

# Questions pratiques, réponses pratiques pour l'utilisation des anti-angiogéniques



Avec le soutien  
institutionnel de



# Edito - Remerciements

**Le Pr Bernard Levy, directeur scientifique de l'institut des vaisseaux et du sang remercie les experts ayant participé à la rédaction de ce guide**

- **Jean-Michel Halimi - Néphrologie et immuno clinique - CHU Tours**
- **Vincent Launay-Vacher - Néphrologie - La Pitié-Salpêtrière, Paris**
- **Pascal Artru - Gastro-Entero-Hépatologue - Hôpital Jean Mermoz, Lyon**
- **Caroline Robert - Dermatologie - Institut Gustave Roussy, Villejuif**
- **Florence Joly - Pathologie Gynécologique - Centre François Baclesse, Caen**
- **Nicolas Girard - Pneumologie générale - CHU Lyon**
- **Jean-Philippe Spano - Oncologie médicale - La Pitié-Salpêtrière, Paris**
- **Nicolas Magne - Cancérologie et radiothérapie - Université Jean-Monnet, Saint-Etienne**
- **Claire Falandry - Oncogériatrie - Centre Hospitalier Lyon-Sud**

# Sommaire

●	HTA et effets rénaux	4
●	Cancer du poumon et Antiangiogéniques	14
●	Toxicité endocrinienne	21
●	Risques thrombo-emboliques	24
●	Radiothérapie et Antiangiogéniques	28
●	Autres	30
●	Effets cutanéomuqueux	33

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### Rappels : objectifs tensionnels - mesure ambulatoire

En consultation, une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg fait suspecter une HTA.

Il est recommandé de mesurer la PA en ambulatoire (appareil d'automesure ou MAPA, par brassard) pour confirmer l'HTA, c'est la mesure qui doit être prise en compte, plutôt qu'une mesure de PA prise lors d'une hospitalisation ou d'une consultation, avant de débiter un traitement antihypertenseur, sauf en cas d'HTA sévère (PA  $\geq$  à 180/110 mmHg).

L'appareil d'automesure n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

L'hypotension orthostatique est définie par une baisse de la PAS  $> 20$  mmHg en position debout par rapport à la position couchée.

*Référence bibliographique : recommandations SFHTA Janvier 2013. [www.sfhta.org](http://www.sfhta.org)*

### Pression artérielle AVANT traitement par antiangiogénique : Conduite à tenir

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### ?? Question 1 :

Doit-on prendre en compte les différents types d'hypertension ?

### Réponse 1 :

Non. Il n'est pas important en pratique de différencier le type d'HTA (HTA systolique isolée ou HTA systolo-diastolique et plus rarement diastolique isolée) et/ou ses mécanismes supposés. Cela n'a pas de conséquence sur la prise en charge pratique.

### ?? Question 2 :

Existe-t-il des différences de PA en fonction des rythmes d'administration de l'antiangiogénique ?

### Réponse 2 :

Oui. Il faut probablement différencier les anti-VEGF donnés par cures au cours desquelles la PA s'élève pendant celles-ci puis diminue en intercure (la gestion des antihypertenseurs peut être plus compliquée), des médicaments qui élèvent la PA en continu (la gestion des antihypertenseurs est plus simple).

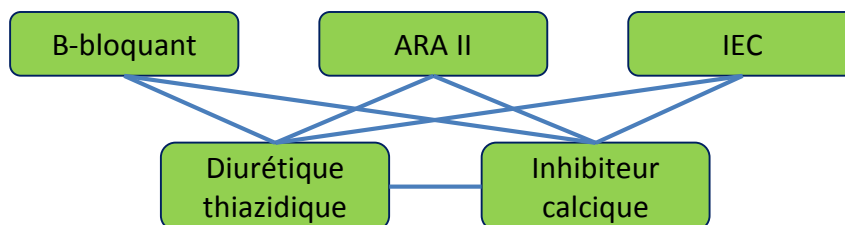
### ?? Question 3 :

Quelles classes thérapeutiques utiliser ?

### Réponse 3 :

Quelques précautions doivent être suivies (voir tableau). Des associations d'antihypertenseurs peuvent être indiquées, comme suit :

#### Associations thérapeutiques recommandées au cours de l'HTA



IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

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

B-bloquant : bêta-bloquants

#### Référence bibliographique :

Halimi JM., et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy.

Nephrol ther 2008 ; 4(7):602-15.

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### Réponse 3 (suite) :

Patient	Troubles digestifs <sup>1</sup>	Sans troubles digestifs et stable	Patient déjà traité par antiarythmique
Préférer	ICa type amlodipine (risque IM)	ICa IEC ou ARA2 (surveiller SCr et Ionogramme) βBloquants (sauf si risque allongement QT) αBloquants (risque d'hypotension orthostatique)	
Éviter	Diltiazem et Vérapamil (risque IM) Diurétiques (risque déshydratation) IEC et ARA2 (risque IRA, sauf si protéinurie associée)		βBloquants Diurétiques hypokaliémiants

ICa : Inhibiteurs calciques, IM : Interactions médicamenteuses, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine, ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2, IRA : Insuffisance rénale aiguë, Pu : Protéinurie, SCr : Créatininémie  
<sup>1</sup>Nausées, vomissements, diarrhées;

Référence bibliographique : Halimi JM., et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol ther* 2008 ; 4(7) : 602-15

### ?? Question 4 :

Une dégradation de la fonction rénale pouvant intervenir sous IEC ou ARA2, dans quelle mesure paraît-elle acceptable?

### Réponse 4 :

Une élévation de la créatininémie de 20-30% par rapport à la valeur avant l'introduction du traitement par IEC ou ARA2 est acceptable.

### ?? Question 5 :

Que faire en cas d'élévation de la créatininémie supérieure à 20-30% après l'introduction d'un traitement par IEC/ARA2 ?

### Réponse 5 :

Il convient de rechercher une hypovolémie (tachycardie positionnelle ? Hypotension orthostatique ?) et d'arrêter, au moins temporairement, l'IEC ou l'ARA2.

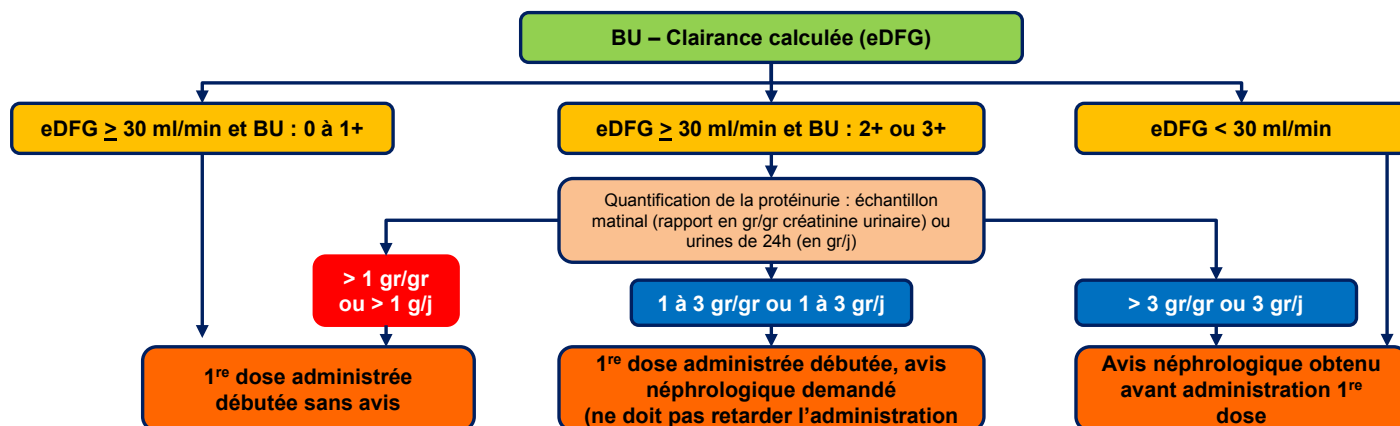
En l'absence d'hypovolémie et de protéinurie, cette aggravation peut aussi indiquer la présence d'une sténose serrée de l'artère rénale que l'on peut dépister par échodoppler.

Référence bibliographique : Haute Autorité de Santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC. Recommandations de bonne pratique. 2004. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### Protéinurie et Fonction rénale AVANT traitement par antiangiogénique : Conduite à tenir



#### ?? Question 6 :

HTA et protéinurie sont-elles des contre-indications à la mise en route d'un traitement par antiangiogénique ?

#### Réponse 6 :

Non, dans l'extrême majorité des cas, mais leur présence avant traitement peut nécessiter un suivi particulier.

Les seules contre-indications, temporaires, à l'initiation d'un traitement antiangiogénique sont : - une urgence hypertensive,  
- un syndrome néphrotique.

Elles nécessitent un avis spécialisé néphrologique.

#### ?? Question 7 :

Quelles sont les urgences hypertensives ?

#### Réponse 7 :

- PRES Syndrome (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)
- HTA maligne
- HTA et dissection aortique
- Encéphalopathie hypertensive
- HTA et OAP
- HTA sévère et SCA (Syndrome Coronarien Aigu)

**Référence bibliographique :** Halimi JM., et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol ther* 2008 ; 4(7) : 602-15

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

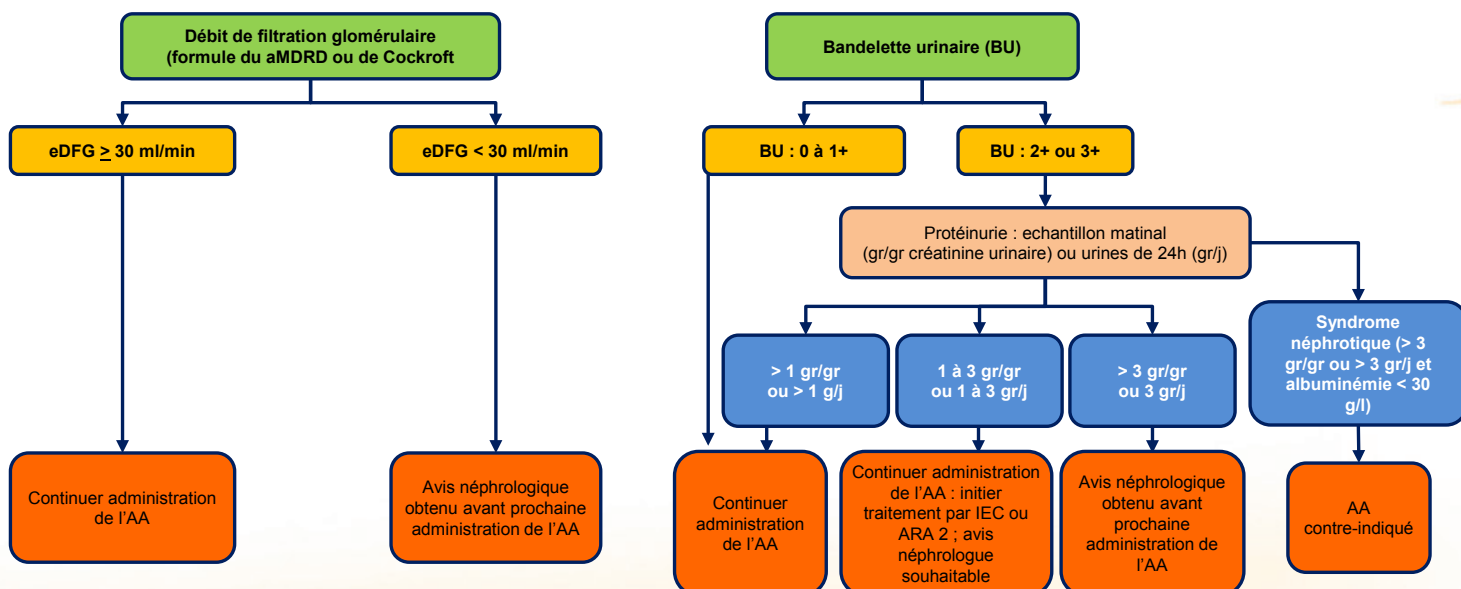
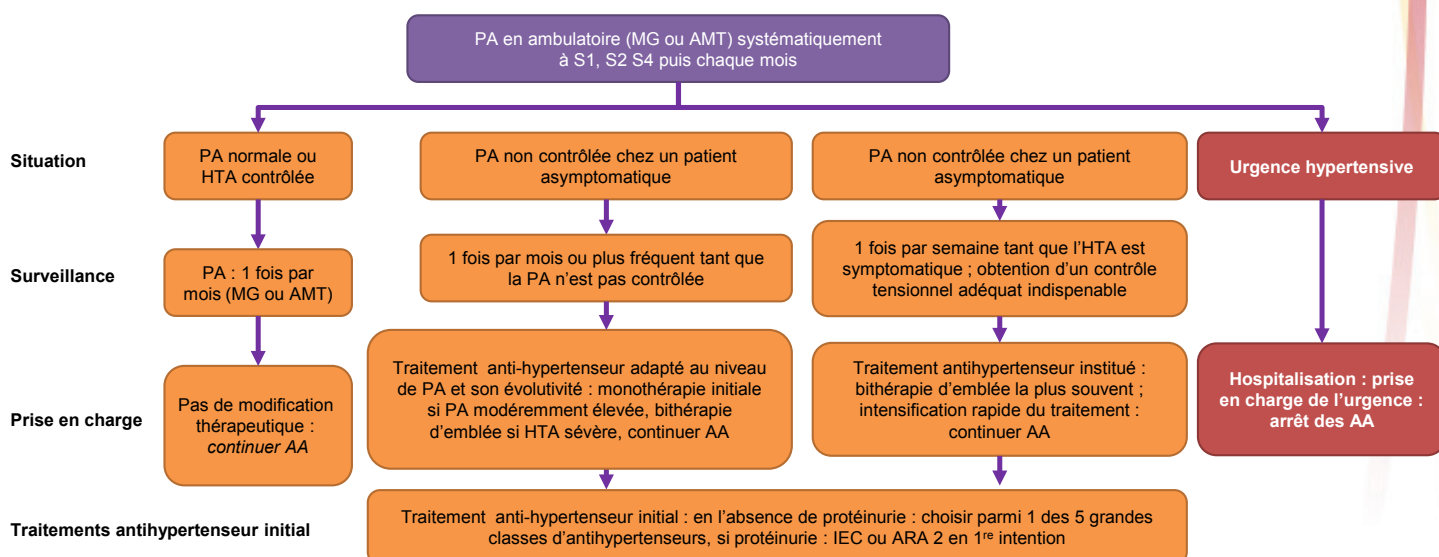
### Question 8 :

HTA et protéinurie apparaissant sous traitement nécessitent-elles l'arrêt définitif ou l'interruption du traitement ?

### Réponse 8 :

Non, excepté en cas d'apparition d'une urgence hypertensive ou d'un syndrome néphrotique (cf Q7 et Q8).

### Surveillance de la pression artérielle AU COURS d'un traitement par anti-angiogénique : Conduite à tenir





### ?? Question 9 :

A partir de quelle(s) valeur(s) l'HTA et la protéinurie survenant sous traitement doivent-elles être prises en considération / traitées ?

### Réponse 9 :

En cas d'HTA (PA > 140/90 mmHg, ou 150 chez le sujet âgé de plus de 80 ans), il faut initier ou intensifier le traitement antihypertenseur.

En cas de protéinurie supérieure à 1 gr/jour, il faut introduire de petites doses de bloqueurs du système rénine (IEC ou ARA2), puis augmenter progressivement les doses en fonction de l'efficacité et de la tolérance clinique et biologique.

### ?? Question 10 :

Chez un patient répondeur, que faire face à une dégradation de la fonction rénale et/ou une protéinurie massive (> 3g) ?

### Réponse 10 :

Il faut réévaluer la balance bénéfique/risque.

- Si la protéinurie est > 3g :
  - avis néphrologique avant de continuer
  - rechercher des signes éventuels de microangiopathie thrombotique (MAT) : anémie, thrombopénie, présence de schizocytes, haptoglobine effondrée, LDL élevées.
- Rechercher la cause de la dégradation de la fonction rénale ; les antiangiogéniques n'entraînant qu'exceptionnellement des toxicités rénales isolées.

### ?? Question 11 :

Quand avoir recours à un avis néphrologique ?

### Réponse 11 :

- **Avant traitement antiangiogénique** : quand protéinurie > 3 g et/ou DFG < 30 ml/min
- **Sous traitement antiangiogénique** : apparition d'une protéinurie > 3g et/ou dégradation de la fonction rénale

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### ?? Question 12 :

Comment et à quelle fréquence mesurer la protéinurie ?

#### Réponse 12 :

La recherche d'une protéinurie (ou la surveillance d'une protéinurie existante) doit être réalisée mensuellement chez les patients traités par antiangiogéniques, quel que soit le médicament antiangiogénique. Celle-ci peut-être effectuée :

- Soit par bandelette urinaire, qui nécessitera la réalisation d'une protéinurie sur échantillon en cas de résultat  $\geq 2+$  ;
- Soit par la réalisation d'une protéinurie sur échantillon.

Il n'est pas nécessaire de réaliser une protéinurie des 24 heures pour la surveillance.

### ?? Question 13 :

HTA et protéinurie sont-elles observées avec tous les traitements antiangiogéniques ?

#### Réponse 13 :

Oui, ce sont des effets de classe.

HTA et protéinurie peuvent être observées quel que soit le type de tumeur et quel que soit le médicament antiangiogénique.

### ?? Question 14 :

Les antiangiogéniques sont-ils néphrotoxiques (insuffisance rénales aiguës) ?

#### Réponse 14 :

Oui, potentiellement, mais cet effet, effet de classe, reste exceptionnel.

Cet événement peut être précoce ou tardif. Il n'y a pas d'effet dose seuil.

### ?? Question 15 :

Comment manier les antiangiogéniques chez les patients insuffisants rénaux ?

#### Réponse 15 :

La présence d'une insuffisance rénale n'est pas une contre-indication. Une surveillance mensuelle du DFG sera mise en place (créatininémie et calcul du DFG estimé avec la formule MDRD ou CKD-EPI). Si le DFG est stable, sur 3 mesures consécutives, la surveillance peut être trimestrielle.

En cas d'insuffisance rénale avec un eDFG  $< 60$  ml/min, une adaptation posologique peut être nécessaire (voir Tableau)

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

eDFG (MDRD, en ml/min)	Bévacizumab	Aflibercept	Sunitinib	Soréfanib	Axitinib
≥90	Posologie usuelle				
89-60	Posologie usuelle				
59-30	Posologie usuelle	Pas de données	Modifications PK Pas de données sur la posologie	Modifications de tolérance Pas de données sur la posologie	Pas de données
29-15	Posologie usuelle	Pas de données	Modifications PK Pas de données sur la posologie	Modifications de tolérance Pas de données sur la posologie	Pas de données
<15 et Dialyse	Posologie usuelle	Pas de données	Modifications PK Pas de données sur la posologie	Pas de données	Pas de données

SiteGPR® [www.sitegpr.com](http://www.sitegpr.com)

### ❓ Question 16 :

L'HTA (ou la protéinurie) est-elle un facteur prédictif de réponse ou simple toxicité ?

### Réponse 16 :

Le rôle prédictif est controversé, que ce soit en termes de bon pronostic ou de mauvais pronostic.

En l'absence de données claires, la survenue d'une HTA (ou d'une protéinurie) sous traitement, ou à l'inverse l'absence de survenue d'une HTA (ou d'une protéinurie) ne doit pas constituer un motif d'arrêt de traitement (hors urgence hypertensive ou syndrome néphrotique).

### ❓ Question 17 :

Chez la personne âgée, les objectifs tensionnels sont-ils les mêmes ?

### Réponse 17 :

De façon général, les cibles tensionnelles ne sont pas identiques (PAS < 150 mmHg et non < 140 mmHg). Au-delà des cibles tensionnelles, plus le patient est âgé, plus il est important de réduire la PA de manière prudente et en veillant à dépister et traiter l'hypotension orthostatique.

**Référence bibliographique :** recommandations SFHTA Janvier 2013. [www.sfhta.org](http://www.sfhta.org)

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### ? Question 18 :

Doit-on prendre des précautions particulières chez le sujet âgé ?

### Réponse 18 :

Il n'y a pas de précaution particulière liées à l'âge, le niveau normal de la PAS doit être < 150 mmHg pour le sujet de plus de 80 ans.

L'évaluation de la fonction rénale réalisée à l'aide de la formule MDRD ou CPK-EPI\* doit être systématique chez le sujet âgé atteint de cancer.

*\*calculateurs MDRD et MDRD ajusté à la surface corporelle du patient pour adaptation posologique ou CPK-EPI Cockcroft-Gault .*

*www.soc-nephrologie.org et sur le SiteGPR®www.sitegpr.com*

### ? Question 19 :

Les antiangiogéniques sont-ils contre-indiqués chez le sujet âgé ?

### Réponse 19 :

L'âge n'est pas une contre-indication à l'initiation d'un traitement par antiangiogénique.

### ? Question 20 :

Quelles sont les interactions médicamenteuses à attendre chez le sujet âgé, polymédiqué ? Y a-t-il des antiangiogéniques à éviter / à recommander ?

Si oui, quelle attitude face à un patient âgé recevant un traitement chronique par ailleurs pouvant interagir ?

### Réponse 20 :

Chez le sujet âgé polymédiqué, la question des interactions médicamenteuses est cruciale. Les biothérapies antiangiogéniques (bévacizumab et aflibercept) ne présentent pas de risque d'interaction médicamenteuse.

Les ITK (sunitinib, ...) sont eux susceptibles d'interagir avec de nombreux autres médicaments. Chez un sujet âgé polymédiqué, lorsque cela est possible en termes d'indication, les biothérapies doivent être préférées aux ITK.

### ? Question 20 bis :

Quelles sont les interactions médicamenteuses à attendre chez le sujet âgé, polymédiqué ? Y a-t-il des antiangiogéniques à éviter / à recommander ?

Si oui, quelle attitude/conseils au patient pour l'automédication ?

# HTA et effets rénaux

## Questions/réponses

### Réponse 20 bis :

Tableau des inducteurs enzymatiques ou des inhibiteurs enzymatiques :

**Certains traitements sont interdits pendant toute la durée de votre traitement**

Famille	Nom de la molécule	Nom commercial
Antiarythmique	Disopyramide	Isorythm, Rythmodan®
	Sotalol	Sotalex®, Sotalol
Antibiotiques	Rifampicine	Rifadine®, Rimactan®, Rifater®, Rifinah®
	Rifabutine	Ansatispine®
	Clarithromycine	Mononaxy®, Monozeclar®, Naxy®, Zeclar®
	Erythromycine	Egery®, Abboticine®, Antibiotex®, Ery®, Eryacine®, Eyfluid®, Erylik®, Erythocine®, Erythrogel, erythromycine, Pédiazole, stimycine
Anticoagulants	Warfarine (dose > 2 mg/j)	Coumadine®
Anticonvulsants ou antiépileptiques	Phénytoïne	Di-Hydan®, Dilantin®
	Carbamazépine	Carbamazépine, Tegretol®
	Barbituriques (ex:phénobarbital)	Alepsal®, Aparoxal®, Gardenal®, Kaneuron®
Antifongiques	Itraconazole	Sporanox®
	Kétoconazole	Ketoderm®, Nizoral®
	Voriconazole	Vfend®
Antihypertenseurs	Indipamide	Bipreterax®, Fludex®, indipamide, Preterax®
Antipaludiques	Quinidine	Quinimax®
Antirétroviraux, antiprotéases	Nelfinavir	Viracept®
	Ritonavir	Kaletra®, Norvir®
	Indinavir	Crixivan®
	Saquinavir	Invirase®
Antiviraux	Atazanavir	Reyataz®
Glucocorticoïdes	Dexaméthasone	Aldyzine, Auricularium®, Cebedexacol®, Chibro-Cadron®, Corticetine®, Cresophene, Dextancyl®, Desocort®, Dexagrane®, Dexaméthasone, Eucaryl, Frakidex®, Framyxone®, Maxidex®, Maxidrol®, Mepacyl, Percutalgine®, Phosphate sodique de dexaméthasone, Polydexa®, Pulpomyxine Rockles, Sterdex®, Tobradex
Inhibiteurs calciques	Bépridil	Unicordium®
Macrolides	Télithromycine	Ketek®
Neuroleptiques	Halopéridol	Haldol®, Haloperidol®, Renaudin®
	Rispéridone	Risperidal®, Risperidalconsta®, Risperidaloro®
Autres	Millepertuis	Arkogelules® Millepertuis, Elusanes Millepertuis, Mildac®, Procalmil®
	Jus de pamplemousse, pamplemousse	

### Question 21 :

Les antiangiogéniques ont-ils une influence sur la mémoire et les troubles cognitifs ?

### Réponse 21 :

Bien que la littérature soit pauvre, les antiangiogéniques sont susceptibles d'induire des troubles cognitifs. Dans une étude récente auprès de patients traités par antiangiogéniques pour un cancer du rein métastatique, plus de 30 % des patients ont développé des troubles cognitifs (fonctions exécutives et mémoire épisodique) (Joly et al ESMO 2013, Publication en cours).

# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### ?? Question 1 :

Les hémoptysies sont-elles fréquentes et sévères chez les patients traités par bévacizumab ?

### Réponse 1 :

Cet événement est extrêmement rare (< 2%). La fréquence des hémoptysies est en outre similaire à celle observée dans les cohortes historiques de patients porteurs de cancer broncho-pulmonaire, en l'absence de traitement par bévacizumab.

**Références bibliographiques :** 1. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 355(24), 2542–2550 (2006). 2. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann. Oncol.* 21(9), 1804–1809 (2010). 3. Crino L, Dansin E, Garrido P et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol.* 11(8), 733–740 (2010). 4. Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, et al. Lung cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer.* 45(3), 279-287 (2004).

## Hémoptysies

### ?? Question 2 :

Que faire en cas d'hémoptysie spontanée chez un patient en cours de traitement par bévacizumab ?

### Réponse 2 :

- Prendre en charge le patient en milieu spécialisé, pour réaliser une fibroscopie bronchique afin de rechercher des lésions pouvant bénéficier d'un traitement local [1, 2];
- Evaluer la sévérité de l'hémoptysie, arrêt du bévacizumab si hémoptysie sévère
- Evaluation de l'hémoptysie en fonction de la situation anatomique de la tumeur.

**Références bibliographiques (suite) :** 1. Reck M1, Barlesi F, Crino L, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol.* 23(5), 1111-1120 (2012). 2. Gounant V, Milleron B, Assouad J, et al. [Bevacizumab and invasive procedures: practical recommendations]. *Rev Mal Respir.* 26(2):221-226 (2009).

### ?? Question 3 :

Comment prévenir l'hémoptysie spontanée chez un patient en cours de traitement par bévacizumab ?

# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### Réponse 3 :

La prévention consiste principalement en une sélection adaptée des patients éligibles au bévacizumab. Le bévacizumab est contre-indiqué en cas de cancer broncho-pulmonaire d'histologie épidermoïde et en cas d'hémoptysie pré-existante de grade  $\geq 2$ , c'est-à-dire dont le volume est supérieur à 2,5ml par épisode, en l'absence de facteur spécifique, comme par exemple dans les suites d'une endoscopie bronchique [1].

**Référence bibliographique :** 1. Reck M, Barlesi F, Crinò L, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol.* 23(5), 1111-1120 (2012).

Aucune autre caractéristique clinique ou radiologique, telles la cavitation, la localisation centrale, l'envahissement des gros vaisseaux ou des artères bronchiques, n'a été formellement démontrée comme étant associée à une augmentation du risque d'hémoptysie [1]. L'éligibilité au bévacizumab, en cas de tumeur centrale, peut être discutée de façon multi-disciplinaire, en particulier avec un radiologue, afin d'évaluer au mieux le risque d'envahissement vasculaire [2].

**Références bibliographiques :** 1. Reck M, Barlesi F, Crinò L, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol.* 23(5), 1111-1120 (2012). 2. Barlési F, Balleyguier C, Besse B, et al. Inter- and intraobserver consistency in assessing eligibility for bevacizumab (BVZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with centrally located tumors. *Ann Oncol.* 21(8):1682-1686 (2010).

### Éligibilité

#### ? Question 4 :

Peut-on prescrire du bévacizumab chez un patient porteur de cancer broncho-pulmonaire présentant une hémoptysie spontanée de faible abondance ?

### Réponse 4 :

Non. Le bévacizumab est contre-indiqué en cas d'histologie épidermoïde et en cas d'hémoptysie pré-existante de grade supérieur ou égal à 2, c'est à dire dont le volume est supérieur à 2,5ml par épisode, en l'absence de facteur spécifique, comme par exemple dans les suites d'une endoscopie bronchique [1].

**Références bibliographiques :** 1. Reck M, Barlesi F, Crinò L, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol.* 23(5), 1111-1120 (2012).

# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### ?? Question 5 :

Quels sont les critères anatomo-cliniques utiles pour déterminer l'éligibilité d'un patient au bévacizumab?

### Réponse 5 :

Aucune caractéristique clinique ou radiologique, telles la cavitation, la localisation centrale, l'envahissement des gros vaisseaux ou des artères bronchiques, n'a été formellement démontrée comme étant associée à une augmentation du risque d'hémoptysie [1, 2].

**Références bibliographiques :** 1. Reck M, Barlesi F, Crinò L, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol.* 23(5), 1111-1120 (2012).  
2. Barlési F, Balleyguier C, Besse B, et al. Inter- and intraobserver consistency in assessing eligibility for bevacizumab (BVZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with centrally located tumors. *Ann Oncol.* 21(8):1682-1686 (2010).

### ?? Question 6 :

Peut-on prescrire le bévacizumab à un patient âgé porteur de cancer broncho-pulmonaire ?

### Réponse 6 :

Oui. Dans les essais princeps ayant évalué l'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie, le bénéfice de survie obtenu avec le bévacizumab était retrouvé, quel que soit l'âge des patients (inférieur ou supérieur à 65 ans) [1, 2].

**Références bibliographiques :** 1. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 355(24), 2542–2550 (2006). 2. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann. Oncol.* 21(9), 1804–1809 (2010).

Une méta-analyse des essais ayant inclus une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel, aujourd'hui considérée comme le standard thérapeutique chez les sujets âgés, a montré que le bénéfice du bévacizumab était observé dans tous les sous-groupes d'âge, sauf celui des patients âgés de plus de 75 ans qui a un sur-risque. Une évaluation vigilante des co-morbidités et du rapport bénéfice/risque dans cette dernière situation est donc nécessaire [Langer et al. WCLC 2013 . MO06.12].

**Références bibliographiques :** 3. Langer CL, Socinski MA, Patel JD, et al. MO06.12 efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with bevacizumab for the firstline treatment of patients with nonsquamous non-small cell lung cancer (nscl): analyses based on age in the phase 3 pointbreak and E4599 trials. *J Thorac Oncol* S2 :S291 (2013).



# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### ? Question 7 :

Peut-on prescrire du bévacizumab à un patient porteur de cancer broncho-pulmonaire avec métastases cérébrales ?

### Réponse 7 :

Oui. L'adjonction du bévacizumab à la chimiothérapie de première ligne en cas de métastases cérébrales de cancer broncho-pulmonaire asymptomatiques - possiblement sous traitement corticoïde à dose modérée - a été évaluée dans l'essai BRAIN [1]. Les résultats ont montré un taux de réponse objective intra-crânienne de 63%, identique à celui observé sur les lésions cibles extra-crâniennes, en l'absence d'effet indésirable significatif, seul un patient sur les 67 inclus a présenté une hémorragie intra-crânienne, de grade 3. L'essai REBECA de phase 1, en escalade de dose, a évalué la tolérance de l'association du bévacizumab à une radiothérapie, chez des patients ayant des métastases cérébrales d'une tumeur solide. Les résultats montrent une tolérance acceptable.

**Référence bibliographique :** 1. Besse B, Le Moulec S, Senellart H, et al. Final overall survival (OS) results of a noncomparative phase II study of bevacizumab (B) plus first-line chemotherapy or second-line erlotinib (E) in nonsquamous NSCLC (ns-NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases (BM) (BRAIN). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8059).

## Effets indésirables

### ? Question 8 :

Que faire en cas d'embolie pulmonaire chez un patient en cours de traitement par bévacizumab ?

### Réponse 8 :

Le risque de thrombose veineuse sous bévacizumab n'est pas augmenté chez les patients porteurs de cancer broncho-pulmonaire [1, 2]. Le bévacizumab doit être arrêté en cas d'évènement thromboembolique de grade 4, c'est-à-dire une embolie pulmonaire, mettant en jeu le pronostic vital.

**Références bibliographiques :** 1. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 355(24), 2542–2550 (2006). 2. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVALI). *Ann. Oncol.* 21(9), 1804–1809 (2010).

# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### ?? Question 9 :

Que faire en cas de thrombose veineuse des membres inférieurs chez un patient en cours de traitement par bévacizumab ?

### Réponse 9 :

En cas de thrombose veineuse correspondant à une toxicité de grade 1 (si la thrombose est superficielle, ne nécessitant pas de traitement anticoagulant) ou 2 (si celle-ci nécessite un anticoagulant), un arrêt du bévacizumab n'est pas indiqué.

*Référence : [www.thrombose-cancer.com](http://www.thrombose-cancer.com)*

### ?? Question 10 :

Peut-on administrer des anticoagulants chez un patient traité par bévacizumab ?

### Réponse 10 :

Oui. Les données des études de phase IV SAil et ARIES, conduites chez des patients porteurs de cancer broncho-pulmonaire, indiquent que le risque d'hémorragie ou d'hémoptysie n'est pas significativement augmenté chez les patients recevant une anticoagulation à dose efficace (risque de 4,9 vs 3,4% et 1,6 vs. 0,6%) [1, 2].

*Références bibliographiques : 1. Griesinger F, Laskin JJ, Pavlakis N, et al. Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390 (SAiL). J Clin Oncol 26 : 8049 (2008)*

*2. Fischbach NA, Spigel D, Brahmer J, et al. Preliminary safety and effectiveness of bevacizumab (BV) based treatment in subpopulations of patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) from the ARIES study: A bevacizumab (BV) treatment observational cohort study (OCS). J Clin Oncol 27: 8040 (2009).*

### ?? Question 11 :

Peut-on continuer le bévacizumab en cas d'excavation d'un cancer broncho-pulmonaire sous traitement ?

### Réponse 11 :

Sur la base du consensus d'expert, la survenue d'une excavation tumorale sous bévacizumab n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### ?? Question 12 :

Que faire en cas d'insuffisance rénale survenant pendant la phase d'induction ou en cours de traitement de double maintenance par bévacizumab et pemetrexed pour un cancer broncho-pulmonaire?

### Réponse 12 :

L'imputation des effets secondaires à chaque produit doit être rigoureuse (1,2,3). En cas d'insuffisance rénale, le rôle du pemetrexed doit être évoqué.

**Références bibliographiques :** 1. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol.* 31(24):3004-3011 (2013). 2. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 31(34):4349-4357 (2013). 3. Sassier M, Lesueur P, Avrillon V, et al. P2.24-039 Renal failure is the first cause of double maintenance (bevacizumab + pemetrexed) discontinuation for toxicity in real world setting. *J Thorac Oncol* 8 ;S2 : S1018 (2013).

### ?? Question 13 :

Faut-il arrêter le bévacizumab en cas de toxicité hématologique ou digestive de la chimiothérapie ?

### Réponse 13 :

La prise en charge des toxicités de la chimiothérapie, d'induction ou de maintenance, est identique chez les patients traités ou non par bévacizumab. Le consensus d'experts propose que le bévacizumab soit poursuivi en cas de toxicité liée à la chimiothérapie, en fonction de l'aménagement du schéma d'administration.

# Cancer du poumon et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### Investigations pneumologiques

#### ?? Question 14 :

Peut-on faire une fibroscopie bronchique avec biopsies ou une ponction trans-pariétale d'une lésion pulmonaire traitée par bévacizumab ?

#### Réponse 14 :

Oui, sur la base du consensus d'experts. Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant la pratique des fibroscopies, digestives ou bronchiques, chez les patients traités par bévacizumab [1].

*Référence bibliographique : 1. Gounant V, Milleron B, Assouad J, et al. [Bevacizumab and invasive procedures: practical recommendations]. Rev Mal Respir. 26(2):221-226 (2009).*

#### ?? Question 15 :

Peut-on irradier une métastase osseuse de cancer broncho-pulmonaire douloureuse chez un patient traité par bévacizumab ?

#### Réponse 15 :

Oui, sur la base du consensus d'experts. Mais il faut être très prudent car manque de données dans la littérature. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque et le niveau de contrôle de la maladie sous bévacizumab ainsi que de la situation anatomique de la lésion osseuse : s'agit-il d'une métastase des os longs ou du rachis ? L'irradiation du rachis induit fatalement l'irradiation d'organes creux de voisinage (attention au risque de perforation [1], fistule...). L'administration concomitante de bévacizumab + radiothérapie sur les os longs est réalisable (rappel : demi-vie du bévacizumab de 18 à 20 j), toujours en tenant compte du rapport B/R.

*Référence bibliographique : 1. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, et al. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64:1295-8 (2006).*

# Toxicité endocrinienne, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants : Questions/réponses

## ?? Question 1 :

Quelles sont les caractéristiques de la toxicité endocrinienne des antiangiogéniques ?

### Réponse 1 :

C'est une toxicité thyroïdienne, plus généralement une hypothyroïdie d'abord biologique (ex augmentation de la TSH) puis clinique (et là on démarre le traitement anti-hypothyroïdien).

## ?? Question 2 :

Le risque de toxicité endocrinienne est-il le même pour tous les antiangiogéniques ?

### Réponse 2 :

Non. On le voit plutôt avec les ITK et toxicité particulièrement décrite avec le sunitinib et l'axitinib.

## ?? Question 3 :

Antiangiogéniques et antiagrégants/anticoagulants : quels sont les risques ? Interactions médicamenteuses ?

### Réponse 3 :

A priori pas d'interactions médicamenteuses mais données de la littérature en fonction des organes concernés.

## ?? Question 4 :

Antiangiogéniques et AVK ?

### Réponse 4 :

De manière générale, sous chimiothérapie, les AVK sont arrêtés. Les conduites à tenir sont organes –dépendantes.

# Toxicité endocrinienne

## Questions/réponses

### ? Question 1 :

Doit-on surveiller régulièrement le bilan thyroïdien d'un patient sous ITK (en particulier sous sunitinib)?

### Réponse 1 :

Oui, clairement, il est recommandé que tous les patients sous ITK soient régulièrement surveillés sur leur fonction thyroïdienne avec un premier dosage avant l'initiation du traitement.

Remarque : des hypothyroïdies ont également été rapportées sous d'autres inhibiteurs d'angiogénèse comme la thalidomide.

*Référence bibliographique : Lodish Maya B, Stratakis Constantine A . Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. Endocrine-Related Cancer (2010) 17 R233–R244.*

### ? Question 2 :

Quelle est la dysfonction thyroïdienne la plus fréquente ?

### Réponse 2 :

L'hypothyroïdie est très fréquemment associée au sunitinib, associée à des augmentations de la TSH, source d'asthénie ou de fatigue, souvent difficile à distinguer comme effets secondaires directs de l'ITK.

### ? Question 3 :

Connaît-on le mécanisme physiopathologique de ces dysfonctions thyroïdiennes ?

### Réponse 3 :

Non. La cause est multifactorielle, probable effet de classe thérapeutique universelle, ou inhibition de l'activité peroxydase et de la synthèse des hormones, ou anomalie de captation de l'iode ou thyroïdite : au total, un mécanisme multifactoriel qui nécessite d'être validé.

# Toxicité endocrinienne, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants : Questions/réponses

## ?? Question 4 :

Comment traite-t-on ces dysthyroïdies et en l'occurrence ces hypothyroïdies induites par sunitinib (avec élévation TSH) ?

## Réponse 4 :

En général, on peut proposer un traitement par hormone thyroïdienne (lévothyroxine) si le patient devient symptomatique.

## ?? Question 5 :

Doit-on modifier ou arrêter un traitement par ITK en cas de dysfonction thyroïdienne ?

## Réponse 5 :

Non, sauf si impact clinique significatif. L'hypothyroïdie seule n'est pas suffisante pour faire baisser les doses ou interrompre un traitement par ITK mais tout doit être évalué de manière individuelle.

**Références bibliographiques :** Torino 2009.

Vergès B, Walter T, Cariou Bertrand. Effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. *European Journal of Endocrinology* 2014 ; 170 : R43-R55.

## ?? Question 6 :

Existe-t-il d'autres toxicités endocriniennes que des dysfonctions thyroïdiennes ?

## Réponse 6 :

Oui, ex : hypogonadisme (risque de gynécomastie), dysglycémie.

**Référence bibliographique :** Lodish Maya B, Stratakis Constantine A . Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 R233–R244.

# Risques thrombo-emboliques

## Questions/réponses

### Perforations digestives

#### ?? Question 1 :

Quels sont les signes d'alerte, s'ils existent, et/ou les facteurs de risques d'événement thrombo-emboliques ? Y a-t-il des profils de patient à risque ?

#### Réponse 1 :

Facteurs de risque : âge (>70 ans), situation métastatique, antécédents personnels en particulier cardiovasculaires...

#### ?? Question 2 :

Idem pour les perforations digestives ?

#### Réponse 2 :

Pas de signes d'alerte. La perforation survient généralement en début de traitement. Pour les tumeurs digestives, les patients présentant des tumeurs volumineuses en place, hémorragiques, collées à d'autres organes, doivent bénéficier d'une surveillance accrue. Attention aux perforations en territoire préalablement irradié.

*Référence bibliographique : recommandations du GFTC (Groupe Francophone Thrombose et cancer. [www.thrombose-cancer.com](http://www.thrombose-cancer.com))*

#### ?? Question 3 :

Les risques sont-ils les mêmes pour tous les antiangiogéniques ?

#### Réponse 3 :

oui, ils sont autant décrits pour les anticorps monoclonaux que pour les inhibiteurs de tyrosine kinase.

#### ?? Question 4 :

Antiangiogéniques et chirurgie ? Risques ? Interruption de traitement ?

#### Réponse 4 (PA) :

Cf Chirurgie mineure et chirurgie majeure



# Risques thrombo-emboliques

## Questions/réponses

### Risques veineux et artériels

#### ?? Question 1 :

Quelles sont les contre-indications absolues à la mise en route d'un traitement anti-angiogénique ?

#### Réponse 1 :

Tout accident thrombo-embolique artériel récent (de moins de 6 mois).

**Référence bibliographique :** Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Ann Oncol.* 2011;22:1834-8.

#### ?? Question 2 :

Quelles sont les contre-indications à la poursuite d'un traitement ?

#### Réponse 2 :

- arrêt définitif en cas d'accident thromboembolique artériel sous traitement.
- arrêt momentané en cas d'ATE veineux sévère (pronostic vital en jeu) en attendant récupération clinique

**Référence bibliographique :** Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Ann Oncol.* 2011;22:1834-8.

Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011;29:1757-64.

#### ?? Question 3 :

Un traitement anticoagulant efficace déjà prescrit ou à prescrire est-il incompatible avec les anti-angiogéniques ?

#### Réponse 3 :

Non, pas de contre-indication à la mise en route ou à la poursuite d'un traitement anticoagulant efficace chez un patient sous antiangiogénique (en dehors des traitements liés à un ATE artériel récent ou un ATE veineux symptomatique mettant en jeu le pronostic vital)

**Leighl NB, Bennouna J, Yi J, Moore N, Hambleton J, Hurwitz H. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer.* 2011;104:413-8.**

# Risques thrombo-emboliques

## Questions/réponses

### ? Question 4 :

Interaction entre nouveaux anticoagulants et antiangiogéniques ?

### Réponse 4 :

Pas de données disponibles avec ces médicaments. L'utilisation d'HBPM standard doit être préférée.

*Antonio Gómez-Outes, M Luisa Suárez-Gea, Ramón Lecumberri, Ana Isabel Terleira-Fernández, Emilio Vargas-Castrillón, Eduardo Rocha. Potential role of new anticoagulants for prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. Vasc Health Risk Manag. 2013; 9: 207–228.*

## Effets digestifs - Perforations digestives

### ? Question 5 :

Quels patients sont à risque de perforation digestive sous anti-angiogéniques ?

### Réponse 5 :

Le risque est faible (< 2,2%) et concerne les patients avec tumeur en place et/ou radiothérapie adjuvante.

*Référence bibliographique : Kabbinavar F.F. et al., Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: Results from a large treatment observational cohort study, Eur J Cancer (2012), doi:10.1016/j.ejca.2012.02.052*

### ? Question 6 :

Les stents digestifs sont-ils un facteur de risque de perforation sous anti-angiogénique ?

### Réponse 6 :

Le risque de perforation est triplé chez ces patients. La présence d'un stent ou la mise en place d'un stent digestif est déconseillé sous antiangiogénique.

*Référence bibliographique : Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors.. Gastrointest Endosc. 2010 Mar;71(3):560-72. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.012*

# Risques thrombo-emboliques

## Questions/réponses

### ?? Question 7 :

La carcinose péritonéale est elle un facteur de risque de perforation sous antiangiogénique ?

### Réponse 7 :

Oui. La carcinose péritonéale est un facteur de risque chez certains patients avec lésions à risque (nodules de carcinose au contact d'anses digestives) mais pas une contre-indication absolue.

Les traitements antiangiogéniques sont déconseillés en cas de CHIP (chirurgie hyperthermique intrapéritonéale).

*Référence bibliographique : Eveno C, Passot G, Goéré D, Soyer P, Gayat E, Glehen O, Elias D, Pocard M. Bevacizumab Doubles the Early Postoperative Complication Rate after Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Ann Surg Oncol. 2013 Dec 15.*

## Effets digestifs – Risques avec la chirurgie digestive

### ?? Question 8 :

L'utilisation d'antiangiogéniques augmente t elle la morbimortalité de la chirurgie digestive ?

### Réponse 8 :

Non, si un délai de deux ½ vies est respecté (5 à 6 semaines pour le bevacizumab) pour une chirurgie lourde sauf CHIP.

*Référence bibliographique : Kesmodel SB1, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Curley SA, Feig BW. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5254-60*

# Radiothérapie et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### Quelques définitions

#### Traitement concomitant

Les deux thérapeutiques sont délivrées en même temps, les avantages théoriques des associations radiochimio concomitantes sont de diminuer les risques de résistances spontanées induites ou croisées et d'espérer un effet de potentialisation des radiations par la chimiothérapie.

Les inconvénients sont représentés par l'addition possible des toxicités aiguës au niveau local des deux traitements.

#### Traitement séquentiel

L'un des deux traitements est administré dans sa totalité avant l'autre suivant la priorité qui est donnée à la thérapeutique.

### ½ vies des antiangiogéniques

#### Thérapies Orales : TKI

<b>Sunitinib</b>	40-60 heures
Principal métabolite du sunitinib	80-110 heures
<b>Axitinib</b>	2,5-6,1 heures
<b>Pazopanib</b>	30,9 heures
<b>Sorafenib</b>	25-48 heures

#### Thérapies Intraveineuses : Ac Mab

<b>Bevacizumab</b>	18-20 jours
--------------------	-------------

# Radiothérapie et Antiangiogéniques

## Questions/réponses

### ?? Question 1 :

Doit-on interrompre un traitement antiangiogénique avant une séance de radiothérapie ? Si oui, combien de temps avant ? Peut-on reprendre le traitement ensuite ? Combien de temps après ?

### Réponse 1 :

Il s'agit de la question de la concomitance du traitement. La question t'elle qu'elle se pose dans la vraie vie est celle de l'interaction entre la drogue avec les radiations sur le plan des toxicités, en particulier sur le plan aigu. En effet, les cliniciens ne s'interrogent absolument pas sur le plan d'une synergie antitumorale mais bien sur l'action délétère de l'un envers l'autre. Il n'existe pas à ce jour de réponse basée sur l'evidence based medicine. Les réponses sont donc à ce jour d'ordre pragmatique et basées donc sur le bon sens et les enjeux !

Plusieurs questions à se poser et dans l'ordre ... existe-t-il absolument une indication de l'un et/ou de l'autre ? La situation de la radiothérapie sur le site primitif et/ou des localisations métastatiques ? Quelle est la demi-vie de la drogue utilisée ? ... On ne doit pas donc nécessairement arrêter la drogue ... mais si l'on décide de l'arrêter par rapport à un risque à évaluer de perforation, il faut donc arrêter le bévacicumab 3 semaines avant le début de la radiothérapie et ne le reprendre que 6 semaines après ...

*Références bibliographiques : 1. Soria JC, Deutsch E. Hemorrhage caused by antiangiogenic therapy within previously irradiated areas : expected consequence of tumor shrinkage or a warning for antiangiogenic agents combined to radiotherapy. Ann Oncol 22: 1247-1249, 2011. 2. Blanchard P, Besse B, Deutsch E. Bevacizumab et radiothérapie. Rev Mal Respi 25 :1319-1321, 2008.*

### ?? Question 2 :

Existe-t-il un risque particulier lorsqu'une radiothérapie est réalisée chez un patient sous traitement antiangiogénique ?

### Réponse 2 :

Les essais du RTOG0825 et AvaGlio nous démontreraient aucune interaction néfaste en particulier sur le plan des hémorragies cérébrales. D'autres essais sur en particulier les organes du système digestif ne sont pas aussi formel quand à l'innocuité de la concomitance des 2 avec en particulier un certain nombre de perforations supérieurs aux taux classiquement observés !

*Référence bibliographique : Weller M, Yung WK. Angiogenesis inhibition for glioblastoma at the edge : beyond AVA-Glio and RTOG0825. Neuro Oncol 15(8):971, 2013.*

[Retour au menu](#)

### ?? Question :

Pour tous les thèmes : qui prend en charge ? le médecin traitant ? l'oncologue ? le radiothérapeute ? Si c'est le médecin traitant qui peut/doit prendre en charge : comment ? recommandations ? conseils ?

### Réponse :

Question difficile : le suivi nécessite une étroite collaboration entre le médecin généraliste, le pharmacien et le médecin spécialisé en oncologie qui est le prescripteur. En fonction de l'organisation des structures, des infirmières formées peuvent participer aux suivis des patients sous thérapies ciblées et aider à la coordination du suivi entre l'ensemble des acteurs.

### ?? Question 1 :

Place du bevacizumab par rapport aux actes de chirurgie majeurs (chirurgie d'exérèse) ?

### Réponse 1 :

Il faut attendre 2 ½ vies pour le bévacizumab soit environ 6 semaines. Pas de données de la littérature pour les autres antiangiogéniques.

### ?? Question 2 :

Place du bévacizumab par rapport aux actes de chirurgie mineurs (chambre implantable, gastrostomie, ...) ?

### Réponse 2 :

Dans la littérature, attendre si possible 10 à 14 jours après la mise en place d'une chambre implantable. En pratique, une utilisation dans les 48h paraît possible (accord d'experts).

**Référence bibliographique :** Erinjeri JP et al. Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. *Cancer* 11 ; 117 (6) : 1296-1301.

### ?? Question 3 :

Place du bévacizumab par rapport à la cimentoplastie ?

### Réponse 3 :

Il n'existe pas d'information dans la littérature, on peut imaginer qu'appliquer les règles de la chirurgie mineure par rapport au délai de l'un et de l'autre s'applique aussi à cette séquence thérapeutique.

### ?? Question 4 :

Place du bévacizumab par rapport à la radiofréquence ?

### Réponse 4 :

Il n'existe pas d'information dans la littérature, on peut imaginer qu'appliquer les règles de la chirurgie mineure par rapport au délai de l'un et de l'autre s'applique aussi à cette séquence thérapeutique (dixit : Pr Nicolas Magne).  
Mêmes précautions que pour la chirurgie hépatique (dixit Dr Pascal Artru).

### ?? Question 5 :

Place du bévacizumab par rapport à la radiothérapie ?

### Réponse 5 :

Partout où le champ de la radiothérapie ne concerne pas un organe creux ... il semblerait que cela soit possible en situation concomitante ...  
Si organe creux dans le champ, le principe de précaution s'impose et donc respecter 2 demi vies après arrêt du bévacizumab et autant avant la reprise !

### ?? Question 6 :

Bévacizumab et interaction médicamenteuse néfaste ?

### Réponse 6 :

Cf RCP Bevacizumab

### ?? Question 7 :

Bévacizumab chez les patients immunodéprimés (VIH, SIDA) ?

### Réponse 7 :

Ce case report ne mentionne pas d'interaction négative ou néfaste ... de là à extrapoler à toutes les interactions possibles médicamenteuses des thérapies du SIDA ... il faut rester prudent !

*Bevacizumab in HIV-positive patients: concerns about safety and potential for therapeutic use. Magné N, Chargari C, Levy A, Guy JB, Merrouche Y, Spano JP. J Chemother. 2013 Dec 6:1973947813Y0000000109.*

### ?? Question 9 :

Quelle est la pharmacocinétique du bévacizumab ?

### Réponse 9 :

voir RCP

### ?? Question 10 :

Quid de la chirurgie dentaire et antiangiogénique ?

### Réponse 10 :

Cf diapo Chirurgie Mineure



# Effets cutanéomuqueux

## Questions/réponses

### ?? Question 1 :

Que prescrire en cas d'atteinte de la sphère génito-anale ?

### Réponse 1 :

Des atteintes de ces zones peuvent survenir sous la forme de lésions érythémateuses, parfois squameuses et fissurées ou même ulcérées. Il faut systématiquement penser à éliminer une atteinte infectieuse (infection herpétique, candidose, infection à pyogènes), et instaurer le traitement adapté en cas de positivité. S'il n'y a pas d'infection, un corticoïde topique de type Betneval® ou Diprosone® crème est prescrit. Dans les fissures, on peut utiliser une pâte à l'eau.

### ?? Question 2 :

Faut-il une protection solaire ?

### Réponse 2 :

Certains médicaments ayant un effet anti-VEGF sont très photosensibilisants, comme le vandetanib. Il faut alors une photoprotection très efficace : vêtements couvrants, crèmes solaires d'indice élevé, éviction des expositions solaires...

### ?? Question 3 :

Peut-on mettre une pommade à la cortisone sous les paupières en cas d'œdèmes sous palpébraux ?

### Réponse 3 :

Oui, des crèmes de niveau faible peuvent être appliquées : hydrocortisone ou Tridésoneit® par exemple. C'est rarement nécessaire.

### ?? Question 4 :

Quels topiques recommandés sur les lésions kératosiques douloureuses du syndrome mains-pieds ?

### Réponse 4 :

Des crèmes corticoïdes de niveau élevé en cas d'atteinte inflammatoire, comme le Dermoval®. En cas d'hyperkératose, il faut utiliser des topiques contenant de l'acide salicylique (5%) ou de l'urée (10 à 50%).

*Références bibliographiques : 1. Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4. 2. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500. 3. Barete S, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009.*

# Prise en charge du syndrome main-pied

## Phase initiale

### Préconisation(s)

- Crème émolientes : Dexeryl®, Cold Cream®...
- Crème cicatrisantes : Avibon®, Biafine®...
- Dermocorticoïdes :
  - ✓ Fort type Diprosone® pommade/ ou très fort type Dermoval® Diprolène®
  - ✓ 1 à 2 app./j sur l'érythème → amélioration puis ↘ sur une semaine
- Mesures associées (bains tièdes +++)

Association alternée des topiques dans la journée

## Phase d'état

### Préconisation(s)

- Crème émolientes : Dexeryl®, Cold Cream®...
- Dermocorticoïdes : fort ou très fort
  - ✓ Une à deux applications par jour jusqu'à amélioration sans dépasser 2 semaines (sans avis dermatologique)
  - ✓ Décroissance sur une semaine
- Topiques cicatrisants
  - ✓ À base de vitamine A (Avibon®)
  - ✓ Au beurre de karité (Cicaplast Baume B5®)
- Kératolytiques (sur hyperkératose) (sous surveillance dermatologue)
  - ✓ À base d'acide salicylique : Akerat-30® localisées (formes modérées) Vaseline Salicylée® 30 % (formes sévères)
  - ✓ À base d'urée concentrée : Xérial 50® extrême (formes sévères)
  - ✓ Utilisation possible sous occlusion la nuit pendant 3 jours (sous film alimentaire plastifié pour les pieds, soit sous pansement Mepilex® au silicone)
- Mesures associées (bains de pieds tièdes)

## Phase tardive

### Préconisation(s)

- Consultations podologiques
  - ✓ Réévaluation de l'état podologique
  - ✓ Restauration de l'état plantaire
- Soins de pédicure adaptés avec prise en charge des hyperkératoses et réévaluation possible de la nécessité de semelles de décharge
- Bains tièdes
- Soins locaux adaptés
- Information du patient

### ?? Question 5 :

Quelle prescription faire pour demander des semelles orthopédiques ?

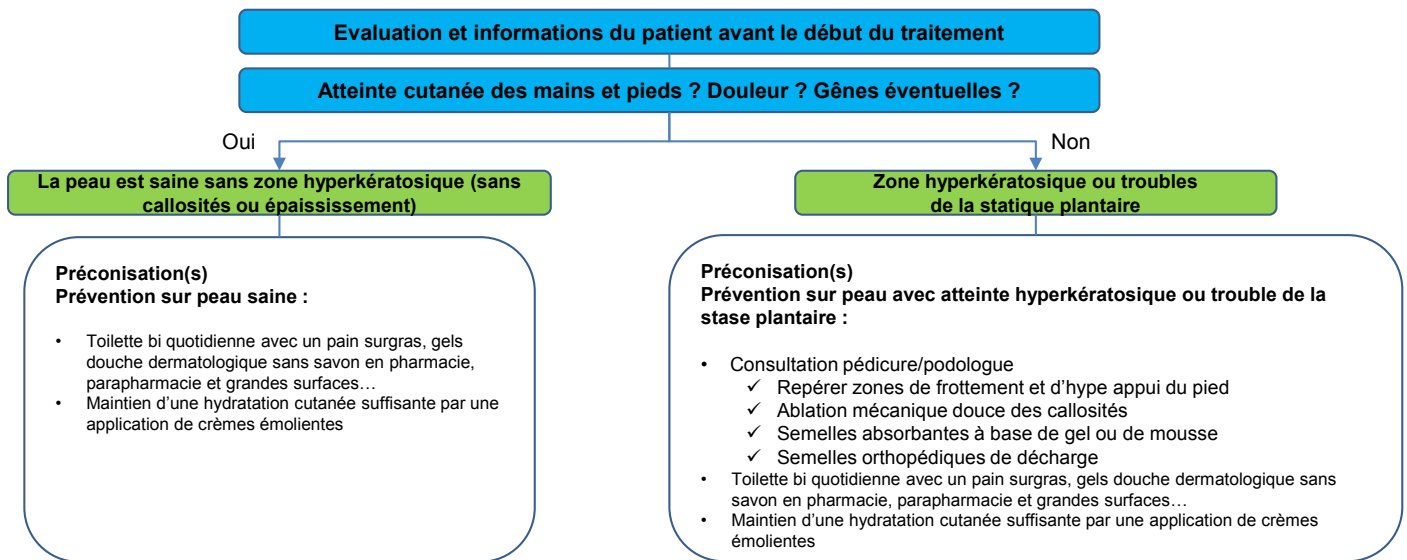
### Réponse 5 :

Envoyer le patient chez le podologue pédicure en demandant la confection de semelles orthopédiques et autre ajustements pour ré-équilibrer les points de pression de la plante des pieds et éviter les frottements dans les chaussures.

# Effets cutanéomuqueux

## Questions/réponses

### Prévention



#### ?? Question 6 :

En cas de syndrome mains/pieds avec kératose et zones inflammatoires douloureuses, peut-on préconiser des soins chez le pédicure ?

#### Réponse 6 :

Oui, chez un pédicure expert qui saura éviter les décapages trop agressifs en cas de période inflammatoire.

*Références bibliographiques : 1. Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4. 2. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500. 3. Barete S, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009.*

#### ?? Question 7 :

Comment prévenir de la sécheresse cutanée ?

#### Réponse 7 :

En appliquant des crèmes émollientes à volonté et des huiles corporelles après la douche.

# Effets cutanéomuqueux

## Questions/réponses

### ?? Question 8 :

Quel bain de bouche conseiller en cas de mucite ?

### Réponse 8 :

Des bains de bouche contenant des bicarbonates 1,4% et bains d'Ulcar®.

*Références bibliographiques : 1/ Peterson DE. et al. Management of oral and gastro-intestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncology 2010;21 Suppl 5:v261-5. 2/ Préconisations pour la pratique clinique: Saint Paul de Vence 2009: candidoses oropharyngées. Oncologie, 2009; 11: 682-684. 3/ Keefe DM; et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007; 109: 820- 831.*

### ?? Question 9 :

Y – a-t-il une contre-indication à des colorations du cuir chevelu ?

### Réponse 9 :

Non, mais utiliser des produits doux, pas trop agressifs et en parler avec son coloriste.

### ?? Question 10 :

Peut-on utiliser des topiques à la cortisone sans risque au long cours en cas de syndrome inflammatoire cutané ?

### Réponse 10 :

Il y a toujours un risque d'infection locale, d'atrophie cutanée en utilisant les corticoïdes au long cours. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque. On a rarement besoin de traitement corticoïde topique au long cours pendant les traitements anti-angiogéniques. Le problème se pose surtout pour les traitements anti-EGFR.

# Effets cutanéomuqueux

## Questions/réponses

### ?? Question 11 :

En cas de toxicité cutanée sévère ayant motivé un arrêt temporaire du traitement, puis-je reprendre le même traitement anti-angiogénique ? Existe-t-il un effet classe, à la même dose ?

### Réponse 11 :

Cela dépend du type de la toxicité. S'il s'agit d'une nécrolyse toxique épidermique ou d'un syndrome de Stevens-Johnson, ou un DRESS syndrome (Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms), on ne reprendra pas le traitement anti-angiogénique. Si c'est un effet attendu, comme un syndrome main-pied, on pourra réessayer à dose réduite d'abord, puis, si tout se passe bien, administrer la dose normale. Parfois, la toxicité de grade 3 ne se reproduit pas.

### ?? Question 12 :

Faut-il utiliser un shampoing spécial en cas de modification de la texture du cuir chevelu ?

### Réponse 12 :

Conseiller un shampoing doux.

### ?? Question 13 :

Quelle attitude adopter devant une réaction main-pied liée à un anti-angiogénique ? Par rapport au traitement antiangiogénique ? Réduction de dose ? Interruption de traitement ? Arrêt définitif ? Conséquences sur l'efficacité ?

### Réponse 13 :

En cas de grade sévère 2 ou 3, qui ne cesse pas avec les traitements symptomatiques, il faut interrompre et reprendre à dose réduite.

On doit parfois interrompre définitivement si le grade 3 se reproduit après 2 tentatives de réintroduction progressive.

*Références bibliographiques : 1. Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4. 2. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500. 3. Barete S, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009.*

# Effets cutanéomuqueux

## Questions/réponses

### ?? Question 13 bis :

Quelle attitude adopter devant une réaction main-pied liée à un anti-angiogénique ?  
b. Traitement spécifique éventuel de la réaction main-pied ? Si oui, quoi ?

### Réponse 13 bis :

Il est important de réagir dès la survenue des symptômes car il est possible de réduire l'inconfort ressenti dans les gestes quotidiens avec des soins locaux adaptés (utiliser pour la toilette quotidienne un pain surgras en cas de sécheresse cutanée sévère, hydrater la peau,...) voire une adaptation du traitement.

Des algorithmes de traitement ont été publiés.

*Références bibliographiques : 1. Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4. 2. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500. 3. Barete S, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009.*

### ?? Question 13 ter :

Quelle attitude adopter devant une réaction main-pied liée à un anti-angiogénique ?  
c. Existe-t-il des conseils simples pour les patients pour traiter/atténuer/prévenir les réactions main-pied ?

### Réponse 13 ter :

Privilégier des chaussures confortables,  
Hydrater bien les mains et les pieds,  
Eviter les frottements sur les mains et les pieds.

*Références bibliographiques : 1. Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4. 2. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500. 3. Barete S, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009.*

### ?? Question 13 (4) :

Quelle attitude adopter devant une réaction main-pied liée à un anti-angiogénique ?  
c. Est-ce un marqueur de réponse ? de pronostic ?

# Effets cutanéomuqueux

## Questions/réponses

### Réponse 13 (4) :

Non

Références bibliographiques : 1. Robert C. Effets secondaires cutanés des molécules antiangiogéniques. Bull Cancer 2007;94:s260-4. 2. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6: 491-500. 3. Barete S, O. Chosidow. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue, Vol. XVIII - n° 2 - février 2009.

### ?? Question 14 :

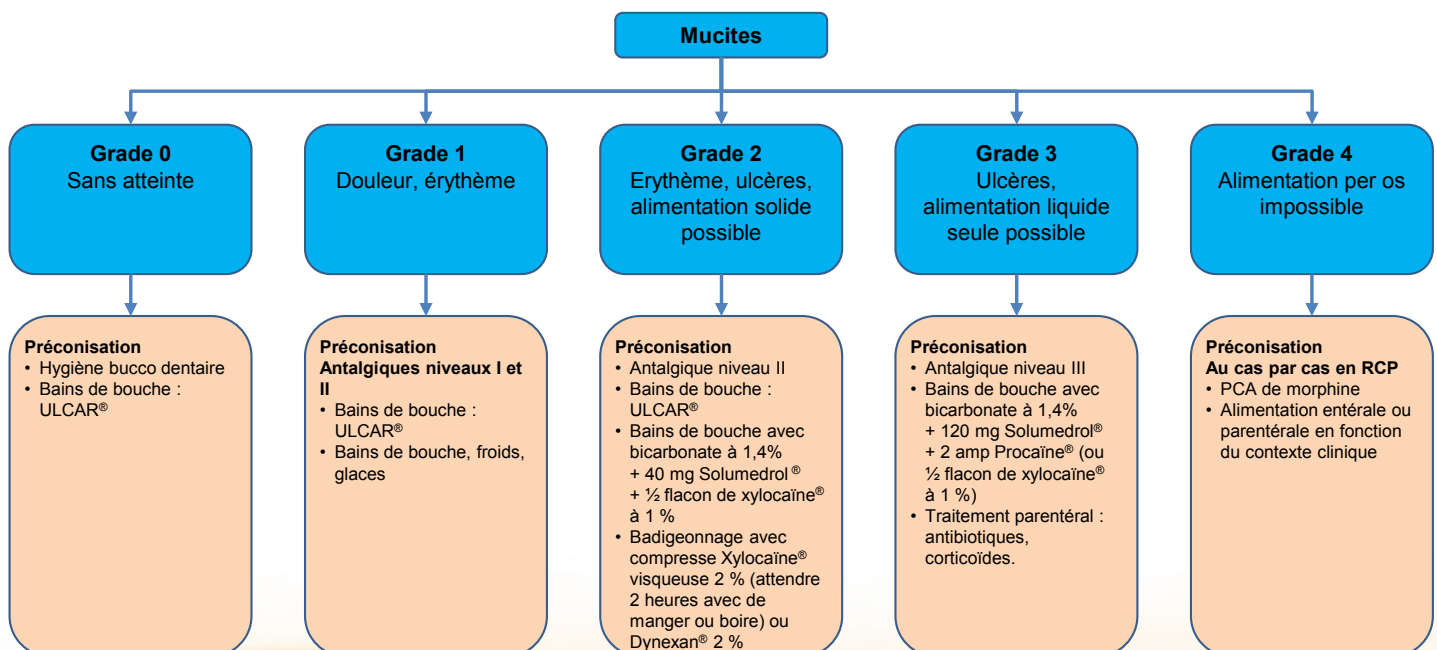
Antiangiogéniques et mucites :

1. Cela existe-t-il ?
2. Comment prévenir ?
3. Comment traiter ?

### Réponse 14 :

1. Oui
2. une bonne hygiène bucco-dentaire
3. Utiliser des bains de bouche à base de bicarbonate 14pMille 14 à volonté, des corticoïdes topiques (Dermaal®), du gel de lidocaïne si douleur. Parfois, on est obligé d'arrêter ou de diminuer les doses transitoirement.

Références bibliographiques : 1/ Peterson DE. et al. Management of oral and gastro-intestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncology 2010;21 Suppl 5:v261-5. 2/ Préconisations pour la pratique clinique: Saint Paul de Vence 2009: candidoses oropharyngées. Oncologie, 2009; 11: 682-684. 3/ Keefe DM; et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007; 109: 820- 831.



Retour au menu