



EFFETS INDÉSIRABLES DES CHIMIOTHÉRAPIES

RETROUVÉS CHEZ LES
PERSONNES ÂGÉES ATTEINTES
D'UN CANCER

~

LES CANCERS DIGESTIFS

INTRODUCTION :

Ce document vise à aider les gériatres et IDE lors des évaluations oncogériatriques en listant de façon non exhaustive les effets secondaires retrouvés chez les patients traités pour un cancer digestif par chimiothérapie et thérapies ciblées.

Il a été réalisé par un gériatre de l'UCOG pl, avec l'aide de pharmaciens et d'oncologues des Pays de la Loire puis relu et validé par l'OMEDIT pl et l'observatoire dédié au cancer Bretagne Pays de la Loire.


Dans ce document, seront décrits les molécules utilisées dans

- le cancer colorectal
- le cancer gastrique
- le cancer pancréatique
- le cancer de l'œsophage
- le Cholangiocarcinome

Les molécules utilisées dans chacun de ces cancers ont été répertoriées.

Il suffit de cliquer sur la molécule citée dans la liste pour être dirigé vers cette dernière.

La liste des protocoles est citée pour chacun des cancers notés ci-dessus.

Pour chacune des molécules, les effets indésirables fréquents ou à connaître sont mis en tête de chapitre et repérable par le symbole . Il est mentionné les spécificités gériatriques si présentes ou retrouvées.

Légende :

Libellés utilisés pour l'évaluation des effets secondaires :

- très fréquent : plus de 1/10
- fréquent : de 1/10 à 1/100
- peu fréquent : de 1/100 à 1/1000
- rare de 1/1000 à 1/10000

Le degré de gravité des effets indésirables sont décrits selon la classification OMS (grade 1=G1 ; grade 2=G2 ; grade 3=G3 ; grade 4=G4 ; grade 1-4=G1-4)

TABLE DES MATIERES

LES PROTOCOLES	4
LES MOLECULES UTILISEES	7
LES CHIMIOETHERAPIES	7
ACIDE FOLINIQUE +5FU :	7
CAPECITABINE (XELODA ®)	9
CISPLATINE	11
DOCETAXEL(TAXOTERE)	13
EPIRUBICINE (FARMORUBICINE)	15
GEMCITABINE (GEMZAR®).....	16
IRINOTECAN (CAMPTO)	17
OXALIPLATINE (ELOXATIN)	18
PACLITAXEL (TAXOL)	19
RALITREXED(TOMUDEX).....	20
LES THERAPIES CIBLEES	21
AFLIBERCEPT (ZALTRAP).....	21
BEVACIZUMAB (AVASTIN)	23
CETUXIMAB (erbitux).....	25
TRASTUZUMAB (HERCEPTIN).....	27
PANITUMUMAB (VECTIBIX).....	28
REGORAFENID (STIVARGA).....	29

LES PROTOCOLES

CANCERS COLORECTAUX

Les molécules

- [ACIDE FOLINIQUE +5FU TRAITEMENT IV](#)
- [CAPECITABINE \(XELODA®\) TRAITEMENT PER OS](#)
- [OXALIPLATINE \(ELOXATIN\) TRAITEMENT IV](#)
- [IRINOTECAN \(CAMPOT\) TRAITEMENT IV](#)
- [BEVACIZUMAB \(AVASTIN\) TRAITEMENT IV](#)
- [RALITREXED \(TOMUDEX\) TRAITEMENT IV](#)
- [REGORAFENID \(STIVARGA\) TRAITEMENT PER OS](#)
- [CETUXIMAB \(ERBITUX\) TRAITEMENT IV](#)
- [PANITUMUMAB \(VECTIBIX\) TRAITEMENT IV](#)
- [RALITREXED \(TOMUDEX\) TRAITEMENT IV](#)
- [AFLIBERCET \(ZALTARP\) TRAITEMENT IV](#)

Les protocoles et les associations fréquentes

En situation adjuvante :

- Bithérapie : FOLFOX (5FU+OXALIPLATINE) traitement standard à discuter chez les personnes âgées
- LV5FU
- CAPECITABINE

Dans le cancer métastatique :

-En monothérapie :

- XELODA
- VECTIBIX
- ERBITUX
- 5FU
- TOMUDEX
- REGORAFENIB

-En association

- LV5FU ou XELODA +/- BEVACIZUMAB
- FOLFIRI (5FU+IRINOTECAN) ou XELIRI (XELODA+IRINOTECAN) +/- BEVACIZUMAB
- FOLFOX (5FU+OXALIPLATINE) ou XELOX (XELODA+OXALIPLATINE) +/- BEVACIZUMAB
- FOLFIRI (5FU+IRINOTECAN) +/- CETUXIMAB OU PANITUMUMAB (si *KRAS/NRAS non muté*)
- FOLFOX (5FU+OXALIPLATINE) +/- CETUXIMAB OU PANITUMUMAB (si *KRAS/NRAS non muté*)
- FOLFIRI (5FU+IRINOTECAN) + AFLIBERCET
- FOLFIRINOX (5FU+OXALIPLATINE+IRINOTECAN) +/- BEVACIZUMAB (particulièrement si BRAF muté)

CANCERS GASTRIQUES

Les molécules

- [ACIDE FOLINIQUE +5FU : TRAITEMENT IV](#)
- [CAPECITABINE \(XELODA®\) TRAITEMENT PER OS](#)
- [CISPLATINE TRAITEMENT IV](#)
- [OXALIPLATINE TRAITEMENT IV](#)
- [EPIRUBICINE TRAITEMENT IV](#)
- [DOCETAXEL \(TAXOTERE\) TRAITEMENT IV](#)
- [PACLITAXEL \(TAXOL\) TRAITEMENT IV](#)
- [TRASTUZUMAB \(HERCEPTIN\) TRAITEMENT IV](#)

Les protocoles et associations fréquentes

En situation non métastatique localement avancée :

- LV5FU + CISPLATINE
- FOLFOX : 5FU+OXALIPLATINE
- ECC : EPIRUBICINE+CISPLATINE+CAPECITABINE
- ECF : EPIRUBICINE+CISPLATINE+5FU
- EOX : EPIRUBICINE+OXALIPLATINE+CAPECITABINE
- EOF : EPIRUBICINE+OXALIPLATINE+ 5FU

Dans le cancer métastatique :

- LV5FU + CISPLATINE +/-associée à L'HERCEPTIN (si HERB2 +++)
- FOLFOX : 5FU+OXALIPLATINE
- ECC : EPIRUBICINE+CISPLATINE+CAPECITABINE
- ECF : EPIRUBICINE+CISPLATINE+5FU
- EOX : EPIRUBICINE+OXALIPLATINE+CAPECITABINE
- DCF ou TCF : DOCETAXEL+5 FU+CISPLATINE
- XELOX : 5FU+OXALIPLATINE
- DOCETAXEL
- PACLITAXEL
- FOLFIRI : 5 FU+ IRINOTECAN

CANCERS PANCREATIQUES

Les molécules

- [GEMCITABINE \(GEMZAR®\) TRAITEMENT IV](#)
- [ACIDE FOLINIQUE +5FU : TRAITEMENT IV](#)
- [IRINOTECAN \(CAMPTO\) TRAITEMENT IV](#)
- [OXALIPLATINE \(ELOXATIN\) TRAITEMENT IV](#)
- [CISPLATINE TRAITEMENT IV](#)

Les protocoles et associations fréquentes

En monothérapie :

- GEMZAR

En association :

- FOLFIRINOX : 5FU + IRINOTECAN + OXALIPLATINE
- LV5FU-CISPLATINE

CANCERS DE L'OESOPHAGE : CARCINOME EPIDERMOIDE ET ADENOCARCINOME DU BAS OESOPHAGE

Les molécules

- [OXALIPLATINE \(ELOXATIN\) TRAITEMENT IV](#)
- [ACIDE FOLINIQUE +5FU TRAITEMENT IV](#)
- [CISPLATINE TRAITEMENT IV](#)
- [PACLITAXEL\(TAXOL\) TRAITEMENT IV](#)
- [DOCETAXEL\(TAXOTERE\) TRAITEMENT IV](#)
- [TRASTUZUMAB \(HERCEPTIN\) TRAITEMENT IV](#)

Les protocoles et associations fréquentes

- FOLFOX : 5FU+OXALIPLATINE
- LV5FU + CISPLATINE +/- TRASTUZUMAB
- PACLITAXEL
- DCF ou TCF : DOCETAXEL+5 FU+CISPLATINE

CHOLANGIOMES

Les molécules

- [GEMCITABINE \(GEMZAR®\) TRAITEMENT IV](#)
- [CISPLATINE TRAITEMENT IV](#)
- [OXALIPLATINE \(ELOXATIN\) TRAITEMENT IV](#)
- [ACIDE FOLINIQUE +5FU TRAITEMENT IV](#)
- [CISPLATINE TRAITEMENT IV](#)

Les protocoles et associations fréquentes

GEMZAR+CISPLATINE

GEMOX : GEMZAR+OXALIPLATINE

LV5FU+ CISPLATINE

ACIDE FOLINIQUE +5FU :

Voie d'administration : IV

⚠ Les effets secondaires les plus fréquents:

- diarrhées
- stomatite, mucite
- myélosuppression modérée
- érythrodysesthésie palmo-plantaire

Les effets secondaires à connaître :

- précordialgies, modifications transitoires de l'ECG, exceptionnellement d'infarctus du myocarde

Détail des effets secondaires

Le FLUORO-URACILE :

Toxicité dose-dépendante variable en fonction du schéma d'administration. Elle touche essentiellement les épithéliums à renouvellement rapide (épithélium digestif et tissu hématopoïétique). Elle se traduit par une diarrhée, une stomatite et une myélosuppression modérée dont le nadir se situe aux alentours de 10 jours après l'injection.

Certains malades atteints d'un **déficit congénital partiel en DPD** peuvent développer des toxicités sévères hématologiques et des muqueuses

A l'exception des cas rares de déficit en DPD, le 5-FU est une drogue extrêmement bien tolérée, notamment avec le schéma LV5FU2, avec des taux de toxicités sévères (neutropénie, mucite, diarrhée) inférieurs à 5 %

Affections hématologiques et du système lymphatique : Toxicité hématologique modérée : leucopénie et thrombopénie et rares anémies. Neutropénie majorée en cas de bolus.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Sécheresse de la peau, coloration brunâtre des trajets veineux, **syndrome main-pied : érythrodysesthésie palmo-plantaire** (surtout en cas de perfusion lente), photosensibilisation

Affections oculaires : Conjonctivite, larmoiement. Voir ulcération cornéenne, rare alopécie

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhées, stomatite et mucite parfois nausées, vomissements

Troubles neurologiques : ataxies cérébelleuses.

Toxicité cardiaque : quelques **précordialgies**, modifications transitoires de l'ECG et exceptionnellement d'infarctus du myocarde, le plus souvent lors de la première cure et plus précocement vers le deuxième ou troisième jour.

Chez les patients présentant des antécédents cardiaques, alcooliques et/ou tabagiques, il conviendra de pratiquer une surveillance cardiaque au cours des 3 premières cures de 5 FU, lors d'une perfusion I.V continue.

Le LEVOFOLINATE de calcium

Troubles psychiatriques

Rare (0,01-0,1%) : insomnies, agitation et dépression après de fortes doses.

Troubles gastro-intestinaux

Rare (0,01-0,1%) : troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.

Troubles neurologiques

Rare (0,01-0,1%) : augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques).

Troubles généraux et réactions au site d'injection

Peu fréquent (0,1-1%) : de la fièvre a été observée après l'administration d'une solution injectable de folinate de calcium.

ACIDE FOLINIQUE ET 5 FU

L'administration de lévofolinate de calcium doit être faite avant celle du 5-fluorouracile et par voie veineuse exclusivement

Surveillance de la calcémie : supplémentation en cas d'hypocalcémie

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Toxicités sévères non hématologiques, notamment le syndrome mains-pieds, plus fréquentes chez les malades âgés de plus de 70 ans (1).

A l'exception des leucopénies, les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées, stomatite) ne sont pas plus fréquents chez les malades âgés.

Le lévofolinate de calcium peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluorouracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucites, des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes.

Si radiothérapie préalable : recommandation d'une dose réduite de 5-fluorouracile.

En association avec l'OXALIPLATINE: (2)

*Dans le cancer du colon métastatique : traitement par FOLFOX : fatigue, déshydratation, diarrhée, leucopénie et syncope plus fréquents chez les patients de plus de 65 ans : différence non statistiquement significative

*Si traitement adjuvant du cancer du côlon par FOLFOX : granulocytopenie de grades 3 et 4, neurotoxicité plus fréquentes : différence non statistiquement significative

Traitement en situation adjuvante

Chez les sujets de plus de 70 ans une monochimiothérapie par fluoropyrimidine seule est recommandée (niveau de la recommandation : grade B).

Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, traitement par :

- association 5FU-acide folinique (niveau de la recommandation : grade A) selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)

- 5FU oral : capécitabine ou UFT (niveau de la recommandation : grade A).

Actuellement Etude ADAGE en cours : évaluation du traitement adjuvant chez les personnes âgées

Comparaison CAPECITABINE/5FU (3)

L'essai britannique FOCUS 2 :

En ce qui concerne la comparaison de la capécitabine au 5-FU, la tolérance de grades 3 et 4 apparaît meilleure pour le 5-FU. Ceci est notamment lié aux syndrômes main-pieds pour la capécitabine en monothérapie, et aux diarrhées dans le bras capox

Interactions médicamenteuses

Interféron alpha

Augmentation de la toxicité gastro-intestinale du fluoro-uracile.

Anticoagulants (augmenter la fréquence de surveillance INR)

La **cimétidine** peut augmenter la concentration sanguine du Fluoro-Uracile.

Références

VIDAL : [ACIDE L-FOLINIQUE \(sel de calcium\) 10 mg/ml sol inj \(ELVORINE\)](#) : mise à jour RCP 07/04/2016

ANSM : [FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion](#) : RCP 21/03/12 (mise à jour 27/02/2017)

[ELOXATIN](#): monographie de produit, sanofi-aventis, révision mars 2015

[Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ?](#)

Gaetan Des Guetz, Elisabeth Carola

Rev Med Suisse 2009;1116-1123

(1) [A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients](#)

OxaSargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al ;

N Engl J Med 2001;345:1091-7

Gastroentérologie Clinique et Biologique Vol 26, N° 1 - janvier 2002pp. 38-47

(2) [Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.](#)

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al

N Engl J Med 2004;350:2343-51.

(3) Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer: The FOCUS 2 trial.

Seymour MT, Maughan TS, Wasan HS, et al.

J Clin Oncol 2007;25:9030

Voie d'administration Per os

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **anorexie, asthénie**
- **neutropénie, anémie**
- **diarrhées**
- **stomatite, mucite**
- **syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire**

Détail des effets secondaires

Contre indiqué si la clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn

Toxicités doses limitantes et réversibles : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, stomatite

Altération de l'état général :

- très fréquent : anorexie, asthénie
- fréquent diminution de l'appétit, malaises, douleur thoracique non cardiaque

Affections hématologiques :

- fréquent : neutropénie, anémie

Affections gastro-intestinales :

- très fréquent : diarrhées (sévères possibles), vomissements, nausées, douleurs abdominales
- fréquent : constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche, selles impérieuses, hémorragie gastro-intestinale, déshydrations

Affection des muqueuses : sécheresse buccale, stomatite, mucite

Affections de la peau et du tissu sous cutané :

- très fréquent : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire,
- fréquent : alopecie, érythème, sécheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale.

Affections oculaires :

- fréquent : larmoiement, conjonctivite

Affections vasculaires et cardiaque :

- peu fréquent : thrombophlébite, cardiotoxicité (ischémie myocardique, arythmie) : attention aux patients ayant des antécédents cardiaques

Infections:

- fréquent : herpès simplex, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses

Toxicité rénale : augmentation des troubles rénaux chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée

Affections du système nerveux :

- fréquent : céphalées, vertiges, paresthésie, dysgueusie
- peu fréquent : troubles de la mémoire et troubles de l'équilibre

Affections hépatobiliaires :

- fréquent : hyper bilirubinémie.

Affections des voies respiratoires :

- fréquent : dyspnée, épistaxis, toux, rhinorrhée

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- fréquent : douleur des extrémités, douleur dorsale, arthralgies.

Affections psychiatriques :

- peu fréquent : insomnie, anxiété

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées plus important

Diminution du risque de développer une neutropénie.

-En monothérapie par la capécitabine, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de 60 ans ou plus comparés aux patients plus jeunes.

-Capécitabine associée à d'autres produit : les patients âgés (≥ 65 ans) ont présenté **davantage d'effets indésirables de grade 3 et 4**, y compris ceux pouvant mener à un arrêt du traitement, comparativement aux patients plus jeunes. Une surveillance attentive des patients âgés de 60 ans ou plus est recommandée.

- En association avec le docétaxel : une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez des patients âgés de 60 ans ou plus. Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, une réduction de la première dose de capécitabine à 75 % (950 mg/m² deux fois par jour) est recommandée. Si aucune toxicité n'est observée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, avec une posologie initiale réduite de capécitabine en association au docétaxel, la posologie de capécitabine peut être prudemment augmentée jusqu'à 1250 mg/m² deux fois par jour.

- **En association avec l'irinotécan** : chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une réduction de la posologie initiale de capécitabine à 800 mg/m² deux fois par jour est recommandée

- Traitement en situation adjuvante

Chez les sujets de plus de 70 ans une monochimiothérapie par fluoropyrimidine seule est recommandée (niveau de la recommandation : grade B).

Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, traitement par :

- association 5FU-acide folinique (niveau de la recommandation : grade A)

selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)

- 5FU oral : capécitabine ou UFT (niveau de la recommandation : grade A).

Actuellement Etude ADAGE en cours : évaluation du traitement adjuvant chez les personnes âgées

-Comparaison CAPECITABINE/5FU (1)

L'essai britannique FOCUS 2 :

En ce qui concerne la comparaison de la capécitabine au 5-FU, la tolérance de grades 3 et 4 apparaît meilleure pour le 5-FU. Ceci est notamment lié aux syndrômes main-pieds pour la capécitabine en monothérapie, et aux diarrhées dans le bras capox

Interactions médicamenteuses

Substrats du cytochrome P-450 2C9

anticoagulants coumariniques (surveillance INR),

phénitoïne (augmentation de la concentration plasmatique, surveillance des taux plasmatiques de phénytoïne))

IPP (substituer par d'autres antiacides)

acide folinique(peut augmenter la toxicité du 5FU)

sorivudine et apparentés, allopurinol (diminution possible de l'efficacité du 5FU),

interféron alpha

Vaccins inactivés

Tisanes ou préparation de phytothérapie

Références

VIDAL : [CAPECITABINE 150 mg cp \(XELODA\)](#) : RCP révision le 14/01/2016

[XELODA site HAS](#)

Observatoire du médicament OMEDIT pays de la Loire : [FICHE XELODA](#)

[Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ?](#)

Gaetan Des Guetz, Elisabeth Carola

Rev Med Suisse 2009;1116-1123

(1) Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer : The FOCUS 2 trial.

Seymour MT, Maughan TS, Wasan HS, et al

J Clin Oncol (Meeting abstracts) 2007;25:9030

CISPLATINE

Voie d'administration en perfusion intraveineuse (IV stricte)

Les effets secondaires les plus fréquents:

- Anémie, leucopénie, thrombopénie
- Anorexie, nausées, vomissements
- Vision trouble et modification de la perception des couleurs
- Neuropathies périphériques
- Toxicité rénale

Les effets secondaires à connaître :

- Ototoxicité

Détail des effets secondaires

Mise garde en cas d'atteinte auditive préalable et Clairance inférieure à 60ml/mn.

Surveillance de la CLAIRANCE avant chaque traitement (doit être supérieure à 60ml/mn).

Maintenir une bonne hydratation avant et après la perfusion, hyperhydratation en fonction des doses (maintenir une diurèse de 3l/24h en cas de fortes doses).

Toxicité rénale: ++

- nécrose tubulaire aigüe évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines.
 - insuffisance rénale chronique: dose dépendante et, cumulative → limiter les doses de cisplatine voire à modifier le traitement;
 - troubles hydro-électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie) habituellement pour des doses supérieures à 50 mg/m²;
 - une hyperuricémie aussi fréquente que l'atteinte rénale
- la toxicité rénale est favorisée par la dose, l'administration bolus, l'accumulation, les médicaments néphrotoxiques associés et le terrain (sujet âgé, diabète, hypokaliémie, obstacle sur les voies excrétrices)

Toxicité hématologique: très fréquent

- une myélodépression dose-dépendante, cumulative : leucopénie et/ou une thrombopénie.
- plus fréquente : anémie chronique, dose dépendante et cumulative. (25–30%).

Toxicité gastro-intestinale:

- Très fréquent : anorexie, nausées, vomissements, dose-dépendants, survenue une à quatre heures après l'administration du produit (traitement antiémétique préventif)
- possibles vomissements retardés.
- Rares diarrhées

Toxicité auditive: +

- Possible après une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine : bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz), plus rarement, sur les fréquences conversationnelles.
- Ototoxicité (uni ou bilatérale) :

plus fréquente et plus sévère avec forte intensité et répétition des doses majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.

Toxicité neurologique: ++

- des neuropathies périphériques (surtout sensibles) : paresthésies, faiblesse musculaire, fourmillements, crampes musculaires

cumulative et dose-dépendante
Attention si association avec d'autres produits neurotoxiques
Attention en cas neuropathies pré-existantes;

- Possible pertes de goût.
- Rares atteintes centrales : cécité transitoire, convulsions

Toxicité ophtalmologique :

Très fréquent (dose-dépendante): vision trouble et modification de la perception des couleurs (23%) avec perte de la discrimination des couleurs dans le spectre bleu-jaune, peut durer plus d'un an.

Toxicité cutanée : rares alopecies

Réactions allergiques type anaphylactique

Rarement : troubles cardiaques, élévation des transaminases

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

De façon général mais plus spécifiquement chez le sujet âgé :

Attention à la fonction cardiaque en cas d'hyperhydratation.

Mises en garde spéciales : ne pas utiliser quand

· atteinte de la fonction rénale avec une clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft) ou mesurée inférieure à 60 ml/min,

· atteinte auditive,

Un **audiogramme** et un **examen neurologique** doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.

Interactions médicamenteuses

AVK

Association contre-indiquée : vaccin anti-méningococcique Phénytoïne

Association déconseillée : vaccins vivants atténués

Association à prendre en compte : Immunosuppresseurs (ciclosporine tacrolimus), aminosides (ototoxicité)

Références

[VIDAL : CISPLATINE 1 mg/ml sol diluer p perf \(CISPLATINE ACCORD\)](#) : mise à jour 15/2/2016

ANSM : [CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion](#) : RCP 09/12/14

Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé : une aide à l'adaptation des doses, Volume 95, supplément 8, FMC Oncogériatrie

DOCÉTAXEL (TAXOTERE)

Voie d'administration IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Neutropénie (très fréquent), Anémie (fréquent)**
- **Nausées, vomissements, Diarrhées**
- **Neurotoxicité périphérique**
- **Alopécie, Rash avec éruptions, Troubles unguéaux**
- **Arthromyalgie**
- **Rétention hydrique**
- **Asthénie**

A savoir : corticoïdes en prémédication

Détail des effets secondaires

Toxicité hématologique :

- Neutropénie : Le plus fréquent des effets secondaires
 - . réversible et non cumulative
 - . la médiane d'apparition du nadir et durée médiane de neutropénie sévère (<500/mm³) :7 jours
 - . mise en place de GCSF si neutropénie compliquée, (G4: 76,4 %)
- Anémie (G3/4: 8,9 %); Fréquent

Toxicité digestive : Très fréquent

- Nausées (G3/4: 4 %);
- Vomissements (G3/4: 3 %),
- Stomatite (G3/4: 5,3 %),
- Diarrhées (G3/4: 4 %)

Affections du système nerveux: Très fréquent

- Neurotoxicité périphérique : Paresthésies, dysesthésies ou sensations douloureuses à type de brûlure. caractérisées par une faiblesse.
 - . Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1 %);
 - . Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4 %);

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent

- Alopécie peut-être définitive (casque réfrigérant)
- Rash avec éruptions
 - . Localisation : principalement au niveau des pieds et des mains, mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax
 - . fréquemment associées à un prurit à type de brûlures survenues dans la semaine suivant la perfusion.
 - . Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement. (sévère: 11,2%)
- Troubles unguéaux :
 - hypo ou une hyperpigmentation des ongles
 - douleur
 - onycholyse (sévère: 2,6 %)

Affections musculosquelettiques et systémiques : Très fréquent

- Arthromyalgie (sévère 1.4 %)

Troubles généraux: Très fréquent

- Rétention hydrique (sévère: 6,5 %)
 - Très fréquent : Œdème périphérique
 - Moins fréquemment : épanchement pleural, épanchement péricardique, ascite
- Asthénie (sévère: 11,2%)

Affections du système immunitaire:

Des réactions d'hypersensibilité (solupred en prémédication)

Toxicité cardiaque : fréquent : Arythmie (G3/4: 0.7 %)

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé (VIDAL).

En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus

Une analyse des données sur l'innocuité réalisée chez des patients de 60 ans et plus a mis en évidence une augmentation de la fréquence des effets indésirables de classe 3 et 4 liés au traitement lors de l'emploi de TAXOTERE en association avec Xeloda®. Les effets indésirables graves liés au traitement et les arrêts prématurés du traitement pour cause d'effets indésirables ont été moins nombreux chez les patients de moins de 60 ans.

Dans une étude sur le cancer gastrique, traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, 74 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables graves était supérieure chez les patients âgés comparés aux patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables suivants (quel que soit le grade) léthargie, stomatites, infections était supérieure d'au moins 10 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à celle observée chez les sujets plus jeunes.

Les patients âgés traités avec le protocole TCF feront l'objet d'une surveillance attentive.

« Le docétaxel est le premier médicament anticancéreux pour lequel une analyse pharmacocinétique de la population a été réalisée dès la phase I du développement. L'analyse finale a groupé les résultats de 24 études de phase II et comprenait plus de 600 patients. Les auteurs ont pu ainsi montrer que la pharmacocinétique du DOCETAXEL après la première cure était un facteur prédictif de la toxicité hématologique. Les principales co-variables d'intérêt étaient l'âge (plus de 71 ans), la surface corporelle, l'acide alpha-glucoprotéique, l'albumine et la fonction hépatique. (..) Des études réalisées spécifiquement chez le sujet âgé ont montré une bonne efficacité dans cette population mais une **plus grande sensibilité à la neutropénie induite** par le traitement » (1)

Interactions médicamenteuses

cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, le kétoconazole et l'érythromycine.

La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

En cas d'association à **des inhibiteurs du CYP3A4**, la survenue d'effets indésirables liés au docétaxel peut s'accroître, conséquence d'une réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine et voriconazole) ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être discutée.

Références

VIDAL : [DOCETAXEL 20 mg/ml sol diluer p perf](#) , RCP du 23/02/2017

ANSM : [DOCETAXEL ARROW 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 17/10/2014](#) RCP du 17/10/14

ANSM : [CAPECITABINE ARROW 500 mg, comprimé pelliculé](#) RCP du 18/07/16

(1) [Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé : une aide à l'adaptation des doses](#)

Tranchand B, Falandry C, You B, Girad P, Ribba B, Tod M, Freuer G

Bull cancer 2008

Volume 95, supplément 8, FMC Oncogériatrie

EPIRUBICINE (FARMORUBICINE)

Voie d'administration : en perfusion intraveineuse (IV stricte)

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Anorexie**
- **Leucopénie (neutropénie)**
- **Alopécie**

Les effets secondaires à connaître :

- **Myocardiopathie tardive**
- **Syndrome de lyse tumoral**
- **Nécrose cutanée sévère en cas d'extravasation**

Détail des effets secondaires

Sur le plan général :

Fréquent : Anorexie, infections

Rare : Asthénie et fièvre,

Rares allergies

Toxicité hématologique :

Très fréquent : Leucopénie (neutropénie) : réversible et dose- dépendante (facteur limitant)

Peu fréquent : Thrombopénie, anémie

Rare : LA secondaires : LAL et LAM. Latence 1 à 3 ans

Toxicité gastro-intestinale:

Fréquent : stomatite, mucite, œsophagite, nausées, vomissements, diarrhées

Toxicité cardiaque: Rare **cardiotoxicité** avec :

- des **évènements précoces** : tachycardie sinusale, cas de tachyarythmie
- des **évènements tardifs** (en fin de traitement ou après 2/3 mois voire plusieurs années) : myocardiopathie tardive entraînant une réduction du volume d'éjection ventriculaire et une insuffisance cardiaque

Attention à la fonction cardiaque : Traitement devant être évité chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique.

Affections vasculaires :

Fréquent : Bouffées de chaleur

Affection de la peau et des tissus cutanée :

Très fréquent : Alopécie

Affections rénales :

Très fréquent : Coloration des urines en rouge ½ jours après l'injection

Affection des organes de reproduction : Aménorrhée, azoospermie

Syndrome de lyse tumoral :

- hyperuricémie
- surveillance kaliémie, fonction rénale, calcémie

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

- Attention à la fonction cardiaque
- (1) Cette anthracycline est une molécule de choix chez le sujet âgé car elle présente une activité similaire à celle de la doxorubicine, avec une moindre cardiotoxicité.

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées : vaccins anti-amariile

Association déconseillées : vaccins vivants atténués et phénytoïne

Associations à prendre en compte : Immunosuppresseurs, AVK

Références

VIDAL : [FARMORUBICINE 200 mg/100 ml sol p perf](#) : RCP 10/07/2009 dernière mise à jour 08/08/2014

ANSM : [EPIRUBICINE MEDIPHA SANTE 2 mg/ml, solution pour perfusion](#), RCP du 23/06/2014

- (1) [Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé : une aide à l'adaptation des doses Volume 95, supplément 8, FMC Oncogériatrie](#)

Tranchant B., Falandry C., You B.

GEMCITABINE (GEMZAR®)

Voie d'administration IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Toxicité hématologique**
- **Elévation des taux des transaminases hépatiques**
- **Symptômes grippaux : fièvre, céphalées, frissons, myalgies**
- **Œdèmes périphériques incluant œdèmes de la face**

Détail des effets secondaires

Toxicité hématologique : Très fréquent

myélosuppression est généralement légère à modérée

- Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 %; Grade 4 = 6 %).

- Thrombopénie.

- Anémie.

Toxicité Gastro-intestinale : Nausées, accompagnées ou non de vomissements, diarrhées plus rares

Effets indésirables biologiques :

- Très fréquent : Elévation des taux des transaminases hépatiques (ASAT/ALAT) et des phosphatases alcalines, chez environ 60 % des patients; Fréquent : augmentation de la bilirubine

- Protéinurie et une hématurie chez environ 50 % des patients;

Affections respiratoires thoraciques et médiastinales : Dyspnée chez 10 à 40 % des patients, disparaît à l'arrêt du traitement. Pneumopathie interstitielle peu fréquente

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Eruptions cutanées de nature allergique surviennent chez environ 25 % des patients, et sont associées à un prurit chez 10 % des patients. Alopecie

Signes généraux :

*Très fréquent++

- Symptômes grippaux++ – : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, sensation de malaise, sueurs et difficultés à dormir ont également été rapportées

- Œdèmes périphériques-incluant œdèmes de la face. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement.

*fréquent :

- anorexie

- somnolence

La fréquence et la gravité des effets indésirables dépendent de la dose, du débit de perfusion et de l'intervalle entre les doses.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré la gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

Interactions médicamenteuses

Le vaccin anti-amarille (fièvre jaune) et les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés

Références

ANSM : [GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion](#) : RCP 14/12/2015

IRINOTÉCAN (CAMPTO)

Voie d'administration en IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Diarrhées, douleurs abdominales**
- **Syndrome aigu de type cholinergique**
- **Neutropénie**
- **Alopécie**

Détail des effets secondaires

Syndrome aigu de type cholinergique (fréquent) :

- diarrhées, douleurs abdominales, myosis, sueurs, hypersalivation durant 24h suivant l'administration (prévention : atropine)

Toxicité hématologique (très fréquent) :

- Neutropénie (délai médian 8 jours, 80% des cas), Anémie (60% des cas), Thrombocytopenie

Toxicité gastro-intestinale :

- Très fréquent : Diarrhée tardive (après plus de 24h suivant l'administration, sévère dans 10 à 20% des cas), Nausées et vomissements (sévéres dans 10% des cas),

- fréquent : Constipation

- rare : Hémorragie gastro-intestinale, perforation intestinale, ulcération digestive.

Affection de la peau et des tissus cutanée : très fréquent : Alopécie (réversible)

Réaction allergique : peu sévère

Troubles généraux : Fièvre (12%), asthénie, diminution de l'appétit.

Affections biologiques : augmentation de la créatinine, transaminases, bilirubine, phosphatases alcaline.

Si association IRINOTECAN-CAPECITABINE en comparaison CAPECITABINE seule :

- très fréquent : thrombose et embolie

- fréquent : réaction d'hypersensibilité, ischémie cardiaque/infarctus, neutropénie fébrile

Si association IRINOTECAN-5FU/FA-Bevacizumab : toxicité type HTA grade3

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé. Toutefois, la dose doit être choisie avec prudence dans cette population en raison de la fréquence plus importante de l'altération des fonctions biologiques. Cette population demande une surveillance plus étroite

Traitements en situation métastatique : Comparaison FOLFIRI/5FU en monothérapie :

L'essai 2001-02 de la FFCD1 montre que, contrairement à ce qui est rapporté chez les patients jeunes, une chimiothérapie par FOLFIRI (5FU + irinotécan) était plus toxique mais pas plus efficace qu'une chimiothérapie à base de 5FU seul chez les patients âgés.

Interactions médicamenteuses

Anticonvulsivant (carbamazepine, phénobarbital, phénytoïne) :

Ketoconazole

Le millepertuis

Sulfate d'atazanavir

Références

ANSM : [IRINOTECAN ARROW 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion](#) : RCP 15/09/2015

[Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ?](#)

Gaetan Des Guetz, Elisabeth Carola

Rev Med Suisse 2009;1116-1123

[Apparicio T et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer \(FFCD 2001-02\).](#) Ann Oncol 2016 Jan;27(1):121-7

OXALIPLATINE (ELOXATIN)

Voie d'administration en IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Réactions allergiques**
- **Neuropathie sensorielle périphérique**
- **Anémie, neutropénie, thrombopénie**
- **Toux**
- **Epistaxis**
- **Asthénie, anorexie**
- **nausées, vomissements**

Détail des effets secondaires

Affections hématologiques : très fréquent : Anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie

Réactions allergiques (très fréquent) pouvant survenir lors de la perfusion : bronchospasme, réaction cutanée, choc anaphylactique.

Affections neurologiques : neuropathie sensorielle périphérique aiguë et liée au cumul des doses : Hypersensibilité au froid, paresthésies des extrémités, dysesthésies pharyngolaryngées ; contractures de la mâchoire, spasmes musculaires, ataxies ; La toxicité limitant la dose d'oxaliplatine est neurologique. Elle met en jeu une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités avec ou sans crampes, souvent déclenchée par le froid. Ces symptômes surviennent chez jusqu'à 95% des patients traités. La durée de ces symptômes, qui régressent en général entre les cycles de traitement, augmente avec le nombre de cycles de traitement.

Affections hépatobiliaires : élévation des transaminases et de la bilirubine

Egalement très fréquents : infections, anorexie, asthénie, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, toux épistaxis, asthénie

Fréquents : dépression et insomnie, conjonctivite

Evènements les plus fréquents en association avec le 5-fluorouracil/l'acide folinique (5-FU/FA) :

- Affections hématologiques : neutropénie, thrombocytopenie
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées, vomissements et inflammation de la muqueuse

Les effets indésirables sont plus fréquents et plus sévères lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-FU/FA qu'avec le 5-FU/FA seul.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne de plus de 65 ans

En association avec le 5FU : (1)

*Dans le cancer du colon métastatique : traitement par FOLFOX : fatigue, déshydratation, diarrhée, leucopénie et syncope plus fréquents chez les patients de plus de 65 ans : différence non statistiquement significative

*Si traitement adjuvant du cancer du côlon par FOLFOX : granulocytopenie de grades 3 et 4, neurotoxicité plus fréquentes : différence non statistiquement significative

Interactions médicamenteuses

Pas d'interaction spécifique

Références

ANSM : [OXALIPLATINE ACCORD 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion](#) : RCP du 25/11/2016

[ELOXATIN](#): monographie de produit, sanofi-aventis, révision mars 2015

(1) [Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer](#)

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al.

N Engl J Med 2004;350:2343-51.

[Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ?](#)

Gaetan Des Guetz, Elisabeth Carola

Rev Med Suisse 2009;1116-1123

PACLITAXEL (TAXOL)

Voie d'administration en IV



Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Neutropénie, Anémie, Thrombocytopénie**
- **Myalgies et arthralgies**
- **neuropathies périphériques**
- **Nausées, vomissements**
- **Alopécie**

Détail des effets secondaires

Réactions allergiques :

- rare : hypersensibilité sévères
- réactions d'hypersensibilité mineures (34%)

Affections hématologiques +++

- neutropénie : le plus fréquent des effets secondaires, sévère (28 %)
- thrombocytopénie (11 %).
- anémie (64 %)

Affections neurologiques : neuropathies périphériques Les troubles sensoriels ont habituellement Une neuropathie préexistante résultant de thérapies antérieures ne contre-indique pas le traitement par TAXOL.

Affections musculosquelettiques : myalgies et arthralgies (60 %) et sévères dans 13 % des cas

Affections gastro-intestinales : très fréquent : Nausées, vomissements, diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : très fréquent : Alopécie.

Affections cardiovasculaire-vasculaires : fréquent : bradycardie, hypotension

Anorexie et asthénie très rare

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucun des effets indésirables observés n'est clairement influencé par l'âge.

Interactions médicamenteuses

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante du paclitaxel avec des médicaments inhibiteurs (par exemple, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil) ou inducteurs (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, névirapine) du CYP2C8 ou du 3A4.

Références

ANSM : [TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion](#) : RCP du 13/03/2015

RALTITREXED (TOMUDEX)

Voie d'administration En IVL

Les effets secondaires les plus fréquents:

- Diarrhées, nausées, vomissements
- leucopénie
- Eruptions cutanées, Alopécie, mucite
- asthénie, anorexie

Détail des effets secondaires

Contre-indication en cas d'insuffisance rénale

Toxicité hématologique : leucopénie (légère à modérée, très fréquent, au cours de la 2eme semaine), thrombopénie, anémie

Toxicité gastro-intestinale: très fréquent : diarrhées (légères à modérées), nausées, vomissements (souvent légers et sensibles aux antiémétiques classiques), constipation, douleurs abdominales

Toxicité ORL : mucite, stomatite, ulcérations buccales

Affection de la peau et des tissus cutané : éruptions cutanées (très fréquent), alopécie (fréquent), prurit, desquamation

Infections : cellulite (fréquent)

Effets indésirables biologiques : augmentation des transaminases (réversible), hyper bilirubinémie, Insuffisance rénale (attention à la déshydratation en cas de diarrhées et vomissements)

Troubles généraux : asthénie, anorexie (très fréquent), perte de poids, céphalées, crampes, dysgueusie

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Davantage d'effets toxiques de TOMUDEX : surveillance rigoureuse est recommandée pour déceler toute réaction indésirable possible, en particulier tout signe de toxicité gastro-intestinale (diarrhée ou inflammation des muqueuses).

Interactions médicamenteuses

Vaccin anti-marijuana (CI)

Phénytoïne (risque de convulsion)

Vaccins vivants atténués

Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)

AINS (CI)

Préparation à base d'acide folinique

Références

ANSM : [TOMUDEX 2 mg, poudre pour solution pour perfusion](#), RCP 07/11/2013

AFLIBERCEPT (ZALTRAP)

Voie d'administration en IV

! Les effets secondaires les plus fréquents:

Les effets indésirables (tous grades, incidence $\geq 20\%$) le plus fréquemment rapportés à une incidence supérieure d'au moins 2 % avec l'association ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à l'association placebo/FOLFIRI

- **Leucopénie, neutropénie,**
- **Diarrhée, stomatite, douleur abdominale, dysphonie**
- **Protéinurie, augmentation du taux de créatinine sérique,**
- **Augmentation des ASAT, ALAT**
- **Fatigue, perte de poids, diminution de l'appétit**
- **Hypertension**
- **Epistaxis, douleur abdominale, dysphonie**
- **Maux de tête**

Les effets secondaires à connaître

- **Hémorragie**
- **Perforations gastro-intestinales, fistules**
- **Evènement thromboembolique veineux et artériel**
- **Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection**
- **Mauvaise cicatrisation des plaies**
- **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)**

Détail des effets secondaires

Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) à une incidence supérieure d'au moins 2 % pour ZALTRAP/FOLFIRI comparativement au placebo/FOLFIRI étaient, par ordre de fréquence décroissante : neutropénie, diarrhée, hypertension, leucopénie, stomatite, fatigue, protéinurie et asthénie.

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt permanent du traitement chez $\geq 1\%$ des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI étaient des troubles vasculaires (3,8 %), incluant hypertension (2,3 %), infections (3,4 %), asthénie/fatigue (1,6 %, 2,1 %), diarrhée (2,3 %), déshydratation (1 %), stomatite (1,1 %), neutropénie (1,1 %), protéinurie (1,5 %) et embolie pulmonaire (1,1 %).

Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI dans l'étude sur le cancer colorectal métastatique (CCRM)

Infections et infestations

- Très fréquent : Infection
- Fréquent : Infection neutropénique/septicémie, Infection des voies urinaires, Rhinopharyngite

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très fréquent : Leucopénie, Neutropénie, Thrombocytopénie
- Fréquent : Neutropénie fébrile

Affections du système immunitaire

- : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Très fréquent : Diminution de l'appétit, Perte de poids
- Fréquent : Déshydratation

Affections cardiaques

- Peu fréquent : Insuffisance cardiaque
- Rare : Diminution de la fraction d'éjection

Affections du système nerveux

- Très fréquent : Maux de tête
- Peu fréquent : SEPR

Affections vasculaires

- Très fréquent : Hypertension, Hémorragie,
- Fréquent : Événements thromboemboliques artériels, Événements thromboemboliques veineux

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Très fréquent : Dyspnée, Épistaxis, Dysphonie
- Fréquent : Douleur oropharyngée, Rhinorrhée

Affections gastro-intestinales

- Très fréquent : Diarrhée, Stomatite, Douleur abdominale, Douleur abdominale haute
- Fréquent : Hémorragie rectale, Fistule, Stomatite aphteuse, Hémorroïdes, Proctalgie, Douleur dentaire
- Peu fréquent : Perforation gastro-intestinale

Affections hépato-biliaires

- Très fréquent Augmentation des ASAT, Augmentation des ALAT

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très fréquent : Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
- Fréquent : Hyperpigmentation cutanée
- Peu fréquent : Retard à la cicatrisation de plaies

Affections musculo-squelettiques et systémiques

-Peu fréquent : Ostéonécrose de la mâchoire

Affections du rein et des voies urinaires

-Très fréquent : Protéinurie, Augmentation du taux de créatinine sérique

-Peu fréquent : Syndrome néphrotique, Microangiopathie thrombotique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

-Très fréquent : Fatigue

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Dans l'étude pivot sur le CCRM, 28,2 % des patients étaient dans la tranche d'âge de ≥ 65 à < 75 ans, et 5,4 % des patients étaient âgés ≥ 75 ans. Aucun ajustement de la posologie de ZALTRAP n'est requis chez les personnes âgées.

Les patients âgés de 65 ans et plus ont un risque accru de **diarrhée, d'étourdissements, d'asthénie, de perte de poids et de déshydratation**. Une surveillance étroite est recommandée de manière à déceler et traiter rapidement les signes et symptômes de diarrhée et de déshydratation et pour réduire au minimum le risque potentiel

Interactions médicamenteuses

Les données de pharmacocinétique de population et les comparaisons entre les études n'ont pas révélé d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre aflibercept et FOLFIRI.

Références

VIDAL : [ZALTRAP 25 mg/ml sol diluer p perf](#) : RCP 24/10/16

BÉVACIZUMAB (AVASTIN)

Voie d'administration En IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- HTA, Embolie pulmonaire, thrombose veineuse et artériel
- Asthénie, anorexie
- Diarrhées, nausées, vomissements, Douleurs abdominales
- Neutropénie
-

Les effets secondaires à connaître :

- Complication de la cicatrisation
- risque hémorragique majoré
- protéinurie

Détail des effets secondaires

Toxicité gastro-intestinale :

Très fréquent : diarrhées, nausées, vomissements

Fréquent : perforation gastro-intestinales (nécrose, 2% dans le cancer colorectal), fistules, occlusion intestinale.

Toxicité cardio-vasculaire :

- HTA: surveillance tensionnelle avant chaque traitement.

- Insuffisance cardiaque congestive : diminution asymptomatique de la fraction d'éjection.

- Infarctus

Toxicité rénale : protéinurie (bandelette urinaire réalisée avant chaque traitement : micro-angiopathie thrombotique rénale.), syndrome néphrotique, insuffisance rénale

Événements thrombo-emboliques :

Très fréquent : Embolie pulmonaire, thrombose veineuse,

Fréquent : thromboembolique artériel

Ischémies mésentériques, AVC, AIT

Réaction allergiques : au cours de la perfusion, rash cutané, difficultés respiratoires..

Toxicité hématologique :

Très fréquent : neutropénie (majorée en cas d'association avec une chimiothérapie), thrombopénie,

Fréquent : anémie

Complication de la cicatrisation : initialisation au moins 28 jours après une chirurgie lourde, ou après cicatrisation de plaie.

Syndrome hémorragique : fréquent : risque hémorragique majoré

Affection ORL : dysphonie

Affection de la peau et des tissus cutanée : fréquent : syndrome mains/pieds (en association avec la capecitabine)

Toxicité neurologique :

- Dysgnésie, céphalées

- Neuropathies sensitives (en association avec oxaliplatine et paclitaxel)

- Rarement : Leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR : céphalées, troubles de la vision, +/- HTA)

Troubles généraux :

- Douleurs : arthralgies, myalgies.

- Asthénie, anorexie (très fréquente), amaigrissement

Effets indésirables biologiques

- Déficit en vitamine B12 et en folates

- Hypothyroïdie

En association : Association avec des traitements à base de sels de platine ou de taxanes :

Une augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles et des infections avec ou sans neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été principalement observée chez des patients recevant un traitement à base de sels de platine ou de taxanes dans le cadre d'un CBNPC ou d'un cancer du sein métastatique.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune adaptation de la posologie préconisée

Événements thromboemboliques artériels, plus fréquents chez les patients plus âgés (3,7-3,9 après 75 ans, contre 1,3-1,6 % avant), en particulier chez ceux ayant des antécédents thromboemboliques

Chez les patients de plus de 65ans :

- Risque accru de développement d'événements thromboemboliques artériels (AVC, AIT, IDM), leucopénie, thrombopénie, diarrhée, nausées, asthénie, céphalées, HTA (HTA grade 3 : 2 fois plus élevée)

- Pas d'augmentation de l'incidence des effets secondaires suivants : perforations digestives, cicatrisation, protéinurie, insuffisance cardiaque congestive, hémorragies (RCP médicament)

En association avec le FOLFOX: plus de toxicités grade >3 (héματο, asthénie, déshydratation, diarrhée)

En association avec le XELODA : Etude AVEX (ASCO 2013) montre l'intérêt d'une thérapie ciblée dans cette population âgée : Cette étude montre qu'un traitement associant la capecitabine (Xéloda) et le

bevacizumab (Avastin®) est plus efficace (amélioration significative de la survie) qu'un traitement par capécitabine seule, sans majoration importante de la toxicité

En association avec une chimiothérapie : (1)

Aucune toxicité accrue parmi les patients plus âgés, excepté le risque d'accidents thromboemboliques

Interactions médicamenteuses

Effet des agents antinéoplasiques sur la pharmacocinétique du bevacizumab.

Les résultats d'une analyse de pharmacocinétique de population n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative lors de la co-administration de chimiothérapies avec Avastin.

Références

VIDAL : [AVASTIN 25 MG/ML SOL DILUER P PERF](#) : RCP 02/06/2016

(1) [Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study](#)

Kozloff MF1, Berlin J, Flynn PJ, Kabbnavar F, Ashby M, Dong W, Sing AP, Grothey A
2010;78(5-6):329-39. doi: 10.1159/000320222. Epub 2010 Aug 20.

[Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ?](#)

Gaetan Des Guetz, Elisabeth Carola

Rev Med Suisse 2009;1116-1123

CETUXIMAB (ERBITUX)

Voie d'administration : en perfusion IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **les réactions cutanées (plus de 80%) : essentiellement éruption type acnéiforme**
- **les réactions liées à la perfusion : réactions allergiques (légers à modérés dans 10% des cas, sévères dans 1% des cas)**
- **Hypomagnésémie (10% des cas)**
- **Élévation des enzymes hépatiques**

Détail des effets secondaires

Réactions liées à la perfusion :

Des réactions sévères liées à la perfusion, incluant des réactions anaphylactiques, peuvent apparaître fréquemment, conduisant dans certains cas à une issue fatale. La survenue d'une réaction sévère liée à la perfusion impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement. Les symptômes peuvent apparaître pendant la première perfusion et jusqu'à plusieurs heures après ou lors des perfusions suivantes. Il est recommandé de prévenir les patients de la possibilité de ce type d'apparition tardive et de leur demander de prévenir leur médecin si des symptômes ou signes d'une réaction liée à la perfusion apparaissent. Les symptômes peuvent inclure : bronchospasme, urticaire, élévation ou diminution de la pression artérielle, perte de conscience ou état de choc.

Dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque.

Symptômes :

- Très fréquent : réactions légères ou modérées (fièvre, frissons, vertiges)
- Fréquent : réactions sévères (dyspnée, bronchospasme, urticaire)

Affections cutanées++ : essentiellement éruption type acnéiforme (traitement préventif : tétracyclines),

Des réactions cutanées chez plus de 80 % : principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou, moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychies).

Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée.

La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés.

Les lésions cutanées induites sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *Staphylococcus aureus*) : cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

Affections métaboliques :

- très fréquent : hypomagnésémie
- fréquent : hypocalcémie

Affections neurologiques :

- fréquent maux de tête

Affection gastro-intestinales : fréquents : diarrhées, nausées, vomissements (déshydratation)

Affections oculaires : conjonctivites fréquentes voir Kératite

Affections cardio-vasculaires : peu fréquent : thrombose veineuse et embolie pulmonaire

Affections pulmonaires : peu fréquent : maladie intersticielle

Affections ORL : mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis.

Sur le plan général : anorexie pouvant entraîner une perte de poids, Asthénie

En association :

- Avec les sels de platine : augmentation de la fréquence des leucopénies/neutropénies
- Avec le 5FU : augmentation de la fréquence des ischémies myocardiques et syndrome main-pied.
- Avec XELOX (Oxalipaltine et capecitabine) : augmentation de la fréquence des diarrhées sévères.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de données spécifiques mais :

- **Troubles cardiovasculaires :**

Une fréquence accrue des événements cardiovasculaires sévères et parfois fatals, ainsi que des décès survenant sous traitement, a été observée lors du traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome colorectal. Lors de certaines études, une association de ces effets avec un âge ≥ 65 ans ou l'indice de performance a été observée.

- Chez les patients ayant **reçu une chimiothérapie associée à l'erbitux**

18,9 % ont eu une toxicité non cutanée de grade 3-4, ce taux était identique dans les 2 groupes, mais les patients plus âgés mettaient plus de temps à s'en remettre (5 vs 9 jours). 69,7 % des patients ont eu une toxicité cutanée tous grades confondus. Les patients plus âgés avaient des toxicités de plus haut grade et qui duraient plus longtemps.

- La présence et la sévérité d'une toxicité cutanée sont fortement associées à la réponse à l'erbitux. Dans cette étude, la toxicité cutanée était présente à la même fréquence dans les 2 groupes, mais avec des grades plus élevés dans le groupe le plus âgé.(3)

Interactions médicamenteuses

Aucune autre étude spécifique d'interaction avec le cétuximab n'a été réalisée chez l'homme.

Référence :

VIDAL : [ERBITUX 5 mg/ml sol p perf](#) : RCP du 05/12/2014

JOB revue :

Jehn CF, *et al.* Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer:

(1)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 (4) : 337-45.

(2)Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, et al. [Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan : MABEL Study](#). J Clin Oncol 2008 ; 26 (33) : 5335-43

(3)Perez-Soler R, Saltz L. [Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR targeted agents : is there a silver lining ?](#) J Clin Oncol 2005 ; 23 (22) : 5235-46

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN)

Voie d'administration IV

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Insuffisance cardiaque congestive**
- **Hypersensibilité**
- **Anémie, leucopénie, thrombopénie, neutropénie**

Détail des effets secondaires

Affection cardiaque :

L'insuffisance cardiaque congestive de classe II-IV selon NYHA fréquente. Diminution de la fraction d'éjection La réversibilité d'une ICC sévère (définie comme une séquence d'au moins deux valeurs consécutives de FEVG ≥ 50 % après l'événement) a été montrée chez 71,4 %.

La réversibilité d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche modéré symptomatique et asymptomatique a été démontrée chez 79,5 % des patients.

Environ 17 % des événements liés à un dysfonctionnement cardiaque sont survenus après la fin du traitement par Herceptine.

Autres : Augmentation ou diminution de la tension artérielle, Rythme cardiaque irrégulier, Palpitations, Flutter cardiaque.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité :

40 % des patients présenteront une forme de réaction liée à la perfusion.

la majorité des réactions sont d'intensité légère à modérées.

Des réactions anaphylactiques sévères surviennent généralement

- soit à la première perfusion

- soit à la deuxième perfusion

Affections hématologiques :

Très fréquent : anémie, leucopénie, thrombopénie et neutropénie.

Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel après un traitement avec une anthracycline.

Plus généraux et très fréquents (monothérapie ou en association avec une chimiothérapie)

Infections : Rhinopharyngite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Perte de poids, Anorexie

Affections psychiatriques : insomnies

Affections du système nerveux : Tremblements, Etourdissements, Céphalée, Paresthésie, Dysgueusie

Affections oculaires : conjonctivite

Affections vasculaires : bouffées de chaleur

Affections respiratoires : Râles sibilants, Dyspnée, Toux, Epistaxis, Rhinorrhée

Affections gastro-intestinales : Diarrhée, Vomissements, Nausées, OEdème labial, Douleur abdominale, Dyspepsie, Constipation, Stomatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème, Rash, OEdème facial Alopécie, Trouble unguéal, Erythrodysesthésie palmo-plantaire

Affections musculosquelettiques: Arthralgie, Contraction musculaire, Myalgie

Troubles généraux : Asthénie, Douleur thoracique, Frissons, Fatigue, Syndrome pseudo-grippal, Réaction liée à la perfusion, Douleur, Fièvre, Inflammation des muqueuses, OEdème périphérique

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés

Mais l'étude de Serrano et al. apporte des informations concernant les facteurs de risque de toxicité cardiaque chez la patiente âgée traitée par trastuzumab : la cardiotoxicité du trastuzumab est plus fréquente en cas d'antécédent cardiaque (33 % versus 9,1 %, $p = 0,017$) et de diabète (33,3 % versus 6,1 %, $p = 0,010$ (1).

L'étude ATHENA en 1ère ligne de CT avec bévacizumab montre que les toxicités de grades > 3 (HTA et protéinurie) sont plus fréquentes chez les patientes de plus de 70 ans (2).

Interactions médicamenteuses

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée

Références

VIDAL : [HERCEPTIN 600 mg/5 ml sol inj en flacon](#) : RCP 22/02/2016

(1) [Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly : a role for cardiovascular risk factors](#)

Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gomez P, Saura C, et al.

Ann Oncol 2012; 23 (4): 897-902.

(2) [First-Line bevacizumab-containing therapy for breast cancer : results in patients aged \$\geq 70\$ years treated in the ATHENA study](#)

Biganzoli L, Di Vincenzo E, Jiang Z, Lichinitser M, Shen Z, Delva R, et al

.Ann Oncol 2012; 23 (1): 111-8.

PANITUMUMAB (VECTIBIX)

Voie d'administration : en perfusion IV

- ⚠ Les effets secondaires les plus fréquents: chez plus de 20% des patients**
- **Réactions cutanées (93%) : rash, dermatite acnéiforme, prurit, érythème et sécheresse cutanée**
 - **Troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, constipation et douleurs abdominales**
 - **Signes généraux : fatigue, pyrexie, anorexie, œdèmes périphériques**

Détail des effets secondaires

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées (41%), vomissements (27%), diarrhée (50%), douleurs abdominales (23%), constipation (23%)
- Fréquent : hémorragies rectales, sécheresse buccale, RGO

Affections cutanées :

- Très fréquent : dermatite acnéiforme (39%), rash (40%), érythème, prurit, sécheresse cutanée, alopecie
- Fréquent : Syndrome main-pied, ulcères cutanées

Réactions allergiques : Fréquentes (rares réactions anaphylactiques)

Infections :

- paronychie (20% des cas)
- rash pustuleux, cellulite, folliculite

Affections hématologiques :

- Très fréquent : anémie
- fréquent : leucopénie

Affections psychiatriques : insomnie et parfois anxiété

Affections oculaires : très fréquent : conjonctivite

Affections métaboliques :

- Très fréquents : hypokaliémie, hypomagnésémie
- Fréquent : hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie

Affection neurologiques : céphalées fréquentes

Affections cardiovasculaires :

- Fréquents : tachycardie, thrombose veineuse profonde, hypotension ou hypertension, bouffées vasomotrices

Affections pulmonaires :

- Très fréquent : dyspnée, toux

Affections ORL : Fréquent : épistaxis, mucite, sécheresse nasale

Affections musculo-squelettique : douleurs dorsales

Signes généraux : fatigue (37 %), pyrexie (20 %), anorexie (27 %), œdèmes périphériques

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée : plus de 65 ans

Aucune différence globale de tolérance et d'efficacité observée chez les patients de plus de 65 ans traités par VECTIBIX en monothérapie.

Mais **si en Association** avec FOLFOX ou FOLOFIRI : plus d'effets indésirables graves :

- Association FOLFOX ou FOLFIRI : plus de diarrhée
- Association avec FOLFIRI : plus de déshydratation et embolies pulmonaires.

Références

VIDAL : [VECTIBIX 20 mg/ml sol diluer p perf](#) : RCP du 30/03/2015

REGORAFENID (STIVARGA)

Voie d'administration : Per os : 160mg/jour soit 4 cp une fois par jour pendant 3 semaines puis 1 semaine de pause

⚠ Les effets secondaires les plus fréquents: dans plus de 30% des cas

- Asthénie
- Syndrome main-pied
- Diarrhée
- Perte de l'appétit, perte de poids
- HTA
- Dysphonie
- Infections

Les effets secondaires à connaître : les plus graves

- Atteinte hépatique sévère (rare)
- Hémorragies et perforations gastro-intestinales

Détail des effets secondaires

Réactions allergiques : peu fréquent

Affections hématologiques : **thrombopénie et anémie** (très fréquent), leucopénie (fréquent)

Affections endocriniennes : hypothyroïdie (fréquente)

Affections neurologiques : céphalées (très fréquent), tremblements (rares), SEPR (rare)

Affections métaboliques :

- hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, hyperuricémie (fréquent)
- bilan hépatique : augmentation de la bilirubine et des transaminases

Affections cardiovasculaires :

- très fréquent : hémorragie et HTA
- peu fréquent : Infarctus de myocarde

Affections ORL : dysphonie (très fréquent)

Affections gastro-intestinales :

- très fréquent : diarrhées, **stomatite, vomissements, nausées**
- fréquent : RGO, bouche sèche, dysgueusie
- peu fréquent : perforation gastro-intestinale

Affections cutanées :

- très fréquent : syndrome main-pied, éruption cutanée, **alopécie**
- fréquent : sécheresse cutanée
- peu fréquent : érythème polymorphe, troubles unguéaux

Affections musculo-squelettiques : raideur (fréquent)

Affections rénales : protéinurie (fréquent)

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

L'âge n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du régorafénib dans l'intervalle des âges étudiés (29-85 ans).

Interactions médicamenteuses

-INHIBITEURS du CYP3A4 ET INDUCTEUR :

Clarythromycine, Jus de pamplemousse, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, télichromycine, voriconazole, rifampicine.

-IRINOTECAN

Références

VIDAL : [REGORAFENIB 40 mg cp \(STIVARGA\)](#) ; RCP 27/01/2017

*LISTE DES PROFESSIONNELS AYANT PARTICIPE A L'ELABORATION
CE REPERTOIRE :*

Médicaments dans les cancers digestifs

Professeur Jaafar Bennouna , oncologue CHU Nantes
Mme Bourcy Véronique, Chef de projet UCOG
Mme Fronteau Clémentine, Pharmacien CHU Nantes
Mme Grudé Françoise, Pharmacien OMEDIT pays de loire et Bretagne
Dr Huret Sandrine, Oncologue ICO centre rené Gauducheau
Dr Hospital-Bezier Aude, gériatre
Mme Moiteaux Virginie, secrétaire UCOG
Dr Raimbourg Judith, Oncologue ICO centre rené Gauducheau