTHYROIDISM



HYPOTHYROIDIE

- **Fréquence, variable selon les études (20%-80% des patients)**
- **Symptômes pouvant y faire penser:**
 - Fatigue, constipation, anorexie, œdème périorbitaire,
 - Plus spécifiques sous anti-angiogéniques: alopecie, frilosité, sécheresse cutané, prise de poids, myxœdème, douleur musculaire
- **Deux situations:**
 - Hypothyroïdie symptomatique avec signes cliniques associant asthénie, constipation, frilosité, TSH élevée et T4 libre basse
 - Hypothyroïdie infraclinique avec signes cliniques non spécifiques (asthénie), TSH supérieure à la N mais <8-10 mUI/L et T4 libre normale
- **Quand ?**
 - Survenue précoce dès le deuxième cycle

HYPOTHYROIDIE - Evaluation -

Avant traitement

- **TSH** : si TSH anormale, dosage T4 libre

Pendant le traitement

- TSH J1 à chaque cycle
- **Si TSH anormale** → faire T4 libre et discuter avis spécialisé endocrinologique
- Si nécessité de traitement substitutif, surveillance régulière de la TSH afin de maintenir un taux de TSH entre 0,5 et 2,5 mU/L

Après traitement

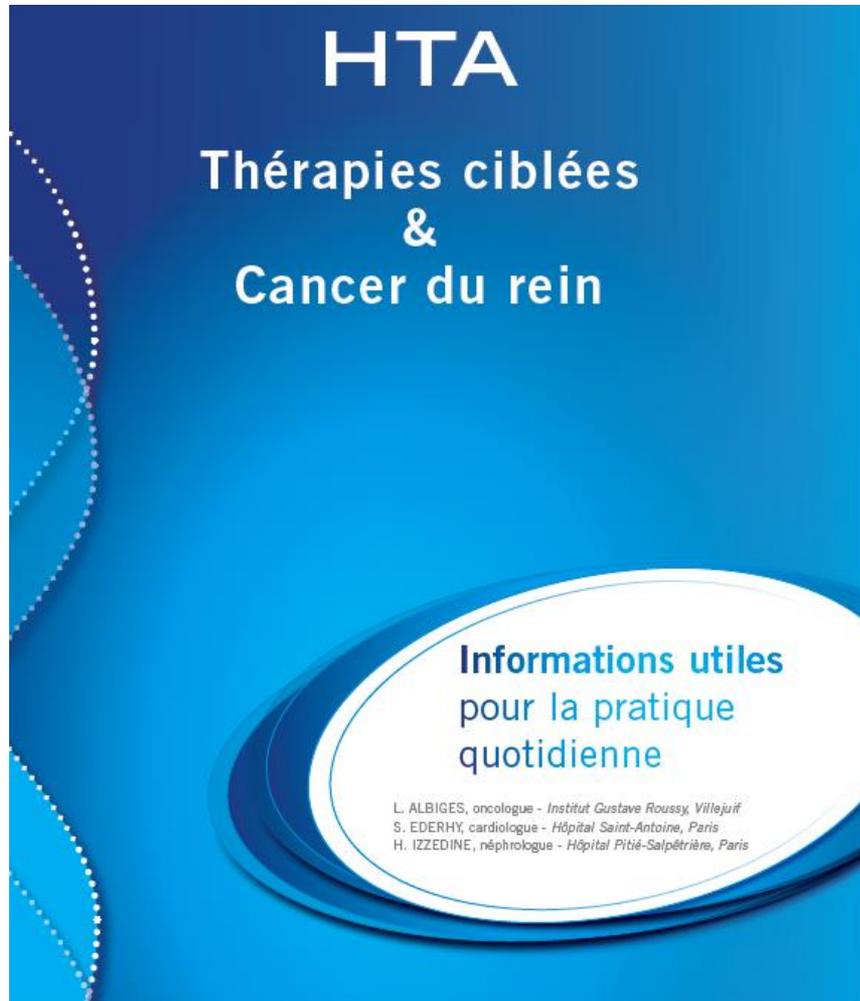
- TSH à 3 et 6 mois après la fin du traitement

HYPOTHYROIDIE - Prise en charge -

Valeur TSH	Valeur T4	Signes cliniques	Traitement
Hypothyroïdie			
> N	< N	Oui	Lévothyroxine (1,6-2 µg/kg par jour) maintenir le taux de TSH entre 0,5 et 2,5 mU/L
> N < 10 mU/L	N	Non	Surveillance
> N > 10 mU/L	≤ N	Non	Lévothyroxine (0,8-1 µg/kg par jour) maintenir le taux de TSH entre 0,5 et 2,5 mU/L
Thyrotoxicose			
Basse	> N	Oui	Bêta bloquants ± corticothérapie
Basse	N	Non	Surveillance

- Une dysthyroïdie n'impose pas l'arrêt des ITK mais un avis spécialisé endocrinologique
- Une thyrotoxicose (transitoire), peut précéder l'apparition d'une hypothyroïdie sous ITK
- Réversible à l'arrêt du traitement

HTA ET PROTEINURIE



HTA

- **Un des effets les plus fréquents sous anti-angiogénique**
- **Effet classe et dose dépendant et de survenue précoce**
- **Définie par PA :** > 140/90 mmHg (\geq 130/80 si patient diabétique)
- **Manifestations :** céphalées et/ou troubles visuels, bourdonnement d'oreille, épistaxis, pollakiurie, sensation de vertige, palpitations
- **Les complications:** Hémorragie intracérébrale, leuco-encéphalite postérieur réversible, décompensation cardiaque, aggravation d'une insuffisance rénale

PROTEINURIE

- **Fréquence, variable selon les études (8 à 63% des patients)**
- **Effet classe et dose dépendant**
- **Peut apparaître à n'importe quel moment du traitement**
- **Disparaît à l'arrêt du traitement**
- **Sémiologie clinique pauvre**
 - Protéinurie importante : urines mousseuses, oedèmes
- **Une surveillance plus fréquente est conseillée sur les terrains à risque: rein unique, diabétique, antécédent de diabète, hypertension**

HYPERTENSION - Avant traitement -

2. ÉVALUATION VASCULAIRE À L'INITIATION DU TRAITEMENT (après vérification de l'absence de contre-indication)

● Cardiovasculaire

- Interrogatoire : facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, AVC, AIT, dyspnée, douleur thoracique, syncope, inventaire des thérapeutiques susceptibles d'allonger le QT
- Examen clinique : mesure pression artérielle, fréquence cardiaque, auscultation cardiovasculaire, recherche de signes déficitaires neurologiques
- ECG : rythme, fréquence cardiaque, durée de l'intervalle PR, QRS, QT et QTc, onde Q
- Échocardiographie (si facteurs de risque cardiovasculaires) : mesure de la FEVG et recherche d'une cardiopathie sous-jacente (ou par mesure FEVG isotopique)
- Équilibre hydro-électrolytique : calcémie, magnésémie, kaliémie, INR si AVK.

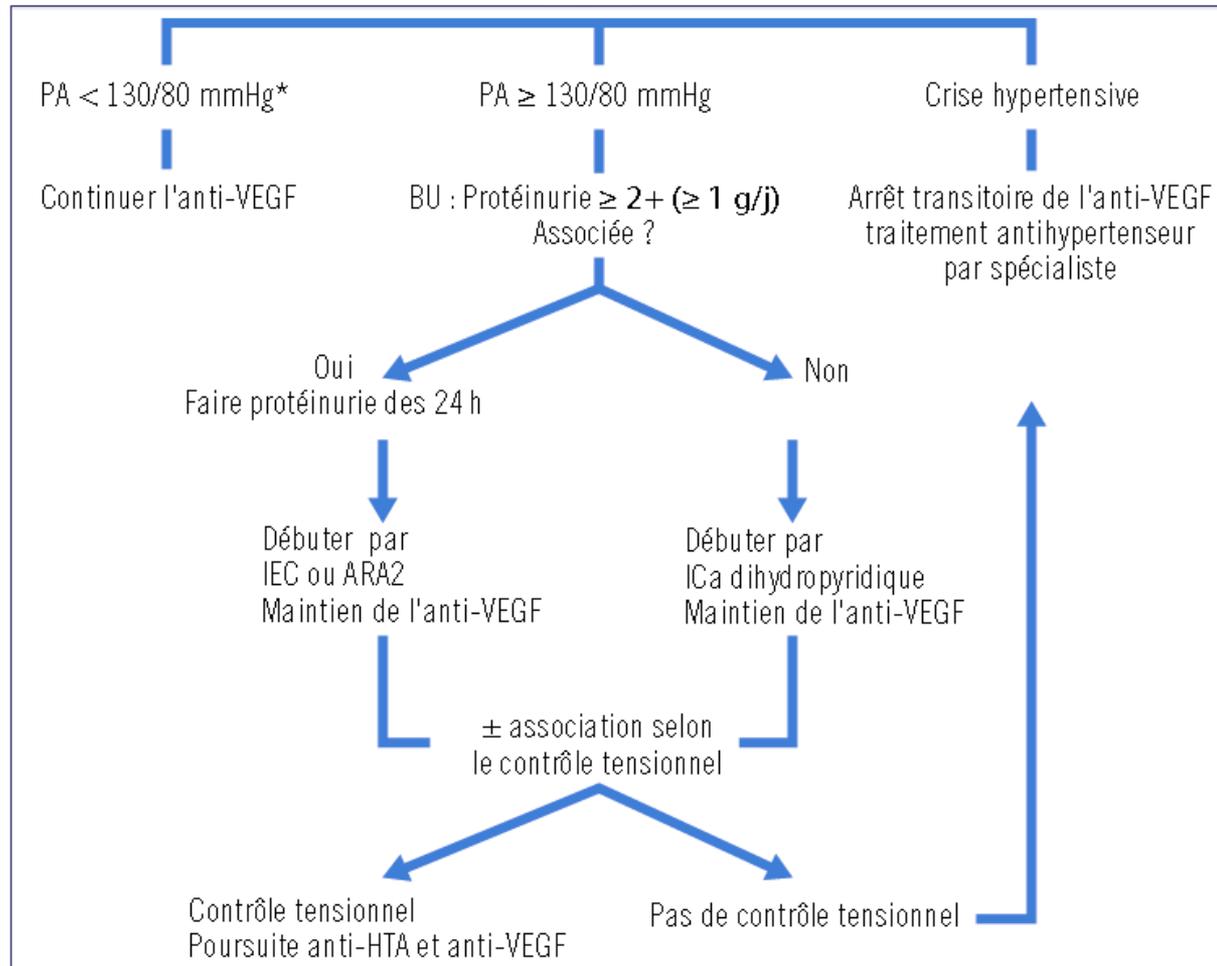
● Rénale

- Dosage créatinine et clairance créatinine
- eDFG par le calcul MDRD (<http://mdrd.com/>) ou par la formule de Cockcroft (<http://www.reseau-paris-nord.com/diabete/diabete.outils.COCKROFT.php>)
- Recherche protéinurie par bandelette urinaire et/ou dosage pondéral.

HYPERTENSION - Les recommandations

- **Pendant les deux premiers mois** → automesure ambulatoire matin et soir 3 fois par semaine
- **Après les deux premiers mois** → adapter la surveillance en fonction de l'évolution tensionnelle du patient
- **Utiliser le même appareil pour éviter les variations instrumentales**
- **Etre au calme, en position assise ou couchée après 5 minutes de repos**
- **Conseiller au patient de noter les chiffres de sa tension artérielle sur son carnet de suivi et donner au patient son seuil tensionnel**
- **Conseils au patient:**
 - Avoir une bonne hygiène de vie
 - Faire de l'exercice, contrôler votre poids, alcool avec modération, limiter la consommation de sel (<2 g/jour)

HYPERTENSION - Prise en charge -



TOXICITES CARDIAQUES



Insuffisance cardiaque

- **Episodes d'insuffisance cardiaque avec anticorps monoclonaux et ITK**
- **Signes cliniques**
 - Dyspnée, râles crépitants, reflux hépatojugulaire, œdèmes des membres inférieurs
 - Sensibilité / spécificité : environ 75 %
- **Evaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche**
 - Échographie cardiaque (+++)
 - BNP (valeur prédictive négative si < 100 pg/mL)

Allongement QTc

- **Incidence**
 - Sorafénib < 1-3 %
 - Sunitinib 16 %
 - Pazopanib 1-10 %
- **Clinique** : malaise, lipothymie, syncope
 - Risques : torsades de pointe ; mort subite
- **Facteurs en cause**
 - HVG, dysfonction VG, ischémie myocardique, bloc AV
 - Hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypothyroïdie
 - Médicaments : psychotropes, anti-infectieux, antihistaminiques...
- **Valeurs normales** : < 460 (H) OU 470 msec (F)
 - Formule de correction
 - $QTc = QTm [fréquence\ cardiaque\ (FC / 60)^{1/2}]$
 - $QTc = QTm (FC/60)^{1/3}$

Allongement QTc - Bilan pré trt -

Bilan préthérapeutique	Grade
<ul style="list-style-type: none">• ECG avec mesure du QTm et QTc avant introduction d'une TMC	4C
<ul style="list-style-type: none">• Si patients avec QTc > 500 ms sur l'ECG initial → avis cardiologique préalable	4C
<ul style="list-style-type: none">• Limiter/éviter la prescription de thérapeutiques susceptibles de prolonger le QT	4C
<ul style="list-style-type: none">• Vérifier équilibre hydro-électrolytique• Normaliser : kaliémie, magnésémie et calcémie	4C
<ul style="list-style-type: none">• Si patients avec antécédents : torsades de pointes, prolongation du QT, QT long congénital → avis cardiologique préalable	4C

Allongement QTc - Surveillance et Trt-

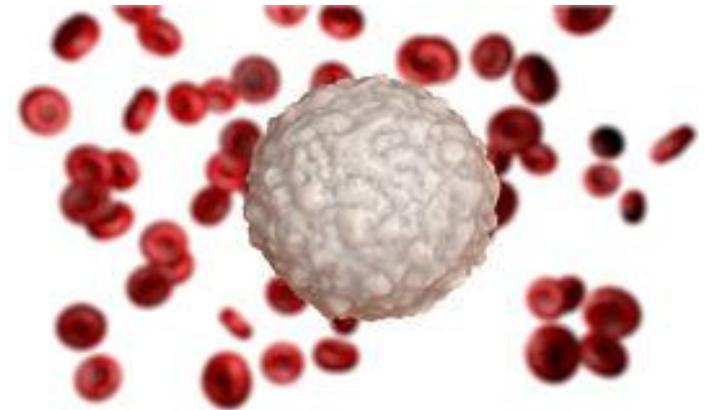
Surveillance	Grade
<ul style="list-style-type: none">• Si changement de dose ou complication : ECG de contrôle à J7	4C
<ul style="list-style-type: none">• Surveiller régulièrement : kaliémie, magnésémie et calcémie	4C

Prise en charge des complications	Grade
<ul style="list-style-type: none">• Si allongement QT > 60 ms/ECG initial ou QTc > 500 ms → arrêt TMC	4C
<ul style="list-style-type: none">• Si patients développent lipothymies, syncopes, malaises → Adresser en USIC et arrêt TMC	4C

Evènements thrombotiques

- **Incidence : variable**
 - 1 à 15 % bevacizumab
 - 1 à 44 % sunitinib
- **Accidents ischémiques artériels décrits** avec bevacizumab, sorafénib, pazopanib
- **Sémiologie** : sans particularité
 - Thromboses coronariennes
 - AVC -AIT
 - Thromboses périphériques des membres inférieurs

TOXICITES HEMATOLOGIQUES



TOXICITES HEMATOLOGIQUES - GENERALITES -

- **Les causes possibles:**
 - **Action du traitement anti-angiogénique**
 - **Peut-être le signe d'une progression tumorale**
 - **Action d'un traitement concomitant**
 - **Signe de toxicités non-hématologiques : hypothyroïdie, micro-angiopathie thrombotique, saignement actif, insuffisance rénale...)**

ANEMIE

- Fréquente → > 50% des patients
- Macrocytose fréquemment associée
- Peut entraîner une asthénie ou une dyspnée
- **Rechercher une cause secondaire** : carence martiale absolue ou fonctionnelle, déficit en vitamine B9 et B12, hypothyroïdie)
- Traitement de la cause.
- Transfusion en cas d'anémie symptomatique. Pas de données concernant les agents stimulants l'érythropoïèse

LYMPHOPENIE / NEUTROPENIE

- Rarement symptomatiques
- Majoritairement de grade 1 ou 2
- Apparaissent durant les premiers cycles

Lymphopénie

- Fréquente → > 30% des patients
- N'entraîne pas d'arrêt de traitement mais rester vigilant par rapport à la survenue d'infections opportunistes

Neutropénie

- Fréquente → > 50% des patients
- Très rares cas de neutropénie fébrile
- Ne nécessite pas d'arrêt de traitement. Surveillance régulière de l'hémogramme (hémogramme conseillé à J15 lors de l'initiation d'un traitement par sunitinib)

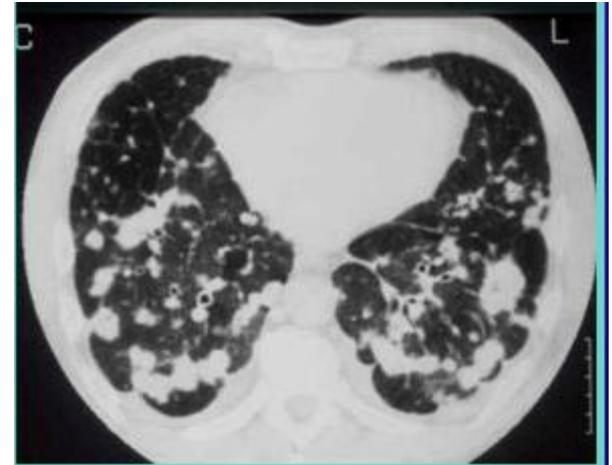
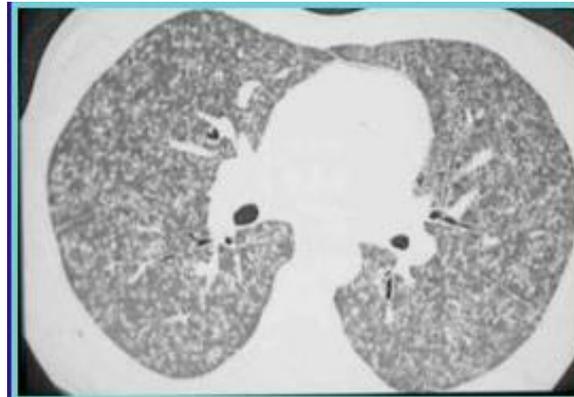
THROMBOPENIE

- Rarement symptomatique
- Majoritairement de grade 1 ou 2
- Un syndrome hémorragique peut compliquer une thrombopénie profonde ou en cas de traitement anticoagulant associé
- Fréquent → > 30% des patients
- Recherche une micro-angiopathie thrombotique
- Arrêt si $< 50\ 000/\text{mm}^3$. Reprise du traitement lorsque $> 100\ 000/\text{mm}^3$

TOXICITES HEMATOLOGIQUES - Les grades

	Grades NCI (CTCAE) Version 4.0				
	1	2	3	4	5
Anémie	Hb < LIN 10,0 g/dL	Hb < 10,0- 8,0 g/dL	Hb < 8,0- 6,5 g/dL Transfusion indiquée	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital Intervention urgente indiquée	Décès
Lymphopénie	< LIN 800/mm ³	< 800- 500/mm ³	< 500- 200/mm ³	< 200/mm ³	NA
Neutropénie	< LIN 1 500/mm ³	< 1 500- 1 000/mm ³	< 1 000- 500/mm ³	< 500/mm ³	NA
Thrombopénie	< LIN 75 000/mm ³	< 75 000- 50 000/mm ³	< 50 000- 25 000/mm ³	< 25 000/mm ³	NA

PNEUMOPATHIES



TOXICITES HEMATOLOGIQUES - Les recommandations -

Avant la TMC

- **Réaliser un bilan hématologique complet** avant le début de tout traitement par antiangiogéniques ou inhibiteurs de mTOR
- **Éduquer le patient** sur les risques de neutropénie et de thrombopénie

En cours de traitement

- **Refaire bilan hématologique avant au moins chaque cycle** de traitement et plus selon la symptomatologie du patient
- Toute anomalie (anémie ou thrombopénie), peut être le 1^{er} signe d'un autre effet secondaire, en particulier rénal (microangiopathie thrombotique) ou endocrinien (hypothyroïdie)
- **Si neutropénie grade 3/4, thrombopénie persistante > 5 j**
→ discuter dose du traitement

PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

- Pas de données spécifiques
- Inhibiteur de mTOR en monothérapie ne semble pas associée à une augmentation du risque de pneumocytose
- Inhibiteur de mTOR + immunosuppresseur doit faire prendre en considération le risque de pneumocytose
- Aucun cas de pneumocytose n'a été décrit dans les séries de patients traités par évérolimus/temsilorimus dans le cancer du rein
- Des complications infectieuses (pulmonaires et non plumonaires) ont été décrites

PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES - Recommandations -

En cours de traitement

- **Réaliser un lavage bronchoalvéolaire** en cas de suspicion de pneumopathie infectieuse à germe opportuniste
- **Images en verre dépoli sur scanner** : évoquer en 1^{er} lieu une cause non infectieuse (pneumopathie médicamenteuse ou œdème pulmonaire...)
- **Diagnostic de pneumocystose** à évoquer en cas d'association d'inhibiteur de mTOR et corticothérapie et/ou lymphopénie
- **Diagnostic de pneumopathie infectieuse**, en particulier à germe opportuniste, à considérer en cas de cytopénie

PNEUMOPATHIES NON INFECTIEUSES

- **Concernent avant tout les inhibiteurs de mTOR**
 - **Le plus souvent asymptomatiques**
 - **Les symptômes devant alerter : toux, dyspnée, +/- fièvre**
 - **Dans les différentes études la médiane de survenue varie de 51 à 108 jours**
- **Radiologie : opacités en verre dépoli, plages de condensation alvéolaire multifocales de topographie basale et sous pleurale préférentielle.**
- **Facteurs de risque : radiothérapie mammaire ou de la paroi thoracique, type histologique, tabagisme, PS**

PNEUMOPATHIES NON INFECTIEUSES

- Recommandations -

Bilan avant traitement

- **Recommandation** : radiographie “de base” avant traitement, indépendamment des scanners réalisés. Examen de référence pour la surveillance
- **Si anomalies radiologiques sur radiographie “de base”** : prévenir le patient de consulter sans tarder devant tout symptôme respiratoire (toux, dyspnée) ou fièvre
- **Epreuves fonctionnelles respiratoires (spirométrie, diffusion du CO, saturation en O₂ au repos)** : non recommandée en routine car anomalies non prédictives

PNEUMOPATHIES NON INFECTIEUSES

- Recommandations -

Suivi

- Mesure systématique du taux sanguin résiduel d'évérolimus : non indiquée
- Rechercher symptômes respiratoires + radiographie thoracique à comparer à la radiographie "de base" : au moins 1 x/mois pendant les 3^{er} mois de traitement
- **Si anomalies radiographiques, même en l'absence de symptômes** → scanner thoracique haute résolution (si anomalies parenchymateuses) et avoir un élément d'orientation
- **Si symptômes respiratoires avec radiographie thoracique normale** → scanner thoracique, car sensibilité et spécificité ↗ pour diagnostic des pneumopathies à l'évérolimus
- **Si dyspnée et/ou hypoxémie avec radiographie normale** → embolie pulmonaire ?, indication de scanner thoracique
- Dépistage systématique d'anomalies fonctionnelles respiratoires (spirométrie, diffusion du CO, saturation en O₂ au repos) : non recommandé
- **Si pneumopathie sous inhibiteurs de mTOR** : avis pneumologique recommandé
- **Si infection opportuniste suspectée** → discuter l'endoscopie bronchique avec lavage alvéolaire

PNEUMOPATHIES NON INFECTIEUSES

- Prise en charge-

Si pneumopathie asymptomatique (uniquement radiographie ou scanner)

- **Poursuite du traitement, mais sensibiliser le patient à consulter en cas d'apparition de symptômes.** Surveillance clinique systématique rapprochée (hebdomadaire) recommandée
- **Si anomalies radiologiques + symptômes respiratoires** → envisager principaux diagnostics différentiels = œdème pulmonaire, embolie, infection, progression tumorale...

Si pneumonie médicamenteuse de grade 2, discuter

- **Arrêt transitoire de l'évérolimus** jusqu'à disparition des symptômes
- ↘ de l'évérolimus à 5 mg/j
- **Corticothérapie** (0,5 à 1 mg/kg) si symptômes persistants et pneumopathie infectieuse éliminée

PNEUMOPATHIES NON INFECTIEUSES

- Prise en charge-

Si pneumonie de grade 3

- **Arrêt évérolimus. Corticoïdes à fortes doses** (bolus de méthylprednisolone ou prednisone 1 mg/kg) après élimination d'une cause infectieuse, + lavage alvéolaire
- **Si lavage alvéolaire impossible** → antibiothérapie antipyogène concomitante à la corticothérapie
- **Après résolution clinique et radiologique** → réintroduction de l'évérolimus à 5 puis 10 mg/j + contrôle pneumologique étroit

Si pneumonie de grade 4

- **Interrompre évérolimus. Corticoïdes à fortes doses** (bolus de méthylprednisolone) après élimination d'une cause infectieuse + lavage alvéolaire (patient ventilé)
- **Ne pas réintroduire évérolimus**

PNEUMOPATHIES NON INFECTIEUSES

- Prise en charge-

Après l'arrêt de la TMC

- **Si symptômes persistants et absence de diagnostic différentiel** → évaluer le degré de retentissement fonctionnel par EFR (spirométrie, diffusion du CO, saturation en O₂ au repos)

Si récurrence de pneumonie à la réintroduction

- En l'absence d'alternative thérapeutique, l'administration concomitante d'évérolimus et de corticoïdes peut être tentée
- **Si corticothérapie prolongée** → discuter prophylaxie de pneumocystose par Bactrim[®], selon éventuelle lymphopénie CD4

COMMENT AMÉLIORER CETTE PRISE EN CHARGE ?



Une piste... l'étude RENACALL

RENACALL

Comité scientifique : Dr Duclos, Dr Gross-Groupil, Dr Vano
Promoteur : Pfizer

Etude prospective, randomisée évaluant l'impact d'un *call center* chez des patients mRCC traités par sunitinib en 1^{ère} ligne vs un suivi standard

Inclusions: 220 patients mRCC

Période d'inclusion : 1 an

Période de suivi : 6 mois

Début des inclusions: Novembre 2015