

Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées



THÉCITOX

Groupe de travail Bas Normand

Introduction

Pr Florence JOLY

La prescription des thérapies ciblées fait désormais partie du quotidien des médecins impliqués en oncologie médicale. Les profils de tolérance de ces molécules innovantes sont différents de ceux observés avec la chimiothérapie.

De nouvelles toxicités mal connues jusqu'alors, nécessitent une prise en charge et une gestion nouvelle des effets secondaires de ces molécules, impliquant une pluridisciplinarité.

THÉCITOX, groupe de travail Bas Normand pour la gestion **des toxicités des thérapies ciblées**, regroupe des experts en oncologie médicale, cardiologie, néphrologie, endocrinologie, gastro-entérologie et dermatologie dans le but de proposer des conseils pour la prévention et la gestion des toxicités induites par les plus fréquentes molécules ciblées actuellement sur le marché.

Ce groupe a élaboré, à l'usage des praticiens, un **guide pratique** de prise en charge au quotidien des principales toxicités spécifiques rencontrées avec ces thérapies ciblées.

Ce livret sera réactualisé régulièrement en fonction des données scientifiques disponibles.



Imprimeur : Plancher SA
223, rue des Cygnes
ZI des Bordets - 74130 Bonneville

Potentiel d'action éditions :
Centre d'Affaires International
13, chemin du Levant - 01210 Ferney-Voltaire

Réimpression en Septembre 2012
Dépôt légal • Septembre 2011

ISBN 978-2-917996-08-9
N° ISSN 2119-5617
1^{ère} publication Septembre 2011

THÉCITOX

Groupe de travail Bas Normand

Dr Karine Bouhier-Leporrier
Gastro-entérologue
CHU de Caen

Dr Elodie Coquan
Oncologue médicale
Centre François Baclesse, Caen

Dr Corinne Delcambre
Oncologue médicale
Centre François Baclesse, Caen

Dr Radj Gervais
Pneumologue
Centre François Baclesse, Caen

Dr Patrick Henri
Néphrologue
CHU de Caen

Dr Eric Lamy
Cardiologue
Clinique St Martin, Caen

Dr Barbara Lireux
Endocrinologue
Centre François Baclesse, Caen

Dr Sixtine de Raucourt
Dermatologue
Centre François Baclesse, Caen

Dr Emmanuel Sevin
Oncologue médical
Centre François Baclesse, Caen

**Sous la coordination
du Pr Florence Joly**
Oncologue médicale
Centre François Baclesse, CHU de Caen

Sommaire

Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées

1	Fatigue.....	page 6	
2	HTA.....	page 8	
3	Protéinurie.....	page 14	
4	Insuffisance cardiaque.....	page 18	
5	Risque thrombo-embolique.....	page 20	
6	Toxicité hématologique.....	page 22	
7	Toxicités dermatologiques.....	page 24	
8	Dysthyroïdies.....	page 36	
9	Dyslipidémies.....	page 38	
10	Hyperglycémie.....	page 42	
11	Effets secondaires digestifs.....	page 44	
12	Effets secondaires pulmonaires.....	page 50	
13	Complications de la chirurgie.....	page 56	
14	Interactions médicamenteuses.....	page 58	
15	Liste des thérapies ciblées concernées.....	page 60	

IMPORTANT

Tout effet indésirable grave ou nouveau doit être signalé à votre centre régional de pharmacovigilance.

FATIGUE

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • sunitinib (Sutent®) • sorafenib (Nexavar®) • pazopanib (Votrient®)

Inhibiteurs de mTOR : • everolimus (Afinitor®) • temsirolimus (Torisel®)

DESCRIPTION

Symptôme très fréquent (> 50 % pour certains traitements comme le sunitinib ou le sorafenib) qui altère durablement et profondément la qualité de vie du patient.

Plusieurs étiologies impliquées

- la maladie cancéreuse selon son stade
- les traitements
- les comorbidités

D'abord, savoir l'évaluer

✓ **Quand ?** Dès le début de la prise en charge du patient et à chaque consultation de suivi.

✓ **Comment ?** On peut utiliser des échelles simples comme le score OMS ou une échelle visuelle analogique.

Rechercher des causes pour lesquelles un traitement médicamenteux spécifique doit être mis en place :

- Traiter les comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire).
- Rechercher une anorexie, des douleurs, des troubles du sommeil, un syndrome dépressif ou un stress émotionnel.

- Rechercher une anémie, une hypothyroïdie, une hypomagnésémie, une hypophosphatémie, une déshydratation.

PRISE EN CHARGE

- Traiter de façon adaptée les causes retrouvées.
- Éduquer le patient :
 - Lui recommander de privilégier les activités indispensables et celles qui lui procurent un bien-être et de déléguer certaines tâches.
 - L'activité sportive doit être encouragée mais doit rester adaptée aux capacités du patient, sous forme d'exercices modérés mais réguliers et quotidiens (marche, natation, gymnastique douce, yoga).
 - Si la pratique d'un sport n'est pas possible, d'autres activités peuvent apporter du bien-être et diminuer la sensation de fatigue : la lecture, le jardinage...
- Une prise en charge psychologique peut également aider à la gestion de la fatigue.
- En dernier lieu, diminuer les doses de la thérapie ciblée, en cas d'altération de la qualité de vie, en concertation avec l'oncologue médical.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Campos MP et al. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol* 2011;22(6):1273-9.

Duijts SF et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors-a meta-analysis. *Psycho-oncology* 2011;20(2):115-126.

HTA

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF :

- bevacizumab (Avastin®)
- sunitinib (Sutent®)
- sorafenib (Nexavar®)
- pazopanib (Votrient®)

DESCRIPTION

Le risque d'avoir un déséquilibre tensionnel de novo ou une aggravation d'une HTA préexistante est très important.

DÉFINITION DE L'HTA

HTA définie de façon consensuelle par une **PAS ≥ 140 mmHg** et/ou une **PAD ≥ 90 mmHg** (≥ 130/80 si patient diabétique).

La tension artérielle doit être prise chez un patient en position couchée depuis plusieurs minutes avec un brassard adapté.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

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

PRINCIPE DE LA SURVEILLANCE TENSIONNELLE

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

SURVEILLANCE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE PENDANT LE TRAITEMENT			
Tableau I	BEVACIZUMAB	SORAFENIB	SUNITINIB
	Premier mois de traitement par médecin traitant ou auto-mesure :		
	1 fois / Semaine		
puis auto-mesure ou médecin traitant la semaine précédant la nouvelle cure.	puis auto-mesure ou médecin traitant de façon mensuelle.	puis auto mesure ou médecin traitant au cours de la première et quatrième semaine de chaque cure.	

PRISE EN CHARGE DE L'HTA

Il n'est pas conseillé de débiter un traitement antiangiogénique en cas d'HTA non équilibrée.

AVANT LE TRAITEMENT

- ✓ PA normale (< 140/90 ou < 135/85 en auto-mesure) ou patient hypertendu équilibré
 - Le traitement antiangiogénique est débuté.
- ✓ PA >140/90 ou 135/85 en auto-mesure :
 - Prescription d'un traitement antihypertenseur
 - IEC, AA2 ou ICD en première intention
 - Renforcement thérapeutique si patient déjà traité
 - Si équilibre après contrôle : début du traitement

PENDANT LE TRAITEMENT

- ✓ HTA de novo
 - En première intention, débiter par :
 - Soit un IEC ou AA2 surtout si protéinurie >1 g/24 h
 - Soit un ICD à faible dose de la famille des dihydropyridines
- ✓ HTA connue et déséquilibrée :
 - Bi ou trithérapie en association selon recommandations HAS.
 - AA2, ICD plus ou moins thiazidique entre 12,5 et 25 mg.
 - IEC, ICD plus ou moins thiazidique.
 - Béta-bloquants, ICD plus ou moins thiazidique.

Antihypertenseurs PRÉCONISÉS

Les cinq classes thérapeutiques majeures peuvent être utilisées.

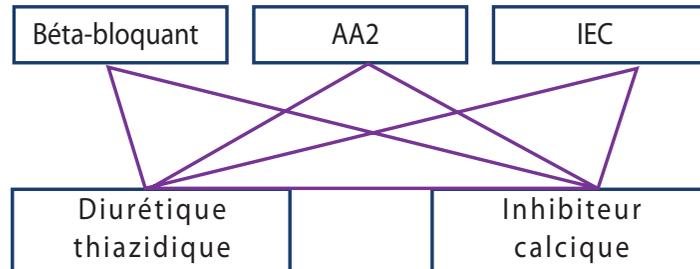
- **Inhibiteur calcique dihydropyridine** (ICD), par exemple : lercanidipine 10 mg/j (Lercan®, Zanidip®...)
- **Inhibiteur enzyme de conversion** (IEC), par exemple : perindopril 2,5 mg/j (Coversyl®...), lisonipril 10 mg/j (Prinivil®, Zestril®...), ramipril 5 mg/j (Ramipril®, Triatec®...)
- **Antagoniste de l'angiotensine 2** (AA2), par exemple : valsartan 80 mg/j (Nisis®, Tareg®...), candesartan 4 mg/j (Atacand®, Kensen®...)
- **Béta-bloquant**, par exemple : nebivolol 5 mg/j (ex : Temerit®, Nebilox®...)
- **Diurétique**, par exemple diurétique thiazidique en association avec d'autres anti HTA ou furosemide (Lasilix®).

Tableau 2

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Prudence avec les **diurétiques**, surtout si rein unique, insuffisance rénale ou association avec autre chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine)
 - surveillance créatinine, ionogramme sanguin, calcémie.
- Prudence avec les **Béta-bloquants** : risque de QT long.
- En raison du risque d'interaction avec le CYP 450 3A4, les classes thérapeutiques suivantes sont contre-indiquées avec le **sunitinib**, le **sorafenib** et le **pazopanib** :
 - tous les **inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques**
 - et certains **inhibiteurs calciques dihydropyridiniques**, notamment la nifédipine (Adalate®), l'amlodipine (Amlor®) et la nicardipine (Loxen®).

- ✓ Associations possibles d'anti-hypertenseurs (recommandations HAS)



- ✓ Un avis spécialisé est recommandé si le traitement antihypertenseur est difficile à équilibrer et chez les patients à risque (cardiopathie préexistante, insuffisance rénale, rein unique).
- ✓ Arrêt de la thérapie ciblée et avis cardiologique urgent si :
 - HTA maligne
 - Insuffisance cardiaque
 - Infarctus du myocarde
 - Accident vasculaire cérébral
 - Leuco-encéphalopathie postérieure

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95-7.

Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, Des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Sang Thromb Vaiss* 2009;21:151-66.

Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-15.

Senellart H, Bennouna J. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge. *Rev Mal Respir* 2008;25:767-72.

Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:117-23.

PROTÉINURIE

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF :

- bevacizumab (Avastin®)
- sunitinib (Sutent®)
- sorafenib (Nexavar®)
- pazopanib (Votrient®)

DESCRIPTION : complication rénale la plus fréquente

- **Bevacizumab** : entre 21 et 64 % selon les études, mais incidence faible des protéinuries > 3 g/24 h de 1,8 à 6,5 %.
- **Sunitinib et sorafenib** : également à l'origine de protéinurie.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

✓ Bandelette urinaire

- Si Protéinurie = 0, trace ou + : administration du traitement
- Si Protéinurie ≥ ++ : dosage sur urines de 24 heures ou rapport protéinurie (g)/créatinine urinaire (g) sur échantillon d'urine du matin

✓ Protéinurie de 24 heures

- Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h) :
L'administration du traitement antiangiogénique est effectuée sans avis néphrologique.
- Si la protéinurie est comprise **entre 1 et 3** (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h) :
Un avis néphrologique est demandé mais il ne doit pas retarder l'administration du traitement antiangiogénique.

- Si la protéinurie est > 3 (g/g ou g/24 h) :

Un avis néphrologique doit être obtenu avant l'administration du traitement antiangiogénique.

En cas de protéinurie, le bilan sera complété par : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, créatinine avec évaluation de la clairance (Cockcroft ou MDRD), albuminémie.

MÉDICAMENTS PRÉCONISÉS

- ✓ Les **Inhibiteurs Enzyme de Conversion (IEC)** ou les **Antagonistes de l'Angiotensine 2 (AA2)** seront débutés à visée anti protéinurique à faible dose d'autant plus qu'il existe une altération de la fonction rénale.
- ✓ Cette prescription nécessite une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.
 - **IEC**, par exemple : perindopril 2,5 mg/j (ex : Coversyl®...), lisinapril 5 mg/j (ex : Prinivil®, Zestril®...), ramipril 2,5 mg/j (ex : Ramipril®, Triatec®...)
 - **AA2**, par exemple : valsartan 80 mg/j (ex : Nisis®, Tareg®...), candesartan 4 mg/j (ex : Atacand®, Kenzen®...)

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

Faire une Bandelette Urinaire avant chaque injection de bevacizumab ou de façon mensuelle pour sunitinib et sorafenib.

- **Si protéinurie = 0 ou trace ou +** : poursuite du traitement.
- **Si protéinurie ≥ ++** : mesure de la protéinurie sur 24 heures ou rapport Protéinurie/Créatinine urinaire (g/g) : poursuite du traitement en attendant le contrôle biologique.

PROTÉINURIE	CONDUITE À TENIR
Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite du traitement antiangiogénique. • Surveillance mensuelle ou avant chaque cure par bandelette urinaire. • Si traitement anti HTA il doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste de l'angiotensine 2 (AA2). • Optimisation du traitement anti HTA afin d'obtenir une TA < 130/80. • Pas d'avis néphrologique systématique.
Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien du traitement et avis néphrologique rapide. • Surveillance quantitative mensuelle de la protéinurie. • Débuter un traitement par IEC ou AA2 à visée anti-protéinurique. • Optimisation du traitement anti HTA pour une TA < 130/80.
Si la protéinurie est > 3 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)	<ul style="list-style-type: none"> • Un traitement à visée anti-protéinurique est institué (IEC ou AA2 en première intention) et un avis néphrologique est rapidement demandé. • La surveillance de la protéinurie quantitative est mensuelle. • Le traitement antiangiogénique peut être continué en l'absence d'HTA et d'insuffisance rénale, mais ses modalités doivent être discutées avec le néphrologue. • Si la protéinurie reste stable et, en l'absence de syndrome néphrotique sévère, l'administration du traitement antiangiogénique n'est pas nécessairement interrompue si le patient est répondeur.

ARRET DE LA THÉRAPIE CIBLÉE ET AVIS NÉPHROLOGIQUE URGENT SI :

- ✓ **Aggravation rapide de la fonction rénale**
(des néphropathies interstitielles, des glomérulopathies et des insuffisances rénales aiguës ont été décrites).
- ✓ **Syndrome néphrotique sévère**
- ✓ **Microangiopathie thrombotique**
 - Anémie hémolytique et/ou thrombopénie et/ou schizocyte.
 - Diminution haptoglobine.
 - Augmentation LDH.
 - Aggravation insuffisance rénale.
 - HTA déséquilibrée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, Des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Sang Thromb Vais* 2009;21:151-66.

Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O, Deray G. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2411.

Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1481-2.

Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46(2):439-48.

Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

Anti HER2 : • trastuzumab (Herceptin®) • lapatinib (Tyverb®)

DESCRIPTION

Trastuzumab et lapatinib

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

Sunitinib et sorafenib

- Toxicité cardiaque encore mal connue : 34 % d'événements cardiaques, 18 % symptomatiques.
- Augmentation du QT avec le sunitinib.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

- ✓ Examen clinique, ECG, évaluation de la FEVG (par scintigraphie cardiaque, échographie cardiaque ou IRM cardiaque).
Le traitement ne peut être débuté que si la FEVG est > à 50 % (pour le trastuzumab).

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

- ✓ À chaque consultation : examen clinique (et en cas de doute, évaluation de la FEVG)
Surveillance : évaluation de la FEVG recommandée tous les 3 mois pendant le traitement.
Pour le sunitinib : ECG régulier avec mesure de l'espace QT (recommandé).

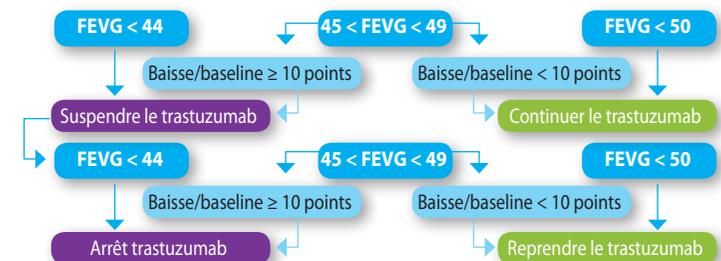
- Si antécédent cardiovasculaire, prévoir surveillance tous les 2 mois.
- ✓ Si apparition d'une insuffisance cardiaque (symptomatique ou non) :
 - Arrêt du traitement et prise en charge par un cardiologue.
 - Prise en charge de l'insuffisance cardiaque conventionnelle selon les recommandations (régime désodé, diurétiques, IEC, AA2, Béta-bloquants).
 - Récupération possible de la fonction ventriculaire gauche en quelques semaines.
 - Réadministration de la thérapie ciblée possible si utile pour le contrôle de la maladie néoplasique, sous surveillance cardiologique.

Pour le choix du traitement Antihypertenseur

(Cf. tableau 2 page 11)

SUIVI DU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB

et conduite à tenir en fonction de la mesure de la fraction d'éjection



Rythme des contrôles : FEVG tous les 3 mois si FEVG ≥ 50, contrôle à 6 semaines si FEVG < 50

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, Des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFC). Nephrol Ther 2008;4:602-15.

Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:5204-12.

Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. Cancer Treat Rev 2011;37(4):300-11.

Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 2007;25:3859-65.

RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • bevacizumab (Avastin®) • pazopanib (Votrient®)

CONDUITE À TENIR AVANT LA PRESCRIPTION D'UN ANTIANGIOGÉNIQUE

RISQUE ARTÉRIEL	RISQUE VEINEUX
<ul style="list-style-type: none"> • Patient avec antécédents de thrombo-embolies artérielles (AVC, AIT, IDM) < 6 mois : contre indication. • Patient avec antécédents de thrombo-embolies artérielles (AVC, AIT, IDM)* ≥ 6 mois : <ul style="list-style-type: none"> - Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique attentive pendant le traitement. - Antiagrégant (aspirine) ≤ 325 mg par jour autorisé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient avec antécédents de thrombo-embolies veineuses : <ul style="list-style-type: none"> - Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique attentive pendant le traitement. • Patient sous traitement anticoagulant curatif bien conduit pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> - Poursuite du traitement anticoagulant. - Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique.

* AVC : Accident vasculaire cérébral
AIT : Accident ischémique transitoire
IDM : Infarctus du myocarde

CONDUITE À TENIR PENDANT LE TRAITEMENT PAR ANTIANGIOGÉNIQUE

- En cas d'accident **artériel** (AVC, AIT, IDM)

GRADE	CONDUITE À TENIR
Quel que soit le grade.	• Arrêt définitif du traitement par antiangiogénique.

- En cas d'accident **veineux**

GRADE	CONDUITE À TENIR
Grade 2 : thrombose veineuse profonde ne nécessitant pas d'intervention, autre qu'une anticoagulation.	• Pas de modification de la prescription du traitement par antiangiogénique.
Grade 3 : thrombose veineuse profonde requérant une intervention : thrombolyse, pose d'un filtre, traitement invasif.	• Suspendre le traitement par antiangiogénique, puis le reprendre quand les conditions suivantes sont réunies : <ul style="list-style-type: none"> - anticoagulation équilibrée, - pas d'antécédent hémorragique de grade 3-4.
Grade 4 : accident veineux menaçant le pronostic vital.	• Arrêt définitif du traitement par antiangiogénique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Clin Oncol 2010;28(13):2280-5.

Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J Clin Oncol 2009;27(29):4865-73.

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Inhibiteurs de mTOR : • everolimus (Afinitor®) • temsirolimus (Torisel®)
Anti VEGF : • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

Les thérapies ciblées peuvent augmenter la toxicité hématologique des chimiothérapies cytotoxiques lorsqu'elles sont utilisées en association.

ANÉMIE

- Très fréquente (> 50 %) avec le sunitinib, le sorafenib et l'everolimus.
- Macrocytose fréquemment associée.
- Rechercher une cause secondaire d'anémie (carence martiale absolue ou fonctionnelle, déficit en vitamine B9 et B12, hypothyroïdie).
- Traitement de la cause. Transfusion si besoin. Pas de données concernant les agents stimulants de l'érythropoïèse.

THROMBOPÉNIE

- Fréquente (> 30 %) avec le sorafenib et le sunitinib.
- Rechercher une micro-angiopathie thrombotique.
- Arrêt du traitement si thrombopénie < 50 000/mm³. Reprise du traitement lorsque les plaquettes > 100 000/mm³ (avec si nécessaire une adaptation des doses).

LEUCOPÉNIE

✓ Lymphopénie

- Fréquente (> 30 %) avec le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib et l'everolimus.
- N'entraîne généralement pas d'arrêt du traitement mais rester vigilant par rapport à la survenue d'infections opportunistes.

✓ Neutropénie

- Très fréquente (> 50 %) avec le sunitinib.
- Très rares cas de neutropénie fébrile.
- Ne nécessite en général pas d'arrêt de traitement. Surveillance régulière de l'hémogramme (hémogramme conseillé à J15 lors de l'initiation d'un traitement par sunitinib).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009;10(5):470-81.

Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;71(4):443-454.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al (the RECORD-1 Study Group). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.

Schutz FA, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 (Epub ahead of print).

TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

Folliculite

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti EGFR : • erbitux (Cetuximab®) • panitumumab (Vectibix®) • erlotinib (Tarceva®) • gefitinib (Iressa®)

Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb®)

DESCRIPTION

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

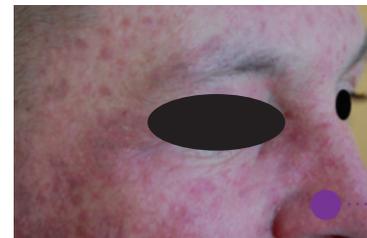
TRAITEMENT

Dans tous les cas :

- Toilette à l'eau claire ou avec pain surgras dermatologique sans savon (ex : Dove®, Atoderm®, Lipikar®...)
- Photoprotection : évitement ou écran 50+ (ex : Anthelios®, Photoderm®...)
- Maquillage : produit non comédogène en parapharmacie. Une consultation spécialisée de maquillage médical peut être proposée. Proposer un traitement préventif par doxycycline 100 mg par jour, à débiter en même temps que la thérapie ciblée, pendant 2 mois puis à réévaluer en fonction de la toxicité cutanée. Attention au risque de photosensibilisation.



Folliculite intensité faible



Folliculite intensité moyenne



Folliculite intensité sévère



Folliculite du dos intensité moyenne

Éruption de faible intensité (grade 2 NCI) (Cf. tableau page 34)

- Visage : prescrire la préparation suivante 2 fois par jour, en indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % :

« Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable »

Érythromycine base 2 g
 Glycérine 5 g
 Excipient Hydrocrème qsp 50 g

- Atteinte du dos : idem ou érythromycine lotion (ex : Eryfluid® ou Stimycine®...).

Éruption d'intensité modérée (grade 3 NCI)

- Même traitement local.
- Et une cycline orale de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération : lymécycline (ex : Tétralyal®...) : 300 mg par jour en 2 prises en dehors des repas pendant 3 mois ou doxycycline (ex : Doxy®, Vibramycine®, Spanor®...) : 100 mg par jour au milieu d'un repas et au moins 1 h avant le coucher durant 3 mois.
- Éviter la minocycline parfois responsable de toxicité sévère (ex : Mes-tacine®, Mynocine®, Parocline®...).
- Ou à la place Rubozinc® 15 mg : 2 gélules par jour en 1 seule prise à jeun ou à distance des repas (sinon risque de chélation) pendant 3 mois puis ensuite 1 gélule par jour.

Et en cas de prurit

- Antihistaminique de 2^{ème} génération : desloratadine (ex : Aeries®...) 5 mg (1 comprimé par jour) ou levocétirizine (ex : Xyzall®...) (1 comprimé par jour).

Éruption d'intensité sévère (grade 4 NCI)

- Report ou arrêt du traitement par inhibiteur de l'EGFR puis modification de la posologie. Consultation dermatologique.
- Augmenter la dose de cycline orale : 200 mg/jour (2 comprimés de 100 mg) de doxycycline ou 600 mg (4 gélules de 150 mg) de lymécycline.

Syndrome main-pied**MÉDICAMENTS CONCERNÉS**

- Anti VEGF** : • sunitinib (Sutent®) : 15 à 20 % des cas.
 • sorafenib (Nexavar®) : 30 à 60 % des cas.
 • pazopanib (Votrient®)
- Anti HER2** : • lapatinib (Tyverb®)

DESCRIPTION

- Présentations variées : inflammatoires (érythème, œdème), décollement (bulle), desquamation, hyperkératose très fréquente.
- Prédominance aux points d'appui.
- Apparition précoce dans les 2 à 3 premières semaines.
- Évolution souvent favorable, surtout sous sorafenib.

PRÉVENTION

- Recherche d'une hyperkératose plantaire préexistante. Si nécessaire, pédicure.
- Conseils de chaussage : large, confortable.

TRAITEMENT**✓ Formes hyperkératosiques**

- Modérées : émoullients quotidiens kératolytiques à l'urée ex : Xerial® 30 ou 50 (labo SVR), Akérat S® (Avène).
- Sévères : Acide salicylique..... 30 g
 Vaseline officinale..... 100 g

En indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % :

« Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable »

Éventuellement sous pansement occlusif la nuit.

✓ Formes inflammatoires

Dermocorticoïdes classe I : exemple : bétaméthasone (ex : Diprolène®...) (éventuellement sous pansement occlusif) une fois par jour, en pommade si sec, en crème si humide.

✓ Formes associées (hyperkératosique et inflammatoire)

Alterner les traitements 1 j/2.

✓ Formes bulleuses

Perçage aseptique si douleur. Respect du toit de la bulle.

ADAPTATION POSOLOGIQUE DE LA THÉRAPIE CIBLÉE en fonction de la sévérité

(classification NCI, cf. tableau page 34)

- **Grade I** : pas de symptôme fonctionnel, pas de gêne.
Pas de modification posologique.



- **Grade II** : modifications cutanées ou douleurs, pas de gêne fonctionnelle.
 - Diminution de la posologie à ½ dose pendant 15 jours.
 - Puis reprise à pleine dose si possible.
- **Grade III** : lésions ulcérées ou modifications cutanées associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle.
 - Arrêt pendant 7 jours.
 - Puis reprise à ½ dose pendant 15 jours.
 - Puis pleine dose si possible.

Syndrome main-pied hyperkératosique de grade 2 selon NCI-CTCAE version 4.0

Xérose / eczéma**MÉDICAMENTS CONCERNÉS**

- Anti EGFR** : • cetuximab (Erbix®) • panitumumab (Vectibix®)
• gefitinib (Iressa®) • erlotinib (Tarceva®)
- Anti HER2** : • lapatinib (Tyverb®)
- Anti VEGF** : • sunitinib (Sutent®) • sorafenib (Nexavar®) • pazopanib (Votrient®)
- Inhibiteurs de mTOR** : • temsirolimus (Torisel®) • everolimus (Afinitor®)

DESCRIPTION

- De la simple peau sèche au placard d'eczéma.
- Prurit quasi constant.
- Évolue tout au long du traitement.
- Terrain : personnes âgées, personnes atopiques, personnes avec xérose préexistante ou personnes antérieurement traitées par chimiothérapies.

PRÉVENTION

- Pain ou gel douche surgras sans savon (ex : Dove®, Atoderm®, Lipikar®...)
- Si facteurs de risque : émollit (ex : Atoderm®, Lipikar® baume, Dexeryl®, Exomega® baume...).

TRAITEMENT

- Émollit : idem, ou glycérolé d'amidon Codexial20 gr
Excipial lipolotion neutre.....qsp 200 gr
- En indiquant la mention suivante sur l'ordonnance afin de permettre une prise en charge à 100 % :
- « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité commerciale équivalente disponible remboursable »
- Si eczéma, bétaméthasone (ex : Diprosone® crème...) par exemple, uniquement sur les plaques, une fois par jour jusqu'à guérison.

Fissures

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- Anti EGFR :** • cetuximab (Erbix®) • panitumumab (Vectibix®)
• erlotinib (Tarceva®) • gefitinib (Iressa®)
Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb®)

DESCRIPTION

- Situées surtout au niveau des doigts.
- Douleur non proportionnelle à la taille.

PRÉVENTION

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

TRAITEMENT

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



Fissure pied



Fissure doigt

Inflammations péri-unguéales

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- Anti EGFR :** • cetuximab (Erbix®) • panitumumab (Vectibix®)
• erlotinib (Tarceva®) • gefitinib (Iressa®)
Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb®)

DESCRIPTION

- Apparition tardive, moins fréquente.
- Aspect : de la simple rougeur à l'ongle incarné.

PRÉVENTION

- Couper les ongles au carré et pas trop court.

TRAITEMENT

- Bains de pied ou doigt avec Bétadine® moussante.
- Appliquer Bétadine® solution avec une compresse et non un coton.
- Corticoïde de classe I : par exemple, clobétasol (Dermoval®...) une seule fois par jour jusqu'à guérison.
- Chaussures larges, évitement des traumatismes.



Inflammation péri-unguéale

Ulcérations muqueuses

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti EGFR : • cetuximab (Erbix®) • panitumumab (Vectibix®) • erlotinib (Tarceva®) • gefitinib (Iressa®)

Inhibiteurs de mTOR : • temsirolimus (Torisel®) • everolimus (Afinitor®)

Anti VEGF : • sunitinib (Sutent®) • sorafenib (Nexavar®)

DESCRIPTION

Aphtes.

Plus rares, plus souvent buccales que génitales.

TRAITEMENT

✓ 1° intention

- Sucralfate en bain de bouche (un sachet dans un verre d'eau).
- Préparation : glyco-thymoline : 1 flacon
sérum bicarbonaté : 14 % 150 cc
sérum physiologique : 9 %

qsp 500 cc

✓ 2° intention

- Préparation + 20 ml de chlorhydrate de morphine.

- ✓ **Avant les repas :** xylocaïne visqueuse gel oral à 2 % sur l'ulcération (Attention aux risques de fausse-route).

Autres effets secondaires

Alopécie, modifications de la pilosité, hypertrichose

DESCRIPTION

Réversibles, rarement totales. Impact faible sur la qualité de vie.

✓ Alopécie

Médicament concerné : • sorafenib (Nexavar®). Réversible, rarement totale, transitoire.

✓ Modification de la couleur des cheveux

Médicaments concernés : • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

✓ Hypertrichose

Médicaments concernés - **Anti EGFR :** • erlotinib (Tarceva®)

• cetuximab (Erbix®) • panitumumab (Vectibix®)

Modérée, mais peut impacter la qualité de vie.

TRAITEMENT

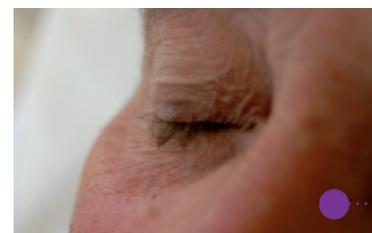
- Pas de traitement préventif.
- Si demande : consultation dermatologique.



Modification de couleur des cheveux



Modification de texture des cheveux



Trichomégalie

GRADES DES TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES SELON LE NCI-CTCAE

(version 4.0) d'après NCI-CTCAE grades of dermatologic toxicities (version 4.0)

	ÉRUPTION, DESQUAMATION	ÉRUPTION ACNÉIFORME
Grade 1	Éruption maculeuse ou papuleuse sans symptômes associés.	Pas de traitement nécessaire.
Grade 2	Associée à un prurit ou d'autres signes. Lésions couvrant moins de 50 % du corps.	Traitement nécessaire.
Grade 3	Sévère, érythrodermie généralisée ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse, desquamation > 50 % de la surface corporelle.	Associée à douleur, préjudice esthétique, ulcération ou desquamation.
Grade 4	Dermite exfoliative, ulcérée ou bulleuse généralisée.	—

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Autier J, Mateus C, Weschler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:148-53.

Guillot B, Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés du récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:1017-20.

Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, Sweetman RW, Preston AJ, Di Leo A, Gomez HL, Salazar VM, Byrne JA, Koch KM, Blackwell KL. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:485-93.

XÉROSE	ONGLES	SYNDROME MAIN-PIED
Asymptomatique.	Décoloration, pitting, cannelures.	Modifications cutanées mineures ou dermatite (ex : érythème) sans douleur.
Symptomatique sans retentissement sur la vie quotidienne.	Chute complète ou partielle de l'ongle, douleur du lit de l'ongle (paronychie).	Modifications cutanées (ex : desquamation, bulles, lésions hémorragiques, œdème) OU douleur sans gêne fonctionnelle associée.
Avec retentissement sur la vie quotidienne.	Avec retentissement sur la vie quotidienne.	Lésions ulcérées ou associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle.
—	—	—

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Mitchell EP, Lacouture M, Shearer H et al. Final STEPP results of prophylactic versus reactive skin toxicity (ST) treatment (tx) for panitumumab (pmab)-related ST in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2009 ASCO annual meeting CRA 4027.

Robert C, Soria JC, Spatz A et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.

DYSTHYROÏDIES

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • sunitinib (Sutent®) • sorafenib (Nexavar®) • pazopanib (Votrient®)

DESCRIPTION

✓ Hypothyroïdie :

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

✓ Hyperthyroïdie : plus rare.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

- TSH, T4 libre.
- Option : T3 libre, Ac anti thyroglobuline (TG) et anti thyroperoxydase (TPO) si TSH élevée.

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

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

SI HYPOTHYROÏDIE

- Optimisation du dosage de L-thyroxine en augmentant de 25 à 50 µg/j chez des sujets déjà traités.
- Hypothyroïdie de novo
 - Si TSH <10 mUI/l : surveillance biologique
 - Si TSH > 10 mUI/l avec T4 libre normale mais symptômes d'hypothyroïdie ou euthyroïdie avec T4 libre basse à J1 à deux cycles successifs : traitement par L-thyroxine en débutant à 50 µg/j et en réajustant la posologie.

SI HYPERTHYROÏDIE

- TSH basse, T4 libre +/- T3 libre normales et sujet asymptomatique : simple surveillance.
- TSH basse avec T4 libre +/- T3 libre élevées : avis spécialisé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Garfield DH, Wolter P, Schoffski P, Hercberts A, Davis P. Documentation of thyroid function in clinical studies with sunitinib: why does it matter? *J Clin Oncol* 2008;26:5131-2.

Ramsden JO. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol* 2000;166:475-80.

Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81-3.

Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008;19:265-8.

Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99:448-54.

Wong E, Rosen LS, Mulay M, Vonvugt A, Dinalfo M, Tamoda C, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 2007;17:351-5.

DYSLIPIDÉMIES

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Inhibiteurs de mTOR : ● everolimus (Afinitor®) ● temsirolimus (Torisel®)

DESCRIPTION

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

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

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

QUAND TRAITER

- Patient sans antécédent cardiovasculaire : à l'appréciation du médecin.
- Patient avec antécédent cardiovasculaire (patients coronariens, artériques, antécédents d'accident vasculaire cérébral, sujets diabétiques...) : dès grade 1.

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

- Bilan hépatique (TGO, TGP, GGT, PAL), bilan lipidique (CT, HDL, LDL, TG) mensuel pendant les 3 premiers mois puis trimestriel (si équilibré).
- Option : dosage des CPK au moindre signe musculaire car risque de potentialisation de la toxicité musculaire avec les inhibiteurs de mTOR.

Hypercholestérolémie

GRADES DE TOXICITÉ

Grades de toxicités selon le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 4.0)

- Grade 0 : CT* normal
- Grade 1 : CT < 3 g/l ou 7,75 mmol/l
- Grade 2 : CT compris entre 3 et 4 g/l ou 7,75 et 10,34 mmol/l
- Grade 3 : CT compris entre 4 et 5 g/l ou 10,34 et 12,92 mmol/l
- Grade 4 : CT > 5 g/l ou 12,92 mmol/l

* CT : Cholestérol Total

OBJECTIF

- Maintenir le LDL cholestérol < 1 g/l.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE DE NOVO

- Mise en place d'un traitement par statines : pravastatine (ex : Elisor®, Vasten®...)
- Éviter les simvastatines car métabolisées par le cytochrome P3A4.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE CONNUE ET DÉSÉQUILBRÉE

- Majoration de la posologie de la statine utilisée ou instauration d'une bithérapie par adjonction d'un traitement par l'ézétimibe (ex : Ezetrol®...)

Hypertriglycémie

GRADES DE TOXICITÉ

Grades de toxicités selon le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 4.0)

- Grade 1 : TG* > 2,5 x N**
- Grade 2 : TG compris entre 2,5 et 5 x N
- Grade 3 : TG compris entre 5 et 10 x N
- Grade 4 : TG > 10 x N

* TG : Triglycérides

** N : Normale

TRAITEMENT

- Si TG > 4 g/l : indication de traitement par fibrates : fénofibrate (ex : Fegenor®, Lipanthyl®, Sécalip Gé®...)
- Si TG < 4 g/l : traitement en fonction du taux de cholestérol (dyslipidémie mixte) et des facteurs de risque cardio-vasculaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bellmunt 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(8):1387-92.

Porta C, Osanto S, Ravaud A et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(9):1287-98.

Rodriguez-Pascual J, Cheng E, Maroto P, Duran I. Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. *Anticancer drugs* 2010;21(5):478-86.

HYPERGLYCÉMIE

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Inhibiteurs de mTOR : • everolimus (Afinitor®) • temsirolimus (Torisel®)

DESCRIPTION

Grades de toxicité selon les critères du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 4.0).

- Grade 1 : G* > 1,6 g/l ou 8,9 mmol/l.
- Grade 2 : G compris entre 1,6 et 2,5 g/l ou 8,9 et 13,9 mmol/l.
- Grade 3 : G compris entre 2,5 et 5 g/l ou 13,9 et 27,8 mmol/l.
- Grade 4 : G > 5 g/l ou > 27,8 mmol/l ou acidocétose.

* G : Glycémie

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

- Glycémie à jeun.

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

- Si diabète non connu : glycémie à jeun 1 fois/mois.
- Si diabète connu : renforcement de l'auto-surveillance glycémique par glycémies capillaires et évaluation de HbA1C (hémoglobine glycosylée) trimestrielle avec pour objectif le maintien d'un taux < 7 %.

SI HYPERGLYCÉMIE DE NOVO

- Si G < 3 g/l et BU* négative : mise en place d'un traitement insulino-sécréteur (antidiabétiques oraux) débuté à doses progressives et adaptation en fonction de l'auto-surveillance glycémique.

* BU : bandelette urinaire

Par exemple :

- Sulfamides : glicazide (ex : Diamicon®...) glibenclamide (ex : Daonil®, Glucovance®...) glimepiride (ex : Amarel®...)
- Glinides : répaglinide (ex : NovoNorm®...).

- Si G > 3 g/l et/ou BU : glycosurie ET acétonurie.
→ Insulinothérapie.

SI PATIENT DIABÉTIQUE CONNU ET DÉSÉQUILBRÉ

- Renforcement du traitement par antidiabétique oral et/ou instauration d'une insulinothérapie après avis spécialisé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bellmunt 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(8):1387-92.

Porta C, Osanto S, Ravaud A et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(9):1287-98.

Rodriguez-Pascual J, Cheng E, Maroto P, Duran I. Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. *Anticancer drugs* 2010;21(5):478-86.

EFFETS SECONDAIRES DIGESTIFS

Nausées, vomissements

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti EGFR : • cetuximab (Erbix[®]) • panitumumab (Vectibix[®]) • erlotinib (Tarceva[®]) • gefitinib (Iressa[®])

Anti VEGF : • sorafenib (Nexavar[®]) • sunitinib (Sutent[®]) • pazopanib (Votrient[®])

Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb[®])

Inhibiteurs de mTOR : • temsirolimus (Torisel[®]) • everolimus (afinitor[®])

Autre : • imatinib (Glivec[®])

- Fréquents (> à 10 %) avec le lapatinib, le temsirolimus, le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib et l'imatinib.
- Imputabilité parfois difficile à affirmer. Concernant l'imatinib, ces effets sont souvent transitoires en début de traitement.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE CONSEILLÉ

- Par conseils diététiques : fragmenter les repas, privilégier les liquides froids.
- Antiémétiques, par exemple : metoclopramide (Primperan[®]), metopimazine (Vogalene[®]) voire réhydratation dans les formes sévères.
- **Adaptation pour l'imatinib** : il faut conseiller la prise de l'imatinib au milieu du repas le plus important de la journée ; la dose quotidienne peut aussi être divisée par 2 et prise lors de 2 repas différents.

Diarrhée

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti EGFR : • cetuximab (Erbix[®]) • panitumumab (Vectibix[®])

• erlotinib (Tarceva[®]) • gefitinib (Iressa[®])

Anti VEGF : • sorafenib (Nexavar[®]) • sunitinib (Sutent[®]) • pazopanib (Votrient[®])

Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb[®])

Inhibiteur de mTOR : • temsirolimus (Torisel[®])

Autre : • imatinib (Glivec[®])

- Fréquente : 10 à 50 % des cas avec le lapatinib, le temsirolimus, le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib et l'imatinib.
- Rarement sévère, peut être traitée par des mesures diététiques :
 - Éviter épices, caféine, jus de fruits, laitages.
 - Conseiller : bananes, compote, riz.
- Pas de traitement médicamenteux préventif mais débiter tôt les anti-diarrhéiques type loperamide : 2 gélules d'anti-diarrhéique après la première selle diarrhéique, puis une après chaque diarrhée. Prévenir le médecin si on dépasse 6 gélules par jour.
- Se méfier d'une infection associée.

Mucite, aphtose

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • sorafenib (Nexavar[®]) • bevacizumab (Avastin[®])

Anti EGFR : • panitumumab (Vectibix[®])

Inhibiteurs de mTOR : • everolimus (Afinitor[®]) • temsirolimus (Torisel[®])

TRAITEMENT

- Bains de bouche à base de chlorhexidine aqueuse et de bicarbonates.
- Selon la sévérité des lésions, application possible de topiques anesthésiants type lidocaïne gel.
- Penser à une éventuelle infection fongique associée.

Douleur abdominale

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

Inhibiteur de mTOR : • temsirolimus (Torisel®)

Anti HER2 : • lapatinib (Tyverb®)

- Fréquente > à 10 %, surtout en début de traitement.
- Examen clinique attentif à la recherche de signes de gravité.

Perforation gastro-intestinale

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

- Le risque de cette complication est de 1 à 2 %.
- Celui-ci justifie un examen clinique chez tout patient se plaignant de douleur abdominale.
- Perforation habituellement précoce, au cours des 3 premiers mois de traitement.
- Survient le plus souvent sur une muqueuse inflammatoire : diverticulite, colite, ulcère gastro-duodéal, tumeur en place, carcinose péritonéale.
- Prise en charge si possible conservatrice avec aspiration digestive sans chirurgie.
- Risque de perforation plus élevé chez les patients avec tumeur abdomino-pelvienne en place (inférieur à 5 % si cancer colique).

Fistule digestive

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

Risque jusqu'à 2 % en cas de cancer colique métastatique, moindre dans les autres localisations.

Hémorragie digestive

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

- Rare, inférieur à 1 %.
- Alerter le spécialiste si rectorragie ou méléna. Exploration digestive. Arrêt du traitement.

Reflux gastro-oesophagien et brûlures épigastriques

- Fréquent avec le sorafenib (Nexavar®) et le sunitinib (Sutent®).
- Proposer un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou par antagoniste des récepteurs H2 (anti-H2).
- La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4.
- Attention aux interactions médicamenteuses avec l'erlotinib, le gefitinib ou le lapatinib dont l'absorption est diminuée si le PH gastrique augmente. Si nécessaire, prendre la thérapie ciblée 2 heures avant ou 10 heures après l'IPP ou l'anti-H2.

Plus rarement

- **Ictère, cholangite, cholécystite** : • sorafenib (Nexavar®)
 - lapatinib (Tyverb®)
- **Hepatotoxicité** : • lapatinib (Tyverb®) • pazopanib (Votrient®)
 - Évaluer la fonction hépatique avant le traitement et au moins une fois par mois en cours de traitement.
 - Quelques rares cas d'hépatites sévères.
 - Adapter le traitement en fonction de la perturbation du bilan.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008;19:577-82.

Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukaemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-47.

Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur J Cancer* 2006;42:3127-39.

Giantonio BJ. Gastrointestinal perforation and cancer therapy: managing risk to achieve benefit. *Onkologie* 2005;28:177-78.

Sandler AB. Nondermatologic adverse events associated with anti-EGFR therapy. *Oncology* 2006;20(Suppl.2):35-40.

Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, Dibartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-7.

EFFETS SECONDAIRES PULMONAIRES

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti EGFR : • erlotinib (Tarceva®) • gefitinib (Iressa®) • cetuximab (Erbix®)

Inhibiteurs de mTOR : • everolimus (Afinitor®) • temsirolimus (Torisel®)

Anti VEGF : • bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®)

Anti HER2 : • trastuzumab (Herceptin®)

Autre : • imatinib (Glivec®)

SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

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

Pneumopathies interstitielles

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- erlotinib (Tarceva®) • gefitinib (Iressa®) • everolimus (Afinitor®)
- temsirolimus (Torisel®) • imatinib (Glivec®) • trastuzumab (Herceptin®)
- Le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse est un diagnostic d'élimination.
- Exclure :
 - Une progression thoracique de la maladie sous-jacente (lymphangite carcinomateuse),
 - Une infection favorisée par l'immuno-suppression,
 - Un oedème pulmonaire.
- Prélèvements en milieu spécialisé (lavage broncho-alvéolaire, biopsies pulmonaires transbronchiques) seront souvent nécessaires avant de retenir le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse.
- Dès diagnostic, arrêt définitif du traitement.
- Réintroduction parfois possible (mTor ou dasatinib) avec réduction de posologie.

PRISE EN CHARGE DE LA PNEUMOPATHIE NON-INFECTIEUSE AUX INHIBITEURS DE MTOR

GRADE NCI	DIAGNOSTIC ET SUIVI
I Asymptomatique	Scanner thoracique*. Refaire un scanner thoracique tous les deux cycles jusqu'à un retour à la normale.
II Symptomatique mais n'interférant pas avec la vie quotidienne	Scanner thoracique*. À répéter avant chaque cycle jusqu'à un retour à la normale. La fibroscopie diagnostique est à discuter.
III Symptomatique interférant avec la vie quotidienne Indication à une oxygénothérapie	Scanner thoracique*. À répéter avant chaque cycle jusqu'à un retour à la normale. La fibroscopie diagnostique est nécessaire.
IV Indication à la mise en place d'un support ventilatoire	Scanner thoracique*. À répéter avant chaque cycle jusqu'à un retour à la normale. La fibroscopie diagnostique est nécessaire.

* EFR facultatives, en fonction de l'état général du patient.

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE	AJUSTEMENT DES DOSES DE L'INHIBITEUR DE MTOR
Pas de traitement spécifique.	Garder la même posologie de traitement.
Traitement symptomatique. Corticothérapie si la toux est gênante.	Diminuer la dose jusqu'au retour grade I. Envisager interruption du traitement si les symptômes sont gênants. Interrompre le traitement si retour au grade I > 3 semaines.
Corticothérapie si l'étiologie infectieuse est écartée.	Interrompre le traitement jusqu'au retour au grade I. Reprendre le traitement après 2 semaines d'arrêt avec diminution de posologie.
Corticothérapie si l'étiologie infectieuse est écartée.	Arrêt définitif du traitement.

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

Dorothy A. White, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H et al. Non infectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:196-403.

Pleurésies

MÉDICAMENT CONCERNÉ

- imatinib (Glivec®)

Le diagnostic différentiel inclut principalement les épanchements d'origine infectieuse, néoplasique ou cardio-vasculaire (post-embolique ou insuffisance cardiaque).

Bronchospasme

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- trastuzumab (Herceptin®) • cetuximab (Erbix®)

Survenant dans un contexte de réaction anaphylactique.

Hémoptysies

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

- bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®)
- pazopanib (Votrient®)
- Plus fréquentes chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules.
- La survenue d'hémoptysies chez un patient traité par bevacizumab, malgré le respect des contre-indications, doit faire interrompre le traitement antiangiogénique.
- En cas de cancer extra-thoracique, prise en charge en milieu spécialisé compte tenu du risque d'hémoptysie sévère (grade > 3).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 2006;52:135-40.

Hoag JB, Azizi A, Doherty TJ, Lu J, Willis RE, Lund ME. Association of cetuximab with adverse pulmonary events in cancer patients: a comprehensive review. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:113.

Hotta K, Kiura K, Tabata M, Harita S, Gemba K, Yonei T et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer* 2005;11:417-24.

Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(19):2277-85.

Sandler AB, Schiller JH, Gray R, Dimery I, Brahmer J, Samant M, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009;27:1405-12.

Tokano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004;45:93-104.

Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528-38.

Weiner SM, Sellin L, Vonend O, Schenker P, Buchner NJ, Flecken M, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome - a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3631-7.

COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE

Perforations intestinales

(cf. complications digestives – Page 44).

Troubles de la cicatrisation

DESCRIPTION

Regroupent les retards de cicatrisation, les collections et abcès, les lâchages de sutures ou éventrations.

MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Anti VEGF : • bevacizumab (Avastin®) • sorafenib (Nexavar®) • sunitinib (Sutent®) • pazopanib (Votrient®)

Bevacizumab : < 3 % de troubles de la cicatrisation lorsque le délai entre le début du traitement et la pose d'une chambre implantable est < à 10 jours.

Sorafenib et sunitinib : variable selon les publications, entre 1 et 8 %.

DÉLAI ENTRE UNE CHIRURGIE ET L'INITIATION D'UN TRAITEMENT PAR ANTIANGIOGÉNIQUE

✓ Bevacizumab

- Chirurgie lourde : 4 semaines ; 6 semaines si patient porteur de comorbidités (diabète, obésité, artérite...).
- Petite chirurgie (ex : extraction dentaire) : attendre la cicatrisation de la plaie.

- Attendre si possible 10 à 14 jours après la mise en place d'une chambre implantable.

✓ Sorafenib ou Sunitinib

- Attendre la cicatrisation en cas de chirurgie majeure.

DÉLAI ENTRE L'ARRÊT D'UN TRAITEMENT ANTIANGIOGÉNIQUE ET LA CHIRURGIE (tient compte de la ½ vie d'élimination du produit)

✓ Avec le bevacizumab (½ vie environ 22 jours)

- 6 à 8 semaines pour une chirurgie programmée.
- En cas de nécessité d'une chirurgie urgente, surveillance accrue des complications post-opératoires.

✓ Avec le sunitinib (½ vie entre 40 et 60 heures)

- 4 jours

✓ Avec le sorafenib (½ vie entre 25 et 48 heures)

- 2 jours

Ostéonécrose de la mâchoire

- Quelques cas décrits avec bevacizumab et sunitinib, chez des patients ayant précédemment reçu ou en cours de traitement par biphosphonates.
- Conduite à tenir : Éviter les soins dentaires invasifs. Un examen dentaire et des soins appropriés sont à réaliser avant mise en route du traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Erinjeri JP et al. Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects Wound Healing after chest wall port placement. Cancer 2011;117(6):1296-1301.

Margulis V et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008;180(1):94-8.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)
Inducteurs CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis)
Médicaments substrat de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)
Médicaments induisant des torsades de pointes (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, domperidone, antifongiques azolés)
Traitements anti-vitamine K
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2)

- Liste d'interactions médicamenteuses non exhaustive.
- Pas d'interactions médicamenteuses connues avec les anticorps monoclonaux (bevacizumab, panitumumab, cetuximab, trastuzumab).

SUNITINIB / SORAFENIB / PAZOPANIB	INHIBITEUR DE L'EGFR (GEFITINIB / ERLOTINIB)	LAPATINIB	INHIBITEUR MTOR (TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS)
Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
—	Augmentation de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P		
Augmentation du risque de torsade de pointe	—	Augmentation du risque de torsade de pointe	—
Surveillance fréquente de l'INR			—
—	Diminution de l'absorption de la thérapie ciblée. Si nécessaire, prendre la thérapie ciblée 2 h avant ou 10 h après l'IPP ou l'anti-H2. La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4.		—

- Source :
- RCP des médicaments concernés

LISTE DES THÉRAPIES CIBLÉES CONCERNÉES

DCI	Nom commercial	Mode d'action
TRAITEMENTS ANTIANGIOGÉNIQUES		
Bevacizumab	Avastin®	Ac anti-VEGF
Sunitinib	Sutent®	Molécule ITK du récepteur au VEGF
Sorafenib	Nexavar®	Molécule ITK du récepteur au VEGF
Pazopanib	Votrient®	Molécule ITK du récepteur au VEGF, au PDGF et c-Kit
TRAITEMENTS ANTI-HER1 / HER2		
Lapatinib	Tyverb®	Molécule ITK des récepteurs HER2 et à l'EGF
Trastuzumab	Herceptin®	Ac anti-récepteur HER2
Erlotinib	Tarceva®	Molécule ITK du récepteur à l'EGF
Gefitinib	Iressa®	Molécule ITK du récepteur à l'EGF
Panitumumab	Vectibix®	Ac anti-récepteur à l'EGF
Cetuximab	Erbitux®	Ac anti-récepteur à l'EGF
VOIES DE SIGNALISATION MTOR		
Temsirolimus	Torisel®	Molécule inhibitrice sélective de la protéine mTOR
Everolimus	Afinitor®	Molécule inhibitrice sélective de la protéine mTOR
AUTRE		
Imatinib	Glivec®	Molécule ITK du récepteur c-Kit

Légende :

Ac = Anticorps**ITK** = Inhibitrice de Tyrosine Kinase**HER** = Human Epidermal Receptor**mTOR** = Mammalian Target of Rapamycin**VEGF** = Vascular Endothelial Growth Factor**PDGF** = Platelet Derived Growth Factor**EGF** = Epidermal Growth Factor**IV** = Intra Veineux / **PO** = Per Os

Modalités d'administration	Cancers indiqués	Chapitres concernés
TRAITEMENTS ANTIANGIOGÉNIQUES		
IV	Rein, sein, côlon et rectum, glioblastome, poumon	2 - 3 - 5 - 11 - 12 - 13
PO	Rein, thyroïde	1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 8 - 11 - 12 - 13 - 14
PO	Rein, foie	1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 8 - 11 - 12 - 13 - 14
PO	Rein	1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 8 - 11 - 12 - 13 - 14
TRAITEMENTS ANTI-HER1 / HER2		
PO	Sein	4 - 7 - 11 - 14
IV	Sein, estomac	4 - 12
PO	Poumon, pancréas	7 - 11 - 12 - 14
PO	Poumon	7 - 11 - 12 - 14
IV	Côlon et rectum	7 - 11
IV	Côlon et rectum, voies aéro-digestives	7 - 11 - 12
VOIES DE SIGNALISATION MTOR		
IV	Rein, lymphome du manteau	1 - 6 - 7 - 9 - 10 11 - 12 - 14
PO	Rein	1 - 6 - 7 - 9 - 10 11 - 12 - 14
AUTRE		
PO	Tumeurs stromales gastro-intestinales, leucémie myéloïde chronique	11 - 12

Les Livrets de Médecine Pratique sont disponibles en ligne

www.potentiadaction-editions.com

CHU Caen



Centre
François
Baclesse



Générale
de santé
Hôpital privé Saint-Martin



THÉCITOX

Groupe de travail Bas Normand

Dr Karine Bouhier-Leporrier
Gastro-entérologue
CHU de Caen

Dr Elodie Coquan
Oncologue médicale
Centre François Baclesse, Caen

Dr Corinne Delcambre
Oncologue médicale
Centre François Baclesse, Caen

Dr Radj Gervais
Pneumologue
Centre François Baclesse, Caen

Dr Patrick Henri
Néphrologue
CHU de Caen

Dr Eric Lamy
Cardiologue
Clinique St Martin, Caen

Dr Barbara Lireux
Endocrinologue
Centre François Baclesse, Caen

Dr Sixtine de Raucourt
Dermatologue
Centre François Baclesse, Caen

Dr Emmanuel Sevin
Oncologue médical
Centre François Baclesse, Caen

Sous la coordination du Pr Florence Joly
Oncologue médicale
Centre François Baclesse, CHU de Caen



web

Potentiel d'action
EDITIONS

22 € TTC
ISBN 978-2-917996-08-9



9 782917 996089