

**BIOETHERAPIES CIBLEES EN CANCEROLOGIE DIGESTIVE :
PRISE EN CHARGE DE LEURS EFFETS SECONDAIRES**

**TARGETED BIOETHERAPIES IN DIGESTIVE ONCOLOGY :
MANAGEMENT OF ADVERSE EFFECTS**

**Olivier BOUCHÉ^{a,b,*}, Elodie SCAGLIA^a, Ziad REGUIAI^c, Viviane
SINGHA^b, Hedia BRIXI-BENMANSOUR^a, Stéphanie LAGARDE^{a,b}**

CHU de Reims - Hôpital Robert Debré - ^a Hépatogastroentérologie et cancérologie digestive

- ^b Unité de médecine ambulatoire – ^c Dermatologie - Avenue du Général Koenig - 51092 -

REIMS CEDEX - Téléphone : 03 26 78 71 72 - Télécopie : 03 26 78 40 61

TABLE DES MATIERES

Introduction

Pré-requis à la prescription : information, éducation, prévention et surveillance

Prise en charge des effets secondaires des inhibiteurs de EGFR (cetuximab, panitumumab, erlotinib)

Réactions à la perfusion
Folliculites dites acnéiformes

Xérose, prurit et fissures cutanées

Paronychies

Hyperpigmentation et télangiectasie

Hypertrichose, trichomégalie et anomalie des cheveux

Lésions oculaires et des muqueuses

Asthénie, crampe et hypomagnésémie

Prise en charge des effets secondaires du bevacizumab

Hypertension Artérielle

Protéinurie et toxicités rénales

Perforations gastro-intestinales

Hémorragies

Complications de la cicatrisation des plaies

Accidents thrombo-emboliques artériels et veineux

Réactions à la perfusion

Autres effets secondaires rares

Prise en charge des effets secondaires du sorafenib et du sunitinib

Conduite à tenir en cas de chirurgie

HTA et toxicité rénale

Toxicités cardiaques

Toxicités digestives et muqueuses

Syndrome main-pied

Autres lésions cutanées et des phanères

Asthénie et hypothyroïdie

Autres effets secondaires rares

Prise en charge des effets secondaires de l'imatinib

Œdèmes

Troubles digestifs

Douleurs osseuses, arthralgies, myalgies et crampes musculaires

Lésions cutanées : éruptions, xérose et hypopigmentation

Toxicité hépatique

Toxicité hématologique

Autres effets secondaires rares

Prise en charge des effets secondaires de l'everolimus (RAD001)

Conclusions et perspectives

RÉFÉRENCES

CONTENTS

Introduction

Pre-requisites to the prescription : information, education, prevention and surveillance

Management of adverse effects of EGFR inhibitors (cetuximab, panitumumab, erlotinib)

Infusion reaction

Acneiform folliculitis

Xerosis, pruritus and cutaneous fissures

Paronychia

Hyperpigmentation and telangiectasia

Hypertrichosis, trichomegaly and hair abnormalities

Ocular and mucosal lesions

Asthenia, cramp et hypomagnesemia

Management of adverse effects of bevacizumab

Arterial hypertension

Proteinuria and kidney toxicities

Gastro-intestinal perforations

Bleedings

Wound-healing complications

Arterial and venous thromboembolic events

Infusion reactions

Other rare adverse events

Management of adverse effects of sorafenib and sunitinib

Monitoring in case of surgery

Arterial hypertension and renal toxicities

Cardiac toxicities

Digestive and mucosal toxicities

Hand-foot syndrome

Other cutaneous and phanere lesions

Asthenia and hypothyroidia

Other rare adverse events

Management of adverse effects of imatinib

Oedemia

Digestive adverse events

Bone pain, arthralgia, myalgia and cramp

Cutaneous lesions : eruptions, xerosis and hypopigmentation

Hepatic toxicities

Hematologic toxicities

Other rare adverse events

Management of adverse effects of everolimus (RAD001)

Conclusions and future perspects

REFERENCES

Introduction

Les limites des chimiothérapies cytotoxiques ont réorienté les recherches vers des biothérapies dites "ciblées", visant des événements cellulaires jouant un rôle majeur dans la cancérogenèse, comme la prolifération initiée par des récepteurs tyrosine kinase de facteur de croissance, et l'angiogenèse [1]. Deux stratégies sont possibles afin d'inhiber les récepteurs tyrosine kinase : 1) extracellulaire par blocage du ligand ou du domaine extra-membranaire du récepteur par un anticorps monoclonal par voie intra-veineuse (DCI se terminant par « *mab* ») ; 2) intracellulaire par blocage compétitif du site kinase ATP-dépendant par une petite molécule dite inhibitrice tyrosine kinase (ITK) par voie orale (DCI se terminant par « *tinib* ») [2].

L'efficacité de biothérapies ciblant *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (cetuximab [3] et panitumumab [4] pour les cancers colo-rectaux métastatiques non résécables (CCRM) ; erlotinib [5] pour les cancers pancréatiques métastatiques), KIT (imatinib [6] pour les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) non résécables) et mTOR (everolimus [7] pour les tumeurs endocrines bien différenciées) a validé le concept d'inhibition ciblée en cancérologie digestive. Les biothérapies dites anti-angiogéniques ciblent la voie du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) proangiogénique des cellules endothéliales (bevacizumab anticorps anti-VEGF) ou plusieurs voies pour les ITK dits multi-cibles (sunitinib ITK de PDGFR β , VEGFR-1&2, Flt3 et KIT ; sorafenib ITK de VEGFR-2&3, RAF, PDGFR β , Flt3 et KIT) [8]. Les résultats de plusieurs essais ont validé le concept des biothérapies anti-angiogéniques en cancérologie digestive pour le bevacizumab [9,10], le sunitinib [11] et le sorafenib [12], qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) respectivement dans le traitement des CCRM, des GIST, si échec d'imatinib, et des carcinomes hépatocellulaires avancés.

Bien que leur action soit plus ciblée que les chimiothérapies, il ne faut pas méconnaître le fait que les biothérapies ne sont pas dénuées d'une certaine morbidité. De nouveaux effets

secondaires, très différents des effets iatrogènes classiques des chimiothérapies, ont été décrits. Ces effets secondaires, même mineurs, peuvent retentir sur la qualité de vie des patients, provoquer une moindre observance du traitement, notamment pour la voie orale, et imposer des réductions de posologie voire des arrêts thérapeutiques délétères. Le clinicien se doit donc de connaître, prévenir et traiter des toxicités auxquelles il n'était pas confronté avec les chimiothérapies.

Pré-requis à la prescription : information, éducation, prévention et surveillance

Les toxicités nouvelles des biothérapies ne sont pas limitantes mais imposent des règles de prescription et de surveillance rigoureuses. La prescription des biothérapies est réglementairement réservée aux médecins spécialistes ou compétents en cancérologie. Le respect des indications, des contre-indications et des posologies, ainsi que la connaissance parfaite des précautions d'emploi, des interactions médicamenteuses, des modalités de surveillance et des effets secondaires sont des pré-requis généraux indispensables. La lecture des Résumés des Caractéristiques des Produits (disponibles sur le site de l'EMA www.emea.europa.eu) est un préalable nécessaire avant la première utilisation. Les données spécifiques principales à connaître avant la prescription des biothérapies utilisées en cancérologie digestive sont résumées dans le tableau 1.

La prise en charge des effets secondaires doit débiter avant la première administration. Le patient, son entourage et son médecin traitant doivent être informés de la possibilité de survenue d'effets secondaires et de leurs éventuelles conséquences sur la vie privée ou professionnelle. Cette information doit être simple, adaptée et « rassurante », en insistant sur les rares symptômes qui doivent « alerter » sur la survenue d'une toxicité grave. L'éducation concernant la prévention et la gestion des effets secondaires est une phase essentielle. Elle

peut être optimisée par l'accès immédiat, ou à distance, à une consultation infirmière qui devra systématiquement être proposée (et non imposée) au patient et à sa famille. Ce temps paramédical aura pour objectif de reformuler les conseils pratiques et d'évaluer la bonne compréhension de ces conseils par le patient. La remise de documents d'information ou de carnets de liaison est conseillée notamment pour les biothérapies orales (erlotinib, sorafenib, sunitinib, imatinib, everolimus). Il est démontré que s'appuyer sur des outils d'information ou des carnets de liaison augmente la compréhension des malades [13].

La surveillance clinique et para-clinique a pour but le dépistage et la prise en charge précoce et active des effets secondaires. Une consultation médicale précoce, vers le J8 ou J10 selon le traitement, est donc importante avec, si possible, une intervention parallèle de l'équipe soignante infirmière. Un suivi téléphonique des patients pourra aussi être proposé.

Prise en charge des effets secondaires des inhibiteurs de EGFR (cetuximab, panitumumab, erlotinib)

Les chocs anaphylactiques (cetuximab) et les pneumopathies interstitielles sont les événements indésirables les plus graves dont la survenue est cependant exceptionnelle [14]. Les EGFR étant surexprimés dans les kératinocytes des zones séborrhéiques, les effets secondaires cutanés sont les plus fréquents (80 %), à type de folliculite aseptique dite acnéiforme, de sécheresse cutanée (xérose) avec fissures douloureuses, puis plus tardivement, de paronychies mimant des ongles incarnés, d'hyperpigmentation, de télangiectasie et d'anomalies des phanères (Figs. 1-2). Depuis la première description par Busam et al [15] des toxicités dermatologiques induites par le cetuximab, d'autres auteurs ont regroupé ces lésions cutanées sous le terme de PRIDE syndrome [16]. L'asthénie, l'hypomagnésémie, les troubles digestifs, les affections oculaires, muqueuses ou respiratoires sont plus rarement observés [14].

En l'absence d'étude contrôlée, la prise en charge des lésions cutanées reste empirique et non standardisée. De plus, la possibilité d'amélioration spontanée rend difficile l'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques proposées. La plupart des traitements sont basés sur l'expérience personnelle d'équipes ayant traité beaucoup de patients [17-25]. Des algorithmes thérapeutiques ont été proposés après des forums pluridisciplinaires nationaux [19] ou internationaux [26-28], sachant qu'il existe des différences de prise en charge entre l'Europe [18,19,29], les Etats Unis [30] et l'Asie [31]. La prise en charge de ces lésions est adaptée au grade de toxicité, qui peut être évalué à partir d'une nouvelle échelle de toxicité (NCI-CTCAE version 3.0), éditée en 2006 par le *National Cancer Institute* (Tableau 2) [32], et mieux adaptée aux manifestations dermatologiques de ces biothérapies.

Réactions à la perfusion

Des réactions précoces à la perfusion du cetuximab [3,14] et plus exceptionnellement à celle de l'anticorps humain panitumumab [4], sont possibles, et se manifestent par des symptômes tels que la fièvre, des frissons, nausées, vomissements, flush, céphalée, vertiges ou dyspnée. Peu fréquentes, elles apparaissent en règle générale pendant ou au décours de la perfusion intraveineuse, et le plus souvent lors de la première injection. Elles peuvent être sévères et réaliser au maximum un tableau de choc anaphylactique pour le cetuximab [3,14,33]. Le risque de réaction d'hypersensibilité semble variable selon les zones géographiques ; il pourrait être dépisté par la détection pré-thérapeutique d'anticorps IgE anti-cetuximab sériques [34]. Une étude de cohorte de patients traités par cetuximab [33] a montré qu'une prémédication par corticoïdes diminuait la fréquence de ces réactions sévères (1 % *versus* 5 %).

Une prémédication intra-veineuse par anti-histaminique H1 et surtout par corticoïdes, ainsi que la présence à proximité d'un médecin et d'un matériel de réanimation, sont recommandées lors de l'administration du cetuximab à chaque cycle [14]. En revanche, la

prémédication et la proximité du matériel de réanimation n'est pas nécessaire pour le panitumumab [4]. La survenue d'éruption transitoire et/ou d'une fièvre $< 38^{\circ}\text{C}$ doit faire réduire le débit de perfusion de 50 % avec une surveillance clinique renforcée. En cas d'urticaire et/ou de fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la perfusion doit être arrêtée puis reprise à 50 % du débit initial si la réaction est résolutive ou minorée. Il est recommandé de maintenir cette vitesse de perfusion réduite pour toutes les perfusions ultérieures. La survenue d'un bronchospasme, d'un oedème laryngé et/ou d'un choc anaphylactique doit faire arrêter et débrancher immédiatement la perfusion, et mettre en œuvre en urgence le traitement médical symptomatique [14]. Le cetuximab est dans ce cas définitivement contre-indiqué avec possibilité d'un relais par le panitumumab [35].

Folliculites dites acnéiformes

L'évolution dans le temps de la toxidermie est typiquement la suivante : apparition précoce dans les 2 premières semaines, intensité maximale autour de la sixième semaine, amélioration plus ou moins conditionnée par les traitements, puis éventuelles nouvelles « poussées » à long terme. La présentation clinique est très stéréotypée [16-25] avec des lésions monomorphes papuleuses ou pustuleuses, aseptiques, folliculaires, parfois confluentes, sans comédons, parfois prurigineuses, localisées préférentiellement sur les zones séborrhéiques centro-faciales (front, sillon nasolabial, menton) et la face antérieure du thorax (Figs. 1-2). Une atteinte de la nuque, de la région rétro-auriculaire, du dos, des épaules et du cuir chevelu est également possible. En revanche, l'abdomen et les membres sont rarement touchés ; les paumes et les plantes sont constamment respectées. Les facteurs aggravants sont l'exposition solaire excessive, la radiothérapie concomitante, et une hydratation cutanée insuffisante. Cette toxidermie peut retentir significativement sur la qualité de vie [36], en particulier dans les formes très inflammatoires et étendues du visage avec pour conséquence, une diminution de l'adhésion au schéma thérapeutique.

La prise en charge thérapeutique doit être précoce et fait appel à l'usage d'émollients, d'antibiotiques locaux ou généraux, de dermocorticoïdes et/ou d'antihistaminiques selon la sévérité des lésions (Fig. 2). Des exemples d'ordonnances sont disponibles en ligne (www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus-asp) dans le chapitre 4.8 annexe 2 du thésaurus national de cancérologie digestive [37]. Il faut tout d'abord rassurer le patient en l'informant que l'éruption est toujours régressive à l'arrêt du traitement. Un temps paramédical d'éducation et de support (infirmière, onco-esthéticienne, psychologue) a certainement un impact favorable sur l'adhésion au schéma thérapeutique malgré les effets indésirables cutanés rencontrés par le patient [19,29,38]. Il faut notamment proposer pour les femmes un maquillage couvrant par fond de teint [18].

- Les éruptions peu sévères et peu étendues (grade 1) justifient un traitement émollient (par exemple Dexeryl[®] crème 1 à 2 applications par jour après la toilette) plus ou moins un traitement antibiotique (métronidazole ou érythromycine) topique (par exemple : métronidazole crème Rozex[®] 2 applications le matin et le soir) en évitant les gels ou lotion avec excipient alcoolique irritant.
- En cas d'éruption étendue et/ou symptomatique (grade 2), un traitement par tétracycline orale à visée anti-inflammatoire, plus ou moins des dermocorticoïdes et des anti-histaminiques H1, est indiqué. Parmi les tétracyclines, la doxycycline est à préférer à la minocycline, compte tenu d'une meilleure tolérance avec un risque de photosensibilisation équivalent [27] (par exemple : Tolexine[®] Gé 100 mg/j au milieu des repas pendant 1 mois puis 50 mg par jour renouvelable sur plusieurs mois). Les dermocorticoïdes de classe III (par exemple : béthamétasone Diprosone[®]) sont efficaces dans les formes inflammatoires ou eczématiformes (plaques érythrosquameuses ou vésiculeuses). Leur utilisation doit être limitée dans le temps, notamment sur le visage compte tenu du risque de rosacée cortico-

induite, de tachyphylaxie ou de surinfection [19]. Des schémas séquentiels d'application ont été proposés : 5 jours sur 7 [39] ou 2 semaines sur 3 [29]. L'utilisation d'antihistaminiques-H1 (cetirizine, loratadine) pour soulager le prurit est souvent utile [18,19]. Dans les lésions très inflammatoires du tronc, un traitement local par peroxyde de benzoyle peut être efficace [19] (par exemple Cutacnyl[®] gel 10 % 1 application le soir).

- Les lésions plus graves (grade 3-4), atypiques et/ou une suspicion d'infection doivent faire discuter l'arrêt transitoire du traitement et demander un avis spécialisé dermatologique. Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans modification de dose. En cas de deuxième et troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement doit uniquement être ré-instauré à un niveau de dose inférieur. Le bénéfice de l'augmentation de dose de tétracyclines à 200 mg/j [19,29] reste hypothétique. Des applications de compresses imbibées de sérum physiologique pendant 15 minutes, 2 ou 3 fois par jour, pourraient avoir un effet apaisant sur la sensation de brûlure cutanée [19,29]. En cas de surinfection (lésions eczématiformes humides type impétigo), un écouvillonnage avec mise en culture bactériologique et virale est nécessaire. Une antibiothérapie topique (acide fusidique : crème Fucidine[®]) plus ou moins orale ciblant *Staphylococcus aureus*, est indiquée en fonction du nombre des lésions : topique si moins de 3 lésions, orale si plus de 10 lésions, à discuter entre 3 et 10 lésions [40]. Ce germe étant résistant aux tétracyclines, un antibiotique type pénicilline résistante aux pénicillinases (oxacilline) ou synergistine (pristinamycine) sera choisi [19,29,40]. Dans les rares surinfections herpétiques, un traitement anti-viral systémique est indiqué. [29].

D'autres stratégies thérapeutiques sont controversées ou en cours d'évaluation. Les traitements anti-acnéiques classiques, topiques et/ou systémiques, ne sont pas appropriés [18,23,29]. Dans cette situation, ils sont généralement inefficaces et peuvent avoir un effet irritant ; en outre, ils exposent à un risque de toxicité systémique non négligeable. L'utilité

d'un traitement préventif par tétracycline reste encore controversée [27]. Lors de deux essais randomisés contrôlés, les tétracyclines ne permettaient pas de prévenir l'apparition des folliculites, mais la sévérité des lésions était toutefois diminuée [41,42]. Cette stratégie préventive est à proscrire pour l'erlotinib pour lequel le rash cutané est reconnu comme un marqueur prédictif d'efficacité [5] : chez les patients qui ne développent pas d'éruption cutanée dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, l'arrêt thérapeutique doit être discuté. Des équipes américaines [27,30] ont proposé l'utilisation de topiques immunomodulateurs antagonistes de la calcineurine en alternative aux dermocorticoïdes (tacrolimus, autorisé en Europe dans les dermatites atopiques). A la suite de résultats de travaux pré-cliniques, un topique de la vitamine K3 (menadione) est en cours de développement [43,44].

Xérose, prurit et fissures cutanées

Les malades doivent être avertis de la survenue possible d'une sécheresse cutanée favorisant le prurit, et recevoir des conseils préventifs. Des fissures avec pulpites sèches hyperalgiques des coudes, des doigts et des talons, peuvent être invalidantes [18] (Fig. 1). La xérose est favorisée ou aggravée par l'exposition solaire [18,19], ainsi que par les produits topiques ou cosmétiques contenant de l'alcool (parfum, après rasage, gel, lotions) et selon le terrain (sujets âgés, atopie, peau irradiée). Elle peut être prévenue par une photoprotection (port de chapeau, écran solaire haute protection en préférant les agents physiques (à base d'oxyde de zinc ou de dioxyde de titane) aux agents chimiques [27]), les produits de toilette adaptés (pain surgras ou huile de bain à appliquer sur peau essuyée mais encore humide) et l'application d'émollients peu occlusifs 2 fois par jour [27].

La prise en charge thérapeutique curative doit être précoce. Un aspect atypique ou une modification des lésions doit faire suspecter une eczématisation, une allergie ou une surinfection justifiant un avis spécialisé dermatologique. Le traitement symptomatique fait

appel à l'usage d'émollients plus ou moins des d'antihistaminiques H1 en cas de prurit [29]. Les seuls émollients remboursés sont la crème Dexeryl[®] et des préparations magistrales (Cold Cream[®] du Codex ; Cerat de Galien[®]) avec la mention « prescription médicale à visée thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible ». Le choix de l'émollient sera fonction de la localisation de la xérose et des lésions associées. Les crèmes émollientes ne doivent pas contenir d'excipient alcoolique favorisant la xérose. Inversement, les produits trop gras, riche en vaseline, peuvent obstruer les pores et favoriser la folliculite [19,29]. Ils sont à déconseiller sur le visage mais utilisable sur les membres, les commissures labiales et les fosses nasales [29]. Un bon équilibre doit être trouvé avec par exemple Dexeryl[®] sur le visage et Cold Cream[®] du Codex sur les membres.

Le traitement des fissures cutanées reste empirique. Des émollients gras peuvent être utilisés, type Cold Cream[®] ou vaseline du Codex. Les pommades cicatrisantes à base de vitamine B5 (exemple : Bépanthène[®]), de vitamine A (Avibon[®]) ou homéopathiques (Calendula crème) peuvent être efficaces mais ne sont pas remboursées. Pour les pulpites hyper-algiques avec gêne fonctionnelle, des pansements hydrocolloïdes (type Comfeel[®] mince) peuvent être utilisés [18,26,45,46]. Des équipes ont proposé l'application de solution diluée de propylène glycol 50 % [19,29,45] ou de colle liquide au cyanoacrylate [45].

Paronychies

Une inflammation des bords latéraux des ongles, mimant un ongle incarné, un panaris ou un botriomycome, peut survenir après plusieurs semaines de traitement [18,47] (Fig. 1). Elle peut être invalidante avec gêne fonctionnelle et difficultés à la marche. La physiopathologie n'est pas infectieuse, mais les surinfections sont possibles. Des mesures préventives sont à conseiller : soins de pédicurie avant de débiter le traitement, éviter de couper les ongles trop courts, une bonne hygiène, éviter les microtraumatismes (chaussures trop serrées, talons trop hauts) [18,19].

Le traitement empirique fait appel à l'usage d'antiseptiques locaux plus ou moins des dermocorticoïdes. La doxycycline orale active sur la folliculite pourrait aussi diminuer l'inflammation péri-unguéale [48]. Les antiseptiques peuvent être à base de chlorhexidine (par exemple Biseptine[®] spray 1 application par jour) ou de povidone iodée, en application locale (exemple : Bétadine 10 % gel) ou en bain (exemple : Betadine[®] scrub 4 % bain 1 fois par jour). En cas de douleur, ce traitement antiseptique sera associé à l'application en couche épaisse d'un dermocorticoïde de classe IV sous pansement occlusif le soir [18,19,27,29,37,47] (par exemple clobétasole Dermoval[®] crème en couche épaisse). Des exemples d'ordonnances sont disponibles dans le thésaurus national de cancérologie digestive [37]. En cas d'aggravation, une surinfection doit être suspectée et des prélèvements bactériologiques réalisés avec une antibiothérapie orale adaptée [18,19].

En cas d'aspect végétant douloureux (granulome pyogénique) [19,27], une application quotidienne de nitrate d'argent (crayon) peut être efficace. Un traitement chirurgical, qui peut conduire à la perte définitive de l'ongle, est exceptionnellement nécessaire [19,27,47].

Hyperpigmentation et télangiectasies

Une hyperpigmentation et/ou des télangiectasies post-inflammatoires, souvent photo-aggravées, peuvent apparaître après la résolution de l'éruption acnéiforme [19,23,27,29] (Fig. 1). Le traitement est surtout préventif : photoprotection et traitement adapté de la folliculite. L'hyperpigmentation disparaît le plus souvent spontanément sur plusieurs mois. Un maquillage couvrant [18] peut alors être proposé et dans certains cas très particuliers un traitement par laser est possible après quelques mois [19,30].

Hypertrichose, trichomégalie et anomalies des cheveux

De façon ponctuelle, ont été décrites une trichomégalie des cils (18,49) (Fig. 1) et des sourcils, une modification des cheveux (croissance ralentie, aspect fin et cassant, alopecie modérée androgénique), une diminution de la fréquence du rasage et une hypertrichose à

duvet du visage [18,19,22,23,29]. Il est recommandé de couper les cils et les sourcils en cas de gêne oculaire ou esthétique (18,49). L'hypertrichose peut être traitée par une épilation à la cire [18] ou par laser [29,30] si le retentissement esthétique et psychologique est important. Les crèmes dépilatoires irritantes doivent être évitées [30].

Lésions oculaires et des muqueuses

Des lésions de type xérophtalmie, blépharite, conjonctivite et exceptionnellement kératite, sont possibles [50,51]. Des lésions muqueuses non spécifiques à type de chéilite, de glossite, voire d'ulcérations buccales, nasales [23,29] ou génitales sont également observées. Les lésions oculaires peuvent être favorisées par la trichomégalie, notamment s'il existe un trichiasis [49,50]. Le traitement comprend la taille des cils, des larmes artificielles, des collyres antibiotiques ou corticoïdes après avis ophtalmologique [29]. L'utilisation d'un collyre d'EGF semble prometteuse dans le traitement des kératites [51]. Les traitements symptomatiques locaux des lésions muqueuses n'ont pas de spécificité : antiseptiques, lubrifiants [29].

Asthénie, crampe et hypomagnésémie

Des cas de diminution progressive de la concentration sérique en magnésium ont été observés. Une hypomagnésémie sévère révélée par une asthénie et/ou des crampes, peut être observée chez certains patients [52]. Une association à d'autres déséquilibres électrolytiques, principalement hypocalcémie ou hypokaliémie, a également été décrite. Une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être recherchées avant traitement par cetuximab et panitumumab, puis régulièrement au décours de celui-ci (toutes les 2 semaines sous panitumumab puis 8 semaines après l'arrêt). Une supplémentation intra-veineuse adaptée en électrolytes peut être nécessaire [53].

Troubles digestifs et respiratoires

Des troubles digestifs (nausées et diarrhée) et respiratoires (toux, dyspnée) sont parfois observés, mais l'imputabilité est souvent difficile à affirmer [14]. La diarrhée, rarement sévère, semble plus fréquente avec l'erlotinib (environ 50 %) qu'avec les anticorps (cetuximab et panitumumab). Outre la dyspnée, pouvant survenir dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion, de rares cas d'atteinte interstitielle pulmonaire ont été rapportés. Cependant, le lien de causalité avec les biothérapies n'a pas été démontré de façon évidente [14]. Le traitement symptomatique des troubles digestifs n'a pas de spécificité. Si les patients développent une dyspnée ou se plaignent de toux pendant le traitement, il est recommandé de rechercher des signes d'atteinte pulmonaire évolutive. Si l'on diagnostique une pneumopathie interstitielle, le traitement doit être interrompu et le patient traité de manière appropriée.

Prise en charge des effets secondaires du bevacizumab

Dans tous les cas, il faut être attentif aux contre-indications et précautions d'emploi du bevacizumab, en particulier en cas d'athérosclérose (Tableau 1). Il faut informer les patients des effets secondaires, le plus souvent sans gravité (hypertension artérielle (HTA), protéinurie asymptomatique, hémorragies minimes), mais aussi des très rares complications graves (< 5 %) : perforations digestives, hémorragies, retard de la cicatrisation, accidents vasculaires artériels, syndrome néphrotique, HTA compliquée. Avec l'apport récent de plusieurs mises au point, la gestion des effets secondaires des anti-angiogéniques a été améliorée [8,54-58] mais reste non standardisée. Des recommandations d'un groupe d'experts français concernant la prise en charge pratique des effets vasculaires et rénaux sont en cours de publication.

Hypertension artérielle

L'HTA est un effet de classe des médicaments anti-angiogéniques également observé avec le sunitinib et le sorafénib [59,60]. L'augmentation de la pression artérielle (PA) est progressive avec apparition quasi constante d'une HTA à long terme. Les différents mécanismes possibles

sont la diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) [61], une raréfaction microvasculaire et une augmentation des résistances périphériques [58-60,62]. Ces mécanismes expliquent que l'HTA disparaît le plus souvent à l'arrêt du traitement. L'incidence de l'HTA est dose-dépendante ; elle est ainsi plus basse pour les faibles doses de 5 mg/kg recommandées pour les CCRM par rapport aux fortes doses préconisées pour les cancers du sein et des bronches (17 % *versus* 25 %) [9,10,63].

Il existe un double risque de sous-estimation et de surestimation du diagnostic d'HTA. La classification NCI-CTCAE [32] utilisée en cancérologie (Tableau 3) utilise un seuil de PA plus haut que celui de 140/90 mmHg recommandé par les sociétés européennes de cardiologie [64]. Ainsi, une HTA de grade 2 considérée comme modérée est déjà un événement jugé comme potentiellement grave pour les cardiologues. Inversement, les conditions de mesure de la PA risquent de surestimer le niveau tensionnel : ainsi des chiffres de PA élevés mesurés en consultation après l'annonce du cancer ou avant la chimiothérapie en hôpital de jour, doivent toujours être contrôlés en ambulatoire [55,59].

La recherche de signes cliniques évocateurs d'HTA (acouphènes et céphalée) et la mesure de la PA « au repos » doivent être systématiques avant chaque nouvelle administration de bevacizumab [54,55]. La mesure de la PA doit au mieux être réalisée en ambulatoire par le médecin traitant et/ou par auto-mesures à domicile par un appareil validé par l'AFSSAPS. Le schéma suivant est conseillé mais rarement appliqué [64] : 3 prises de la PA le matin au réveil à 5 minutes d'intervalle, 3 prises de la PA le soir au coucher à cinq minutes d'intervalle, 3 jours de suite par semaine au moins durant le premier mois de traitement, avec une surveillance plus espacée ensuite.

Le bevacizumab n'étant actuellement indiqué qu'en situation palliative, les objectifs du diagnostic et du traitement de l'HTA seront d'éviter, d'une part, un arrêt inapproprié du bevacizumab, et d'autre part, une complication grave de l'HTA : encéphalopathie,

insuffisance ventriculaire gauche, dissection aortique, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, leucoencéphalopathie postérieure.

La prise en charge thérapeutique n'est pas encore consensuelle du fait de l'absence d'essais randomisés (Tableau 3). Il est recommandé d'initier une monothérapie si l'HTA dure plus de 24 h et/ou si elle est symptomatique (grade 2). En l'absence de contrôle de l'HTA par une monothérapie ou en cas de décompensation chez un malade préalablement traité (grade 3), le traitement par bévacizumab doit être interrompu transitoirement, puis repris après intensification du traitement antihypertenseur (bithérapie) et normalisation tensionnelle. Une HTA de grade 4 nécessite un arrêt définitif du traitement [55].

En l'absence de protéinurie, les anti-hypertenseurs classiques peuvent être utilisés : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2), inhibiteurs calciques, bêta-bloquants et diurétiques. Les traitements actifs sur la vasomotricité artérielle pourraient cependant être plus efficaces (IEC, ARA2 et inhibiteurs calciques) que les diurétiques ou les bêta-bloquants [55,65,66]. Dans les rares cas d'HTA résistante aux traitements standards, les dérivés nitrés semblent être un recours intéressant, cependant, compte tenu de leur mécanisme d'action *via* le NO, ils pourraient théoriquement diminuer l'efficacité antitumorale des antiangiogéniques [67]. Les comorbidités associées seront à prendre en compte dans le choix thérapeutique (Tableau 4). Des exemples d'ordonnances sont disponibles dans le thésaurus national de cancérologie digestive [37].

Protéinurie et toxicité rénale

La protéinurie est un effet indésirable classique consécutif à l'inhibition de l'action du VEGF sur les capillaires glomérulaires [59,63]. Les syndromes néphrotiques sont cependant exceptionnels [63,68]. Des cas de microangiopathies thrombotiques (syndrome urémique et hémolytique) [69] ont également été rapportés.

La protéinurie peut apparaître avec un délai variable. Elle est fréquemment associée à une HTA dans le cadre du *Bevacizumab Toxicity Syndrome*, et est habituellement réversible [70]. La protéinurie doit être recherchée à la bandelette urinaire (BU) avant chaque nouvelle administration de bevacizumab. Une protéinurie à ++ ou +++ est une indication à la mesure de la protéinurie des 24 h et de la créatininémie durant l'intercure (Fig. 3). La poursuite du traitement n'est possible à la cure suivante qu'en cas de protéinurie ≤ 2 g/24 h (et sous réserve d'un nouveau dosage avant chaque nouvelle administration, tant que la protéinurie reste > 1 g/24 h) [54]. Un avis néphrologique doit être demandé et le traitement interrompu transitoirement en cas de protéinurie > 2 g /24 h jusqu'à un retour à une valeur inférieure à 1 g/24 h. Un groupe d'experts a proposé que le bevacizumab puisse être prescrit jusqu'au seuil de protéinurie < 3 g /24 h, sous réserve d'un avis néphrologique (données non publiées). Dès le seuil de protéinurie > 1 g/24 h, l'utilisation d'un antihypertenseur de la classe des IEC ou des ARA2 est conseillée, compte tenu de leur effet anti-protéinurique [59,66,70]. La BU donne également des informations permettant de suspecter d'autres complications telles qu'une infection urinaire (leucocyturie et souvent nitrites) et une hématurie, souvent indicatrice de lésions glomérulaires lorsque celle-ci est associée à une protéinurie [59].

Perforations gastro-intestinales

Le risque de cette complication tant redoutée est d'environ 2 %. Celui-ci justifie un examen clinique chez tout patient se plaignant de douleurs abdominales [55,71,72]. La perforation est habituellement précoce, au cours des 3 premiers mois de traitement [73]. Elle survient le plus souvent sur une muqueuse inflammatoire : diverticulite, colite, ulcère gastro-intestinal, tumeur en place, carcinose péritonéale [73,74]. Le mécanisme pourrait être ischémique, notamment en cas d'antécédent de radiothérapie abdomino-pelvienne [58,75]. Leur prise en charge doit être si possible conservatrice, avec aspiration naso-gastrique sans chirurgie [71,72]. Le risque de perforation est certes plus élevé chez les patients non opérés de leur tumeur primitive, mais

il reste inférieur à 5 % [73,74]. La présence d'une tumeur colorectale en place n'est donc pas une contre-indication à l'utilisation du bevacizumab [74].

Hémorragies

Diverses manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses sans gravité peuvent survenir, à type d'épistaxis, de gingivorragies ou de saignements vaginaux [9,10,54,55]. Ce risque n'apparaît pas augmenté par la prise concomitante d'aspirine ou d'anticoagulants oraux [76,77], ni par la tumeur primitive colique en place [74]. Cependant, la prise d'anticoagulants nécessite une surveillance rigoureuse du bilan de coagulation. Les hémorragies tumorales graves sont rares (5 %) mais potentiellement responsables de décès, notamment en cas d'hémoptysie massive ou d'hémorragies intra-cérébrales. C'est pourquoi, la présence de métastases cérébrales « non traitées » est une contre-indication absolue au bevacizumab [54,55].

Complications de la cicatrisation des plaies

Le VEGF jouant un rôle majeur dans le processus de cicatrisation [58,78], il convient de respecter un délai de 28 jours entre une chirurgie majeure et le début du traitement par bevacizumab et d'interrompre, à l'inverse, le traitement pendant une durée de 6 semaines (deux demi-vies de 21 jours) avant une chirurgie programmée [79,80]. La faisabilité d'une chirurgie post-bevacizumab des métastases hépatiques a été démontrée dans plusieurs séries rétrospectives [80-82]. Un délai de 5 semaines entre la dernière perfusion de bevacizumab et la chirurgie est vraisemblablement suffisant, sans augmentation de la morbidité opératoire ni d'impact sur la régénération hépatique [82]. En pratique, la dernière cure de chimiothérapie sera réalisée sans bevacizumab. En revanche, si une chimioembolisation portale est indiquée, il est recommandé de ne pas utiliser le bevacizumab qui peut réduire l'hypertrophie des segments de foie non embolisés [83]. A contrario, les résultats d'une étude rétrospective ont suggéré un effet protecteur du bevacizumab sur le risque de survenue d'une atteinte

sinusoïdale hépatique chimio-induite par l'oxaliplatine [84]. Les conséquences cliniques de ces résultats histologiques restent cependant à démontrer.

Une intervention mineure telle que l'implantation d'un accès veineux, ne semble pas augmenter la morbidité, et ne saurait retarder le début du traitement [85]. En revanche, il semble prudent de suspendre le bevacizumab en cas d'extraction dentaire ou de coloscopie avec polypectomie [37].

Le bevacizumab pourrait favoriser l'apparition retardée de fistules spontanées à distance de la chirurgie [86]. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie (abcès, fistule, hémorragie) survenant pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale.

Lorsqu'une intervention est envisagée en urgence, le rapport bénéfice/risque sera évalué et le chirurgien devra être informé des risques accrus de complications post-opératoires (environ 13 % *versus* 3 %) [79].

Accidents thrombo-emboliques artériels et veineux

Les thromboses artérielles (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire) sont plus fréquentes qu'en cas de chimiothérapie seule (environ 4 %) [9]. Ce risque est majoré en cas d'antécédents thrombo-emboliques artériels et chez les patients de plus de 65 ans et/ou hypertendus [87]. Les faibles doses d'aspirine ne sont pas contre-indiquées et pourraient même être bénéfiques chez les patients à risque [76,88]. La survenue d'un accident artériel impose l'arrêt définitif du bevacizumab.

En revanche, le risque de thrombose veineuse ne semble pas être augmenté par le bevacizumab [9]. En cas de survenue d'une thrombose veineuse, le bevacizumab sera suspendu 2 à 3 semaines, puis repris après anti-coagulation efficace et stable [54, 77].

Réactions à la perfusion

Les exceptionnelles réactions précoces à la perfusion du bevacizumab justifient une prémédication intra-veineuse par anti-histaminique H1 et un débit de perfusion faible à la première administration (90 minutes puis, sauf intolérance, 60 minutes et 30 minutes ultérieurement). Il est cependant maintenant démontré sur une large série de patients que l'administration initiale en 30 minutes, puis ultérieure en 10 minutes ne présente aucun risque [89].

Autres effets secondaires rares

D'autres effets secondaires rares ou non attendus ont été rapportés [8] : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle pulmonaire, fistules digestives ou respiratoires, perforation de la cloison nasale, infarctus splénique, leucoencéphalopathie postérieure réversible et récemment accroissement de la douleur. L'une des surprises des résultats de tolérance d'un essai randomisé, évaluant le bevacizumab en situation adjuvante après résection de cancer colique, a été l'augmentation significative des douleurs de grade 3 chez les patients traités par bevacizumab [90]. Une leuco-encéphalite postérieure doit être suspectée en cas de céphalée, confusion et de troubles visuels voire de coma, cécité et crises convulsives [91]. L'IRM montre des zones hyper-intenses sous corticales postérieures. Elle est généralement régressive en quelques jours après l'arrêt du bévacizumab et le contrôle d'une éventuelle HTA associée. Des séquelles neurologiques sont cependant possibles.

Prise en charge des effets secondaires du sorafenib et du sunitinib

Les effets indésirables peu sévères fréquemment rapportés avec les deux molécules, sont les troubles digestifs, les lésions cutanées, les lésions buccales, l'asthénie, l'HTA, l'alopécie, l'enrouement, les hémorragies et l'hypophosphatémie asymptomatique [11,12]. Le syndrome main-pied et la diarrhée peuvent être sévères chez environ 10 % des patients [11,12]. Le risque hémorragique justifie de vérifier, avant le début du traitement par sorafenib, la présence

de varices oesophagiennes (VO) et en cas de VO de grade ≥ 2 , d'instaurer un traitement prophylactique [92]. Des anomalies cardiaques, une hypothyroïdie et des oedèmes sont plus souvent décrits avec le sunitinib [11]. Les rares toxicités hématologiques justifient une surveillance de la numération formule sanguine toutes les 4 à 6 semaines.

Conduite à tenir en cas de chirurgie

Les conséquences du sunitinib et du sorafenib sur le processus de cicatrisation sont méconnues. Suite aux résultats rassurants d'une étude rétrospective de patients opérés de GIST sous sunitinib, des auteurs proposent de poursuivre le sunitinib jusqu'à la veille d'une chirurgie, et de le reprendre dès la première consultation post-opératoire [93]. Pour le sorafenib, en l'absence de données, une interruption temporaire d'au moins 2 semaines est recommandée chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale majeure, avec reprise du traitement, après cicatrisation appropriée des plaies [92].

HTA et toxicité rénale

Une incidence de l'HTA d'environ 25 % a été rapportée dans une méta-analyse comportant une majorité de patients traités pour cancer du rein [94]. Une HTA est pratiquement constante en cas d'auto-mesure à domicile avec le sunitinib [95]. Elle semble plus faible ou sous-estimée dans les indications digestives : 12 % pour les GIST avec le sunitinib [11] et non rapportée pour les carcinomes hépatocellulaires avec le sorafenib [12]. La PA doit être surveillée de façon hebdomadaire, si possible par auto-mesures, pendant les 6 premières semaines de traitement puis à chaque consultation. Le traitement de cette HTA iatrogène n'est pas différent de celui des HTA induites par le bevacizumab. Cependant, les inhibiteurs calciques, notamment non dihydropyridiques (verapamil et diltiazem), sont déconseillés compte tenu d'un risque d'interaction par le biais de l'isoenzyme P3A4 du cytochrome P450. Des cas isolés de microangiopathies thrombotiques et de néphropathies intersticielles aiguës ont été décrits [59,69,96]. Le sunitinib ne doit jamais être associé au bevacizumab. La

recherche systématique de protéinurie par BU n'est recommandée qu'en cas d'HTA ou de point d'appel clinique orientant vers une toxicité rénale.

Toxicité cardiaque

Le sunitinib peut favoriser un allongement de l'espace QT [97] et surtout, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) dans 10 % des cas, avec 3 % de décompensations cardiaques graves souvent favorisées par la présence d'une HTA [98,99]. Une mesure de la PA, un ECG et une évaluation de la FEVG sont donc recommandés en pré-thérapeutique chez tous les patients, puis au moins tous les 2 cycles (12 semaines) en cas de co-morbidités cardio-vasculaires.

Toxicités digestive et muqueuse

Les troubles digestifs (diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements et anorexie), mais aussi des muqueuses (xérose buccale, mucite, dysgueusie, glossodynie, enrouement, dysphonie), sont plus fréquents avec les ITK anti-angiogéniques qu'avec le bevacizumab. Bien que le mécanisme de ces effets secondaires ne soit pas clairement connu, l'inhibition locale du VEGF au niveau de la muqueuse digestive suite à l'administration orale de ces ITK est une hypothèse plausible [55]. La prise en charge de ces effets secondaires doit être précoce et consiste en un traitement symptomatique classique par conseils diététiques, anti-diarrhéiques, anti-émétiques, bains de bouche à base de chlorhexidine aqueuse voire réhydratation dans les formes sévères.

Syndrome main-pied

Dans une méta-analyse, l'incidence globale du syndrome main-pied (SMP) était estimée à 34 %, dont 9 % de formes sévères [100]. Le SMP peut avoir des répercussions sur la qualité de vie et diminuer la compliance du patient [101]. Il se traduit typiquement par des lésions érythémateuses douloureuses hyperkératosiques, desquamatives et fissuraires, qui siègent sur les zones de pression : talons, têtes des métatarsiens, zones de frottement des chaussures

[18,101,102]. Certaines formes sont plus oedémateuses et inflammatoires, parfois bulleuses. Une consultation précoce vers J10 est importante car l'intensité maximale du SMP est observée dans la deuxième semaine du traitement.

La prise en charge thérapeutique du SMP hyperkératosique du sorafenib et du sunitinib sera donc différente de celle du SMP érythrodysesthésique chimio-induit par exemple par la capécitabine. Les traitements sont basés sur l'expérience personnelle de dermatologues ayant traité beaucoup de patients [18,101,102].

Le traitement est initialement préventif sur l'éventuelle hyperkératose plantaire pré-existante par décapage doux par un pédicure expérimenté suivi de l'application de crèmes émoullientes et kératolytiques. Il convient d'éviter les chaussures trop serrées ou avec talons trop hauts. Le port de chaussettes en coton et de semelles absorbantes (à base de gel ou de mousse) est conseillé.

Le traitement curatif repose sur les topiques kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique (20 à 30 % selon l'épaisseur de la kératose), plus ou moins associés le soir à un dermocorticoïde de classe IV, en couche épaisse, pendant 10 à 15 jours, lorsque les lésions sont inflammatoires. Le décapage de l'hyperkératose est plus facile pendant un bain de pieds. Les spécialités commerciales ne sont pas remboursées (par exemple : crème pieds Xerial[®] 30 ou 50 ; Eucerin[®] crème pieds 10 %). Les seuls produits kératolytiques remboursés sont les préparations magistrales :

- soit à base de vaseline : vaseline (codex) salicylée à 20 % ou 30 % 1 fois/jour (en occlusif le soir avec Tegaderm[®] ou film alimentaire)
- soit à base d'urée : urée 40 g, eau purifiée 40 g, excipient lipocrème 20 g

Il faut prendre soin de noter sur l'ordonnance la mention « prescription médicale à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible » :

En cas de SMP de grade 3, il est justifié de réduire la dose de sorafenib ou de sunitinib de 50 %, voire d'arrêter temporairement le traitement jusqu'à une amélioration au grade 1. Des compresses froides et la surélévation des membres pourraient avoir un effet antalgique dans ces formes sévères [55]. Les récurrences de SMP sont exceptionnelles après 6 semaines, ce qui permet une reprise du traitement à pleine dose.

Autres lésions cutanées et des phanères

Le sorafenib et le sunitinib induisent d'autres effets secondaires cutanés, certains communs aux deux thérapies (hémorragies sous-unguéales, en forme de ligne, asymptomatique), et d'autres spécifiques à l'un ou l'autre des deux agents [18,102] :

- **en rapport avec le sorafenib** : érythème précoce du visage de type dermatite séborrhéique (à traiter en cas de gêne par émoullient, kétoconazole topique ou dermocorticoïdes de classe 2 ou 3), dysesthésies du cuir chevelu, modifications des cheveux (plus frisés, alopecie incomplète), lésions kystiques, papules kératosiques folliculaires et kératoacanthomes [103] qui posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel avec des carcinomes spinocellulaires (exérèse chirurgicale recommandée).
- **en rapport avec le sunitinib** : dépigmentation ou coloration jaunâtre de la peau, œdème péri-orbitaire, dépigmentation des cheveux avec succession de bandes pigmentées et dépigmentées, alopecie incomplète.

Asthénie et hypothyroïdie

Bien que l'asthénie soit une plainte habituelle chez les patients atteints de cancer, elle est plus intense et plus fréquente avec l'administration des ITK anti-angiogéniques. Le sunitinib [104,105], et plus rarement le sorafenib [106], peuvent induire une hypothyroïdie. Un dosage de l'hémoglobine, mais aussi de la TSH, sera donc systématique en cas d'asthénie. Une modification de la voix ou un enrouement est un autre point d'appel clinique devant faire

suspecter une hypothyroïdie. Les patients présentant une hypothyroïdie devront être traités conformément à la pratique médicale standard.

Autres effets secondaires rares

D'autres effets secondaires rares ou non attendus ont été rapportés : hémorragie notamment intra-tumorale, perforation digestive, pancréatite, hépatite, neutropénie fébrile, leucoencéphalopathie postérieure réversible [96].

Prise en charge des effets secondaires de l'imatinib

Les événements indésirables en rapport avec l'imatinib sont fréquents, très variés, mais le plus souvent non sévères et transitoires, à type par ordre de fréquence, d'œdème, d'asthénie, de troubles digestifs, d'arthralgies, de myalgies, de crampes, d'éruptions cutanées [6]. Ils peuvent cependant retentir sur la qualité de vie des patients, et provoquer une moindre observance du traitement [107]. Ils justifient donc une grande attention afin d'être si possible prévenus, rapidement reconnus et corrigés. Les hémorragies tumorales sont possibles. C'est pourquoi, en cas de tumeur volumineuse très nécrotique, une résection chirurgicale doit être discutée compte tenu du risque de rupture tumorale avec hémopéritoine [108]. Les toxicités extra-hématologiques semblent plus fréquentes chez les femmes et les patients âgés [109,110]. Des toxicités hépatiques et hématologiques rares justifient une surveillance biologique régulière.

Oedèmes

Un oedème périorbitaire modéré est très fréquent. Cette localisation préférentielle peut être expliquée par une distension plus importante du tégument dans ces zones [18,110]. Une surveillance régulière du poids est recommandée car des rétentions hydriques plus sévères ont été décrites, tels qu'oedème des membres, épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire voire anasarque. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen

clinique avec recherche d'une éventuelle insuffisance cardiaque gauche associée. Les oedèmes superficiels peuvent être contrôlés par des diurétiques de type furosémide.

Troubles digestifs

Les nausées plus ou moins vomissements sont souvent transitoires en début de traitement. Il faut conseiller la prise de l'imatinib au milieu du repas le plus important de la journée [111]. La dose quotidienne totale peut être divisée par 2 et prise lors de 2 repas différents, en particulier chez les patients recevant des doses de 800 mg/j [111]. Si les symptômes persistent malgré ces recommandations, un traitement antiémétique (métoclopramide, dompéridone) peut s'avérer nécessaire. La diarrhée peut être traitée par des mesures diététiques et des antidiarrhéiques type loperamide.

Douleurs osseuses, arthralgies, myalgies et crampes musculaires

Les douleurs osseuses, les arthralgies et les myalgies apparaissent généralement le premier mois de traitement et ont tendance à diminuer après quelques mois. Elles peuvent être contrôlées par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Un antalgique opiacé faible de type tramadol est une alternative en cas de contre-indication aux AINS. Le paracétamol n'est pas contre-indiqué à faible dose, mais il doit être utilisé avec précaution compte tenu du risque d'interaction médicamenteuse avec hépatotoxicité. Les crampes musculaires peuvent évoluer sur un mode chronique dans le temps à type de contractions tétaniques. Elles sont parfois soulagées par des traitements symptomatiques empiriques (quinine ou supplémentation en magnésium)

Une hypophosphatémie avec anomalies du métabolisme osseux est fréquente mais sans conséquence symptomatique à moyen terme [112]. L'apport oral de phosphate est mal toléré et peu efficace. Un dosage systématique n'est donc pas indiqué, d'autant que l'hypophosphorémie est réversible à l'arrêt de l'imatinib [112]. En revanche, une hypocalcémie doit être recherchée en cas de crampes invalidantes [113].

Lésions cutanées : éruptions, xérose et hypopigmentation

La xérose cutanée et les éruptions maculo-papuleuses sont généralement prurigineuses et apparaissent le plus souvent au niveau des avant-bras et du tronc, avec respect de la face. Les formes modérées peuvent être traitées par des crèmes émollientes, des antihistaminiques H1 plus ou moins des dermocorticoïdes [114]. Dans les rares cas de réactions sévères, l'arrêt immédiat du traitement et l'instauration d'une corticothérapie orale à 1 mg/kg/jour est nécessaire. Une réintroduction à faible dose (100 mg/jour) puis progressivement croissante (augmentation de 100 mg par semaine) peut être discutée en l'absence d'autre alternative, et sous couvert de corticoïdes [111]. Les exceptionnels syndromes de Stevens-Johnson ou de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées nécessitent en revanche l'arrêt définitif du traitement [110].

Des éruptions urticariennes ont été observées chez des patients ayant un taux élevé de polynucléaires basophiles ; elles peuvent être évitées par une prémédication par un antihistaminique H1 [111]. Des éruptions lichenoïdes avec atteinte muqueuse et/ou cutanée peuvent survenir et ne contre-indiquent pas formellement la poursuite de l'imatinib sous couvert du traitement du lichen (rétinoïdes et dermocorticoïdes) [115].

Des dépigmentations de la peau ont également été décrites, essentiellement chez des patients ayant un phototype foncé [116]. Elles surviennent dans un délai compris entre 1 et 6 mois après l'institution du traitement et régressent habituellement à l'arrêt ou lors de la diminution de la posologie de l'imatinib [117].

Toxicité hépatique

Les cas exceptionnels d'hépatites [118,119], parfois fulminantes [120], justifient la surveillance régulière de la fonction hépatique avant traitement, puis toutes les semaines pendant 1 mois, puis au moins tous les mois [111]. L'imatinib sera arrêté puis repris à dose

réduite en cas d'anomalie importante. L'efficacité de la corticothérapie a été rapportée dans des cas d'hépatites sévères [119].

Toxicité hématologique

Les rares toxicités hématologiques justifient une surveillance hebdomadaire, mensuelle puis trimestrielle. Les anémies responsables d'asthénie sont fréquentes à long terme [6]. L'érythropoïétine est efficace dans cette anémie induite par l'imatinib [121]. En l'absence d'AMM dans cette indication, on peut recommander l'utilisation de l'érythropoïétine chez les patients ayant une anémie symptomatique avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL.

Les neutropénies et/ou thrombopénies sévères sont plus rares ; elles surviennent essentiellement dans les premières semaines de traitement [6]. Les facteurs de croissance leucocytaires (G-CSF) permettent une restitution efficace des polynucléaires sous imatinib [122]. En l'absence d'indication validée, on peut recommander de façon pragmatique de discuter un traitement par G-CSF pour des neutropénies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$, et s'il n'y a pas d'autre alternative à l'imatinib.

Autres effets secondaires rares

D'autres effets secondaires rares ou non attendus ont été rapportés : conjonctivite, céphalées, vertiges, acouphènes, dysgueusies, paresthésies, trouble du sommeil, insuffisance cardiaque congestive, hémorragies et rhabdomyolyses.

Prise en charge des effets secondaires de l'everolimus (RAD001)

L'everolimus n'a pas encore d'AMM, mais les résultats obtenus dans les essais cliniques sont très prometteurs, notamment pour les tumeurs endocrines différenciées avancées [7]. Les effets secondaires les plus fréquemment observés dans ces essais cliniques sont les mucites, l'asthénie, la diarrhée, les céphalées, les rashes cutanés et les infections. Des anomalies biologiques sont possibles à type de neutropénie, thrombopénie, hyperglycémie et

dyslipidémie [7]. Le traitement de ces effets secondaires n'a pas de spécificité, mais certaines interactions médicamenteuses sont à connaître.

Les aphtes buccaux sont plus fréquents que les inflammations généralisées type mucite. Leur traitement fait appel aux bains de bouche, à base de chlorhexidine aqueuse et de bicarbonate, et de topiques anesthésiants (lidocaïne gel) selon la sévérité des lésions. En cas d'infection fongique, les antifongiques locaux sont préférables aux antifongiques imidazolés systémiques, car ceux-ci sont des inhibiteurs puissants du métabolisme de l'everolimus. L'interaction entre everolimus et anticholestérolémiants (sauf pravastatine) augmente le risque de rare mais sévère toxicité musculaire telle que la rhabdomyolyse. Tout signe clinique musculaire important implique le dosage des enzymes CPK.

Il a été décrit quelques cas de pneumopathies non infectieuses, le plus souvent non sévères, et régressives à l'arrêt du traitement. Tout symptôme respiratoire doit donc faire réaliser une radiographie thoracique.

Conclusions et perspectives

Malgré les progrès faits dans la connaissance des nouveaux effets secondaires induits par les biothérapies ciblées, leur prise en charge diagnostique et symptomatique reste encore à améliorer afin de limiter, lorsque cela est possible, les réductions de posologies ou les interruptions thérapeutiques, et surtout l'impact sur la qualité de vie. L'utilisation des outils de liaison entre médecins et patients est encore insuffisante. La collaboration inter-disciplinaire entre le médecin prescripteur et ses confrères médecins généralistes et spécialistes, notamment dermatologues, cardiologues et néphrologues, doit être confortée et plus étroite. Le ratio bénéfice/risque des biothérapies ciblées est très favorable dans leurs indications palliatives actuelles [54] ; quid de ce rapport bénéfice/risque dans les futures indications adjuvantes ? Il ne faut pas oublier que le recul depuis la mise sur le marché des biothérapies,

est de moins de 10 ans, ce qui justifie de continuer à déclarer tous les effets indésirables inattendus.

Il est par ailleurs urgent de rechercher et de valider des marqueurs prédictifs d'activité, qu'ils soient biologiques mais aussi cliniques. En effet, la résistance thérapeutique expose les patients à des thérapies inutiles voire délétères avec une morbidité accrue et un surcoût financier [2]. La corrélation entre l'efficacité des anti-EGFR et leur toxicité cutanée a déjà été décrite [3-5,25,123]. Elle sera cependant à confirmer chez les patients porteurs d'une tumeur KRAS non mutée [123]. L'hypomagnésémie [124] d'une part, et la survenue précoce d'une HTA [125,126] et d'une protéinurie [127] d'autre part, pourraient être d'autres facteurs prédictifs simples d'activité respectivement des anti-EGFR et des anti-angiogéniques. Ainsi, certains effets secondaires seraient considérés comme nécessaires avec, en leur absence, soit un arrêt précoce (exemple de l'erlotinib [5]), soit une stratégie d'intensification de la dose jusqu'à survenue du marqueur clinique (exemple du cetuximab [123]).

Remerciements : à Géraldine Perceau (Dermatologie) et Jean-Pierre Chabert (Cardiologie) pour leur participation à la rédaction du thésaurus du Réseau Champardennais d'Oncologie Digestive (RESCOD), à Jean-Michel Halimi, Michel Azizi, Gilbert Deray, Gaetan des Guetz, Thierry Lecomte, Jean-Jacques Mourad, Dominique Nochy, Stéphane Oudard, Philippe Rieu, Dil Sahali du groupe d'experts de Recommandations de Pratique clinique sur les effets vasculaires et rénaux des anti-angiogéniques, et à Thuy Nguyen Bouché pour la relecture du manuscrit.

Conflits d'intérêt :

O.B. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Pfizer, Roche et Novartis.
Conférences : invitation en tant qu'intervenant pour Amgen, Bayer, Merck-Sereno, Pfizer, Roche et Novartis.

Z.R. Conférences : invitation en tant qu'intervenant pour Sanofi-Aventis

Références

- [1] Buecher B, Blottiere HM. Nouvelles approches pharmacologiques de traitement des cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:167-80.
- [2] Bouché O. Les biothérapies ciblées en cancérologie digestive : une nouvelle ère dans la stratégie thérapeutique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:495-500.
- [3] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- [4] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
- [5] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
- [6] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
- [7] Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Jacobs C, Mares JE, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET) (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4503a
- [8] Lièvre A, Landi B, Mitry E, Taïeb J. Les antiangiogéniques en cancérologie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:504-20.

- [9] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42.
- [10] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- [11] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38.
- [12] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, et al. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):LBA1a.
- [13] Dodd MJ, Mood DW. Chemotherapy: helping patients to know the drugs they are receiving and their possible side effects. *Cancer Nurs* 1981;4:311-8.
- [14] Sandler AB. Nondermatologic adverse events associated with anti-EGFR therapy. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(Suppl 2):35-40.
- [15] Busam KJ, Capodici P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
- [16] Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:852-4.

- [17] Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol* 2004;151:238-41.
- [18] Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
- [19] Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
- [20] Rhee J, Oishi K, Garey J, Kim E. Management of rash and other toxicities in patients treated with epidermal growth factor receptor-targeted agents. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5 (Suppl 2):S101-6.
- [21] Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43(5):845-51.
- [22] Roé E, García Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:429-37.
- [23] Guillot B, Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:1017-20.
- [24] Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors. *Ann Dermatol Venereol* 2008;Spec No 1:16-24.
- [25] Bianchini D, Jayanth A, Chua YJ, Cunningham D. Epidermal growth factor receptor inhibitor-related skin toxicity: mechanisms, treatment, and its potential role as a predictive marker. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:33-43.

- [26] Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345-56.
- [27] Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-21.
- [28] 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;12:283-90.
- [29] Segart S, Van Cutsem E. Clinical management of EGFRi dermatologic toxicities: the European perspective. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(Suppl 5):22-6.
- [30] Lacouture ME, Cotliar J, Mitchell EP. Clinical management of EGFRi dermatologic toxicities: US perspective. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(Suppl 5):17-21.
- [31] Yamazaki N, Muro K. Clinical management of EGFRi dermatologic toxicities: the Japanese perspective. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(Suppl 5):27-8.
- [32] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0. Available at: http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html. Accessed 21 July 2008.
- [33] Siena S, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aranda Aguilar E, et al. Infusion-related reactions (IRR) associated with cetuximab plus irinotecan treatment in patients with irinotecan-resistant metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from the MABEL study (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4137a.

- [34] Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
- [35] Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:529-31.
- [36] Wagner LI, Lacouture ME. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist's perspective. Impact on health-related quality of life and implications for clinical management of psychological sequelae. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(Suppl 5):34-6.
- [37] Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C. Guidelines for clinical practice in management of metastatic colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:2S30-2S42. Thésaurus national de cancérologie digestive [en ligne] : <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp> therapy for cancer.
- [38] Purdom M, Ohinata A. Clinical management of EGFRi dermatologic toxicities: the nursing perspective. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(Suppl 5):29-30.
- [39] Karam A, Jezequel J, Fleuret C, Greco M, Metges J, Misery L. Intérêt de la corticothérapie locale dans le traitement des éruptions acnéiformes induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique (abstract). *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:S118-9.
- [40] Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:122-8.

- [41] Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
- [42] Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008; 113:847-53.
- [43] Perez-Soler R, Zou Y, Li T, Tornos C, Ling Y. Topical vitamin K3 (Vit K3, Menadione) prevents erlotinib and cetuximab-induced EGFR inhibition in the skin. (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18S):3036a.
- [44] Perez-Soler R, Zou Y, Li T, Ling Y R. Steroids and immunosuppressive agents potentiate the cytotoxicity of the EGFR inhibitor erlotinib (E) in human skin keratinocytes whereas Vit K3 exerts a protective effect: implications for the management of the skin rash (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):9124a.
- [45] Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:165-74.
- [46] Russi EG, Merlano MC, Comino A, Numico G. Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlterRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:638-9.
- [47] Boucher KW, Davidson K, Mirakhur B, Goldberg J, Heymann WR. Paronychia induced by cetuximab, an antiepidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:632-3.

- [48] Shu KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:191-2.
- [49] Bouché O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, Perceau G, Lagarde S. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol* 2005;16:1711-2.
- [50] Melichar B, Nemcová I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16:439-43.
- [51] Foerster CG, Cursiefen C, Kruse FE. Persisting corneal erosion under cetuximab (Erbix) treatment (epidermal growth factor receptor antibody). *Cornea* 2008;27:612-4.
- [52] Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1221-4.
- [53] Fakih M. Management of anti-EGFR-targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:74-6.
- [54] Miles D. Management of toxicity in patients receiving therapy with bevacizumab. *Eur J Cancer Suppl* 2008;6(suppl 6):29-39.
- [55] 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.
- [56] Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69(suppl 3):25-33.
- [57] Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 2007;33:26-34.
- [58] Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-95.

- [59] Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50:203-18.
- [60] Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004;7:193-201.
- [61] Vyzantiadis T, Karagiannis A, Douma S, Harsoulis P, Vyzantiadis A, Zamboulis C. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide serum levels in arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006;28:603-9.
- [62] Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008;19:927-34.
- [63] 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.
- [64] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- [65] Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother* 2006;40:2278-9.
- [66] Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res* 2007;27:3465-70.
- [67] Dirix LY, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol* 2007;18:1121-2.
- [68] George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007 Feb;49:e23-9.

- [69] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
- [70] Martel CL, Presant CA, Ebrahimi B, Upadhyaya G, Vakil M, Yeon C, et al. Bevacizumab-related toxicities: association of hypertension and proteinuria. *Commun Oncol* 2006;3:90-3.
- [71] Giantonio BJ. Gastrointestinal perforation and cancer therapy: managing risk to achieve benefit. *Onkologie* 2005;28:177-8.
- [72] 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.
- [73] Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S, Cohn A, Flynn P, et al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18S):3535a.
- [74] Kretzschmar A, Cunningham D, Berry S, DiBartolomeo M, Michael M, Rivera F, et al. Incidence of gastrointestinal perforations and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first-line metastatic CRC without primary tumour resection-preliminary results from first beat (abstract). Presented at 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 2006, San Francisco, CA.248a. Available at <http://www.asco.org>. Accessed 21 July 2008. *ASCO GI* 2006:248a.
- [75] Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1295-8.
- [76] Hambleton J, Skillings J, Kabbavar F, Bergsland E, Holmgren E, Holden SN, et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials

- (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract). *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl16S):3554a.
- [77] Flynn PJ, Sugrue MM, Feng S, Purdie DM, Grothey A, Sargent DJ, et al. Incidence of serious bleeding events (sBE) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving bevacizumab (BV) as part of a first-line regimen: Results from the BRiTE observational cohort study (OCS) (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl15S):4104a.
- [78] Bates DO, Jones RO. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2003;2:107–20.
- [79] Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173–80.
- [80] Cassidy J, Cunningham D, Berry SR, Rivera F, Clarke SJ, Kretzschmar A, et al. Surgery with curative intent in patients (pts) treated with first-line chemotherapy (CT) + bevacizumab (BEV) for metastatic colorectal cancer (mCRC): First BEAT and NO16966 (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl15S):4022a.
- [81] Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, et al. Complication rates following hepatic surgery in patients receiving neoadjuvant bevacizumab (BV) for colorectal cancer (CRC) liver metastases (abstract). Presented at 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, 19–21 January 2007, Orlando, FL.234a. Available at <http://www.asco.org> Accessed 21 July 2008.
- [82] Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-5.

- [83] Aussilhou B, Faivre S, Lepillé D, Le Tourneau C, Vilgrain V, Paradis V, et al. Preoperative bevacizumab may impair liver hypertrophy of the future remnant liver after a portal vein occlusion in patients undergoing major resections of colorectal liver metastasis. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15S):4081a.
- [84] Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761-7.
- [85] Berry S, Michael M, Kretzschmar A, Cunningham D, Di Bartolomeo M, Rivera F. Lack of effect of starting bevacizumab shortly after venous access device implantation on wound healing/bleeding complications: preliminary results from first BEAT (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18S):245a.
- [86] August DA, Serrano D, Poplin E. "Spontaneous," delayed colon and rectal anastomotic complications associated with bevacizumab therapy. *J Surg Oncol* 2008;97:180-5.
- [87] Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
- [88] Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S, Cohn A, Flynn P, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: Results from the BRiTE registry (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl18S):345a.
- [89] Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25:2691-5.
- [90] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Wolmark N. Initial safety report of NSABP C-08, a randomized phase III study of modified 5-fluorouracil (5-

FU)/leucovorin (LCV) and oxaliplatin (OX) (mFOLFOX6) with or without bevacizumab (bev) in the adjuvant treatment of patients with stage II/III colon cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15S):4006a.

- [91] Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006;354:980-2.
- [92] Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O; Groupe de travail carcinome hépatocellulaire Prodige-Afef. [Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations] *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:3-7.
- [93] Raut CP, Morgan A, Quigley MT, George S, Wagner AJ, Demetri GD, et al. Perioperative sunitinib dosing around extensive resections of imatinib-resistant metastatic gastrointestinal stromal tumors (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):10044a.
- [94] 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.
- [95] Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95-7.
- [96] Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol* 2007;18:1745-7.
- [97] Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362-71.
- [98] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-9.

- [99] Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500-8.
- [100] Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008;47:176-86.
- [101] 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 Jun 10 (sous presse).
- [102] Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:148-53.
- [103] Kong HH, Cowen EW, Azad NS, Dahut W, Gutierrez M, Turner ML. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:171-2.
- [104] Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660-4.
- [105] Wolter P, Dumez H, Schöffski P. Sunitinib and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2007;356:1580.
- [106] 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.
- [107] Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007;25:481-96.

- [108] Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1596-603.
- [109] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Simes J, Le Cesne A, Reichardt P, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer* 2006;42:2277-85.
- [110] Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:201-6.
- [111] Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-47.
- [112] Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 2006;354:2006-13.
- [113] Zekri JM, Robinson MH, Woll PJ. Relative hypocalcaemia and muscle cramps in patients receiving imatinib for gastrointestinal stromal tumour. *Sarcoma* 2006;2006:48948.
- [114] Scott LC, White JD, Reid R, Cowie F. Management of Skin Toxicity Related to the Use of Imatinib Mesylate (STI571, Glivec trade mark) for Advanced Stage Gastrointestinal Stromal Tumours. *Sarcoma* 2005;9:157-60.
- [115] Dalmau J, Peramiqel L, Puig L, Fernández-Figueras MT, Roé E, Alomar A. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol* 2006;154:1213-6.

- [116] Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003;98:2483-7.
- [117] Leong KW, Lee TC, Goh AS. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2004;100:2486-7
- [118] Pariente A, Etcharry F, Cales V, Laborde Y, Ferrari S, Biour M. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:785-7.
- [119] Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006;91(Suppl):ECR27.
- [120] Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007;13:6608-111.
- [121] Duffaud F, Lecesne A, Ray-Coquard I, Bompas E, Assi K, Berthaud P, et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib (abstract). *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl14S):9046a.
- [122] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Rios MB, Talpaz M, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;100:2592-7.
- [123] Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Vermorken JB, De Hertogh G, De Roock W, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data) (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl);4001a.
- [124] Vincenzi B, Santini D, Galluzzo S, Russo A, Fulfaro F, Silletta M, et al. Early magnesium reduction in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus

irinotecan as predictive factor of efficacy and outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14:4219-24.

[125] Friberg G, Kasza K, Vokes EE, Kindler HL. Early hypertension (HTN) as a potential pharmacodynamic (PD) marker for survival in pancreatic cancer (PC) patients (pts) treated with bevacizumab (B) and gemcitabine (G) (abstract). *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl6S):3020a.

[126] Rixe O, Billefont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol* 2007;18:1117.

[127] van Heeckeren WJ, Ortiz J, Cooney MM, Remick SC. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol* 2007;25:2993-5.

Tableau 1 Contre-indications, pré-requis et surveillance pour prescrire les biothérapies ciblées.

Contraindications, pre-requisites and monitoring to prescribe targeted biotherapies.

Contre-indications générales : hypersensibilité au produit, grossesse et allaitement

Précautions générales : peu de données disponibles chez l'insuffisant rénal ou hépatique sévère

cetuximab (Erbix[®]), panitumumab (Vectibix[®]), erlotinib (Tarceva[®])

Contre-indications : pneumopathie interstitielle, insuffisance hépatique (erlotinib)

Examen : cutané, des doigts et des orteils (manucurie et pédicurie si besoin), buccal (soins si besoin)

Conseils : limiter exposition solaire (écran solaire, chapeau), crèmes hydratantes, toilette avec savon surgras, maquillage couvrant, éviter parfum et gel alcoolique sur lésions, ne pas couper les ongles trop courts, éviter chaussures serrées et talons trop hauts

Précautions : matériel de réanimation à proximité, prémédication par corticoïdes et anti-H1 (pour cetuximab) ; interaction avec IPP et type UGT1A, glycoprotéine-P, cytochrome P-3A4, -1A2 (pour erlotinib) ; intolérance au galactose ou déficit en lactase (erlotinib)

Surveillance : cutanée, péri-unguéale, oculaire, muqueuse, respiratoire

Surveillance para-clinique : calcémie et magnésémie avant, puis toutes les 2 semaines, puis 8 semaines après l'arrêt ; biologie hépatique (erlotinib) ; radiographie thoracique si dyspnée

bevacizumab (Avastin[®])

Contre-indications : métastases non traitées du système nerveux central, infarctus ou accident vasculaire récent, HTA non contrôlée, intervention chirurgicale de moins de 28 jours, plaies non cicatrisées.

Examen : PA, cutané, buccal (soins dentaire et parodontal si besoin), cardio-vasculaire

Conseils : mesure de la PA à domicile (auto-mesures) ou par médecin généraliste

Précautions : prémédication par anti-H1 ; interruption de 5 semaines si chirurgie majeure

Surveillance : PA, bandelette urinaire (BU), saignements, douleurs abdominales

Surveillance para-clinique : si BU 2+ ou 3+ => protéinurie/24h et créatininémie

sorafenib (Nexavar®)

Examen : recherche de VO grade 2, cutané, buccal (soins dentaire et parodontal si besoin)

Conseils : carnet de liaison ; mesure de la PA à domicile (auto-mesures) ou par médecin généraliste ; pédicurie pour décapage hyperkératose ; chaussettes en coton ; semelles absorbantes ; éviter chaussures serrées ou talons trop hauts

Précautions : consultation à semaine 2 ; interruption de 2 semaines si chirurgie majeure

Surveillance : cutanée (mains et pieds), buccale, troubles digestifs, saignements; PA hebdomadaire pendant 6 semaines puis mensuelle

Surveillance para-clinique : NFS-plaquettes et créatininémie/4 à 6 semaines, BU si HTA

Interactions : anti-acides et type UGT1A et cytochrome P-3A4, -2C8/9 et -2B6

sunitinib (Sutent®) : idem à sorafenib (Nexavar®) sauf :

Contre-indications : insuffisance cardiaque symptomatique, allongement de l'intervalle QT

Examen : ECG, évaluation FEVG (écho cardiaque)

Précautions : pas d'interruption nécessaire avant chirurgie majeure ; anti-arythmiques associés

Surveillance para-clinique : TSH si asthénie ; ECG et écho cardiaque/8 semaines (2 cycles) si symptômes ou co-morbidité cardiaques

imatinib (Glivec®)

Examen : poids, cutané

Conseils : mesure du poids hebdomadaire puis mensuelle ; crèmes émoullientes

Surveillance : oedèmes, cutanée, troubles digestifs, douleurs ostéo-arthro-musculaires

Surveillance para-clinique : NFS-plaquettes et biologie hépatique hebdomadaires, mensuelles puis trimestrielles ; bilan phospho-calcique si douleurs ostéo-arthro-musculaires
+++

Interactions : paracétamol et type cytochrome P-3A4, -2D6 et -2C9

everolimus (Certican®)

Examen : buccal (soins dentaire et parodontal si besoin)

Conseils : bains de bouche

Surveillance : buccale, cutanée, troubles digestifs, troubles respiratoires, douleurs musculaires

Surveillance para-clinique : NFS-plaquettes, créatininémie, glycémie, cholestérolémie, triglycéridémie ; radiographie thoracique si dyspnée ; CPK si douleurs musculaires

Interactions : type cytochrome P-3A4, -2D6 et -2C9

Tableau 2 Grades des toxicités dermatologiques selon le NCI-CTCAE (version 3.0)
d'après [32].

NCI-CTCAE grades of dermatologic toxicities (version 3.0)

Éruption, desquamation

Grade 1	Éruption maculeuse ou papuleuse sans symptômes associés
Grade 2	Associée à un prurit ou d'autres signes. Lésions couvrant moins de 50 % du corps
Grade 3	Sévère, érythrodermie généralisée ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse, desquamation > 50 % de surface corporelle
Grade 4	Dermatite exfoliative, ulcérée ou bulleuse généralisée

Éruption acnéiforme

Grade 1	Pas de traitement nécessaire
Grade 2	Traitement nécessaire
Grade 3	Associée à douleur, préjudice esthétique, ulcération ou desquamation

Xérose

Grade 1	Asymptomatique
Grade 2	Symptomatique sans retentissement sur l'activité quotidienne
Grade 3	Avec retentissement sur l'activité quotidienne

Ongles

Grade 1	Décoloration, pitting, cannelures
Grade 2	Chute complète ou partielle de l'ongle, douleur du lit de l'ongle (paronychie)
Grade 3	Avec retentissement sur l'activité quotidienne

Syndrome main-pied

Grade 1	Modifications cutanées mineures ou dermatite (ex. érythème) sans douleur
---------	--

Grade 2	Modifications cutanées (ex : desquamation, bulles, lésions hémorragiques, oedème) ou douleurs sans gêne fonctionnelle associée
Grade 3	Lésions ulcérées ou associées à des douleurs et une gêne fonctionnelle

Tableau 3 Classification du grade de l'HTA selon le NCI-CTCAE (version 3.0) d'après [32] et conduite à tenir pour le traitement anti-angiogénique d'après [37]

NCI-CTCAE grades of HTA (version 3.0) and monitoring for anti-angiogenic therapy

Grades de l'HTA	Conduite à tenir
<p>Grade 1 : Asymptomatique, augmentation transitoire (< 24h) de plus de 20 mm Hg (diastolique) ou à plus de 150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale</p>	<p>=> poursuite de l'anti-angiogénique => pas de traitement => mesure de PA (auto-mesure ou généraliste)</p>
<p>Grade 2 : Augmentation récidivante, persistante (> 24 h) ou symptomatique de plus de 20 mm Hg (diastolique) ou à plus de 150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale.</p>	<p>=> poursuite de l'anti-angiogénique => traitement antihypertenseur (monothérapie) => mesure de PA (auto-mesure ou généraliste)</p>
<p>Grade 3 : Nécessité d'au moins deux antihypertenseurs ou d'une intensification du traitement en cours.</p>	<p>=> suspendre l'anti-angiogénique jusqu'à PA équilibrée (PAS/D < 150/100mmHg) => bithérapie puis si persiste avis cardiologique</p>
<p>Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital (par exemple crise hypertensive)</p>	<p>=> arrêt de l'anti-angiogénique => hospitalisation en cardiologie</p>

Tableau 4 Classes de médicaments anti-hypertenseurs à privilégier ou à éviter en fonction des pathologies associées. D'après thésaurus [37]

Class of antihypertensive treatments to prefer or to avoid according to associated pathologies

Pathologies associées	Classes à privilégier	Classes à éviter ou à utiliser avec prudence
HTA sous bevacizumab	IEC, A. calciques, ARA2	
HTA + sunitinib ou sorafenib	IEC, ARA2	A. calciques (vérapamil, diltiazem) β-bloquants =surveillance ECG (PR QT)
HTA + protéinurie	IEC, ARA2	
HTA résistante	Dérivés nitrés ?	
Hypercalcémie		Thiazidiques
Insuffisance coronaire	β -bloquants, A. calciques	Vasodilatateurs directs
Insuffisance cardiaque	IEC, Diurétiques	β -bloquants A. calciques (vérapamil, diltiazem)
Troubles conductifs	IEC, Diurétiques	A. calciques (vérapamil, diltiazem) β -bloquants
Cardiopathie obstructive	vérapamil, diltiazem	IEC, β-bloquants, Anti-HTA centraux, diurétiques
Artériopathie	IEC, A. calciques	β -bloquants
Insuffisance rénale	IEC faible dose,	Thiazidiques, Diurétiques épargneurs K

Diurétiques de l'anse

Diabète	IEC, A. calciques	β -bloquants
Asthme BPCO		β -bloquants
Dyslipidémie		β -bloquants, Diurétiques
Dépression		Anti-hypertenseurs centraux

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

A. calciques : antagonistes calciques

Iconographie

Figure 1 Chronologie des principaux effets secondaires dermatologiques des inhibiteurs

EGFR/Chronological appearance of most frequently dermatologic side-effects of
EGFR inhibitors.

Figure 2 Exemples de prise en charge selon la sévérité de l'éruption acnéiforme

Examples of management based on severity of acneiform eruption.

Figure 3 Conduite à tenir en cas de protéinurie à la bandelette urinaire 2+ ou 3+

Monitoring in case of dipstick 2+ or 3+ proteinuria

Figure 1 Chronologie des principaux effets secondaires dermatologiques des inhibiteurs EGFR.

Chronological appearance of most frequently dermatologic side-effects of EGFR inhibitors.

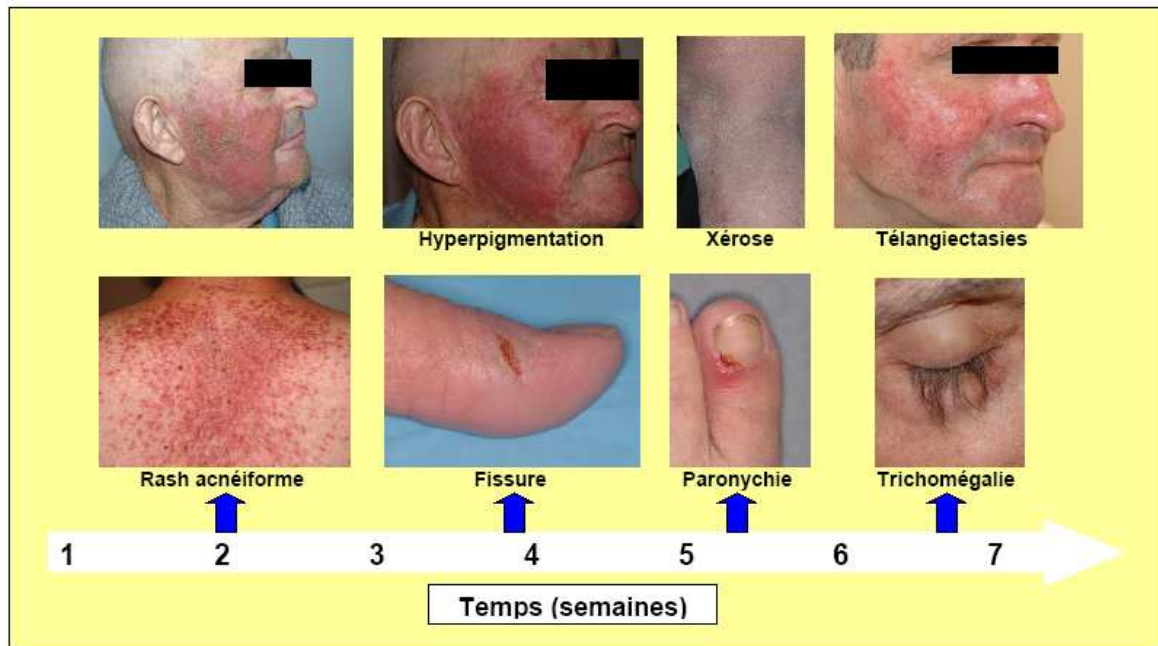


Figure 2 Exemples de prise en charge selon la sévérité de l'éruption acnéiforme

Examples of management based on severity of acneiform eruption.




Grade 1	Grade 2	Grade 3
<p>Eruption localisée et asymptomatique Sans impact sur vie quotidienne</p>	<p>Eruption modérée peu symptomatique Impact minime sur la vie quotidienne Pas de surinfection</p>	<p>Eruption sévère vésiculeuse Douleur et prurit Retentissement sur la vie quotidienne Possible surinfection</p>
		
<p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protection solaire • Eviter gels ou lotions • Emollients (exemples : Dexeryl[®], Cerat de Galien[®], Cold cream[®]) • Topique antibiotique (métronidazole crème) 	<p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Doxycycline 100 mg/j • Dermocorticoïde classe 3 	<p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt transitoire du traitement • Avis dermatologique • Anti-histaminique H1 • Prélèvements bactériologiques • Antibiotiques locaux et/ou oraux (oxacilline ou pristinamycine)

Figure 3 Conduite à tenir en cas de protéinurie à la bandelette urinaire 2+ ou 3+

Monitoring in case of dipstick 2+ or 3+ proteinuria

