



EFFETS INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

RETROUVÉS CHEZ LES
PERSONNES ÂGÉES ATTEINTES
D'UN CANCER



LES CANCERS UROLOGIQUES

PROSTATE

VESSIE

REINS

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 urologique par chimiothérapie, thérapie ciblées et hormonothérapie.

Ce répertoire a été réalisé par un gériatre de l'UCOG pl, avec l'aide de pharmaciens (pharmaciens d'établissement et pharmacien OMEDIT Bretagne et Pays de la Loire) et d'oncologues des Pays de la Loire spécialisés en urologie.

Dans ce document, seront décrites les molécules utilisées dans le cancer :

- De la prostate
- De la vessie
- Du rein.

Il suffit de cliquer sur la molécule citée dans la liste pour être dirigé vers cette dernière. La liste des protocoles est notée dans le cancer de la vessie ainsi que les recommandations de la SOFOG.

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)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

LA PROSTATE	5
LES HORMONOTHERAPIES DE NOUVELLE GENERATION :	5
ABIRATERONE ACETATE (ZYTIGA)	5
ENZALUTAMIDE (XTANDI)	7
LES HORMONOTHERAPIES	9
BICALUTAMIDE (CASODEX).....	9
NILUTAMIDE (ANANDRON).....	10
CYPROTERONE (ANDROCUR)	11
DEGARELIX (FIRMAGON).....	12
TRIPTORELINE (DECAPEPTYL).....	13
LEUPRORELINE (ENANTONE)	14
GOSERELINE (ZOLADEX).....	15
LEUPRORELINE ACETATE (ELIGARD).....	16
LES CHIMIOOTHERAPIES	17
DOCETAXEL (TAXOTERE).....	17
CABAZITAXEL (JEVTANA)	19
LES SOINS DE SUPPORT	21
DENOSUMAB (XGEVA)	21
ACIDE ZOLEDRONIQUE (ZOMETA)	22
LA VESSIE	23
LES PROTOCOLES	23
LES MOLECULES DE CHIMIOOTHERAPIES	24
CARBOPLATINE.....	24
CISPLATINE	26
DOXORUBICINE (ADRIAMYCIN)	28
GEMCITABINE (GEMZAR®).....	29
PACLITAXEL (TAXOL)	30
METHOTREXATE	31
VINBLASTINE (VELBE®)	33
VINFLUNINE (JAVLOR).....	35
LES RECOMMANDATIONS DE LA SOFOG CHEZ LA PERSONNE AGEE	36
CHIMIOOTHERAPIE	36
LE REIN	38
LES THERAPIES CIBLEES	38
BEVACIZUMAB (AVASTIN)	38
INTERFERON ALPHA (ROFERON-A) EN SC APRES L'INJECTION D'AVASTIN.....	38
LES TKI :	40
SUNITINIB (SUTENT).....	40
PAZOPANIB (VOTRIENT)	42
SORAFINIB (NEXAVAR)	44
AXITINIB (INLYTA)	46
LES INHIBITEURS DE « MTOR » :	48
EVEROLIMUS (AFINITOR).....	48
TEMSIROLIMUS (torisel)	50

LA PROSTATE

Les hormonothérapies de nouvelle génération

- [ABIRATERONE ACETATE \(ZYTIGA\)](#)
- [ENZALUTAMIDE \(XTANDI\)](#)

Les hormonothérapies

- [BICALUTAMIDE \(CASODEX\)](#)
- [NILUTAMIDE \(ANANDRON\)](#)
- [CYPROTERONE \(ANDROCUR\)](#)
- [DEGARELIX \(FIRMAGON\)](#)
- [TRIPTORELINE \(DECAPEPTYL\)](#)
- [LEUPRORELIN \(ENANTONE\)](#)
- [GOSERELINE \(ZOLADEX\)](#)
- [LEUPRORELIN ACETATE \(ELIGARD\)](#)

Les chimiothérapies

- [DOCETAXEL \(TAXOTERE\)](#)
- [CABAZITAXEL \(JEVTANA\)](#)

Les soins de support

- [DENOSUMAB \(XGEVA\)](#)
- [ACIDE ZOLEDRONIQUE \(ZOMETA\)](#)

LA VESSIE

Les chimiothérapies

- [CARBOPLATINE](#)
- [CISPLATINE](#)
- [DOXORUBICINE \(ADRIAMYCIN\)](#)
- [GEMCITABINE \(GEMZAR®\)](#)
- [PACLITAXEL \(TAXOL\)](#)
- [METHOTREXATE](#)
- [VINBLASTINE \(VELBE®\)](#)
- [VINFLUNINE \(JAVLOR\)](#)

LE REIN

Les thérapies ciblées

- [BEVACIZUMAB \(AVASTIN\)](#)
- [INTERFERON ALPHA \(ROFERON-A\)](#)

Les TKI

- [SUNITINIB \(SUTENT\)](#)
- [PAZOPANIB \(VOTRIENT\)](#)
- [SORAFINIB \(NEXAVAR\)](#)
- [AXITINIB \(INLYTA\)](#)

Les inhibiteurs de « mTOR »

- [EVEROLIMUS \(AFINITOR\)](#)
- [TEMSIROLIMUS \(TORISEL\)](#)

LA PROSTATE

HORMONOTHÉRAPIES DE NOUVELLE GÉNÉRATION :

ABIRATERONE ACETATE (ZYTIGA)

Voie d'administration per os

La dose recommandée est de 1000 mg (4 comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture.

Zytiga doit être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednisone ou de prednisolone est de 10 mg

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Infection urinaire**
- **Hypokaliémie**
- **Hypertension artérielle**
- **Diarrhée**
- **Œdème périphérique**

Les effets secondaires à connaître :

- **Insuffisance cardiaque (l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection), angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie**
- **Fractures**
- **Hypertriglycémie**

Effets indésirables possibles

Infections :

Très fréquent : Infection urinaire

Fréquent : Sepsis

Affections endocriniennes

Peu fréquent : Insuffisance surrénalienne

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Hypokaliémie

Fréquent : Hypertriglycémie

Affections cardiaques

Fréquent : Insuffisance cardiaque (l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection), angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie

Indéterminée : Infarctus du myocarde

Affections vasculaires Très fréquent : Hypertension artérielle

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhée

Fréquent : Dyspepsie

Affections hépatobiliaires Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Myopathie, rhabdomyolyse

Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Hématurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Œdème périphérique

Fréquent : Fractures

Les Effets Indésirables de grade 3

hypokaliémie 3 %, infection urinaire, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, hypertension artérielle, fractures 2 %, œdèmes périphériques, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque (1%) et fibrillation auriculaire (1%), Angine de poitrine (< 1 %), Hypertriglycémie

Les Effets Indésirables de grade 4 : moins de 1%

œdème périphérique, hypokaliémie, infection du tractus urinaire, insuffisance cardiaque, fractures

Zytiga peut entraîner une **hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique** en raison de l'augmentation du taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17. L'administration **concomitante d'un corticoïde** réduit la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant une baisse de l'incidence et de la gravité de ces effets indésirables.

Sur le plan de la tolérance au long cours, aucune toxicité cumulative n'est apparue après plus de 4 ans de suivi médian et le bon profil de tolérance de l'AA a été confirmé (peu de grade 3, 3% d'hypokaliémie 5 % d'hypertension, 8% de troubles cardiaques et 6 % d'augmentation des transaminases) (1).

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire : les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative.

Interactions médicamenteuses

-Effets de la nourriture:

L'administration avec la nourriture augmente de façon significative l'absorption de l'acétate d'abiratéron.

-Interactions avec d'autres médicaments :

*A éviter :

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, le millepertuis [*Hypericum perforatum*])

*A utiliser avec prudence :

Médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, en particulier ceux ayant une marge thérapeutique étroite. Une diminution de la dose des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 doit être envisagée.

Exemples : métoprolol, propranolol, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, propafénone, flécaïnide, codéine, oxycodone et tramadol (les 3 derniers médicaments nécessitant le CYP2D6 pour la formation de leurs métabolites actifs analgésiques).

Lorsque Zytiga est associé à des médicaments principalement **éliminés par le CYP2C8**, les patients doivent être surveillés pour des signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 à index thérapeutique étroit, s'ils sont utilisés de façon concomitante.

Références

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

VIDAL : [ABIRATERONE ACETATE 250 mg cp \(ZYTIGA\)](#) : RCP 09/11/2016

- (1) [Final overall survival \(OS\) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate \(AA\) in metastatic castration-resistant prostate cancer \(mCRPC\) patients \(Pts\) without prior chemotherapy.](#)

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Miller K, Mulders P, Sternberg CN, *et al*
Ann Oncol 2014 ; 25 (Supplement 4) : iv255-79.

ENZALUTAMIDE (XTANDI)

Voie d'administration Per os

160 mg d'enzalutamide (quatre capsules de 40 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Asthénie**
- **Bouffées de chaleur,**
- **Céphalées**
- **Hypertension.**

Les effets secondaires à connaître :

- **Trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos**
- **Fractures, chutes**
- **Risque de convulsions**

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques

Peu fréquent : Leucopénie, neutropénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé

Troubles généraux

Très fréquent : Asthénie

Affections psychiatriques

Fréquent : Anxiété

Peu fréquent : Hallucinations visuelles

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos

Peu fréquent : Troubles cognitifs, convulsions

Fréquence indéterminée : Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Gynécomastie

Affections vasculaires

Très fréquent : Bouffées de chaleur, hypertension

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : Nausées, vomissements, diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Sécheresse cutanée, prurit

Fréquence indéterminée : Rash

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent : Fractures

Fréquence indéterminée : Myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : Chutes

Risque de convulsions :

La prudence est recommandée lorsque Xtandi est administré à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, lésion cérébrale sous-jacente, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales primitives ou métastases cérébrales, ou alcoolisme.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal

Interactions médicamenteuses

-A éviter ou utiliser avec précaution :

Inhibiteurs du CYP2C8 :

Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne.

Induction enzymatique :

L'administration concomitante d'enzalutamide (160 mg en une prise quotidienne) et de doses orales uniques de substrats des CYP cibles chez des patients atteints d'un cancer de la prostate a induit une diminution de 86 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), de 56 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) et de 70 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19).

Il faut s'attendre à des interactions avec certains médicaments éliminés par métabolisme ou par transport actif.

Certains éléments laissent penser que le risque d'atteinte hépatique après administration de paracétamol est plus élevé en cas d'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques.

Les groupes de médicaments susceptibles d'être concernés incluent, entre autres (liste non limitative) :

- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol) ;
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline) ;
- des agents anticancéreux (ex : cabazitaxel) ;
- des anticoagulants (ex : acénocoumarol, warfarine) ;
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque) ;
- des antipsychotiques (ex : halopéridol) ;
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol) ;
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nifédipine, nifédipine, vérapamil) ;
- des glycosides cardiaques (ex : digoxine) ;
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone) ;
- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir) ;
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem) ;
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine) ;
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine).

Il est possible que le potentiel d'induction enzymatique maximal de l'enzalutamide ne soit atteint qu'après 1 mois de traitement environ, bien que des effets inducteurs soient susceptibles d'apparaître plus tôt.

Chez les patients prenant des médicaments substrats du CYP2B6, CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1, il faut évaluer la possible diminution des effets pharmacologiques (ou l'augmentation des effets en cas de formation de métabolites actifs) pendant le premier mois de traitement par enzalutamide, et adapter la posologie si nécessaire.

les substrats de la P-gp

L'enzalutamide pourrait être un inducteur de la P-gp par activation du récepteur nucléaire orphelin PXR (Pregnane X Receptor). Les médicaments substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (exemple : colchicine, étexilate de dabigatran, digoxine) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avec Xtandi, et peuvent nécessiter une adaptation posologique.

Médicaments allongeant l'intervalle QT :

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Xtandi avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution

Références

Observatoire du médicament OMEDIT pays de la Loire : [Fiche XTANDI](#)

VIDAL : [ENZALUTAMIDE 40 mg caps molle \(XTANDI\)](#) : RCP 27/11/2015

HORMONOTHÉRAPIES

BICALUTAMIDE (CASODEX)

Voie d'administration Per os

Cancer de la prostate métastasé : Homme adulte, y compris le sujet âgé : 1 comprimé à 50mg par jour, à commencer avec la castration médicale ou chirurgicale

Cancer de la prostate localement avancé : Homme adulte, y compris le sujet âgé : 3 comprimés à 50mg par jour.

Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Gynécomastie**
- **Bouffées de chaleur**
- **Asthénie**
- **Nausées**

Les effets secondaires à connaître :

- **Dépression**

Effets indésirables possibles

Très fréquent (> 10%) : Gynécomastie et sensibilité mammaire: La majorité des patients ayant reçu du Casodex 150 mg a été concernée par ce problème. L'expérience clinique montre que ces effets ont été jugés sévères chez 5% des patients. La gynécomastie peut à l'arrêt du traitement se maintenir.

Fréquent (> 1%) : Bouffées de chaleur, prurit, asthénie, alopecie, repousse des cheveux, sécheresse cutanée, baisse de la libido, impuissance, prise de poids. Nausées.

Peu Fréquemment (< 1%) : Douleurs abdominales, dépression, dyspepsie et hématurie.

Des augmentations des transaminases ont été très rarement rapportées. Néanmoins, quelques cas de formes ictériques et d'hépatites sévères.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de spécificité

Pas d'adaptation de dose

En cas d'insuffisance rénale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Interactions médicamenteuses

Anticoagulants de type coumarinique: en raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques, une interaction de type compétitif a été observée *in vitro* avec la warfarine.

Références

VIDAL : [BICALUTAMIDE 50 mg cp \(CASODEX\)](#) : RCP 02/08/2011

NILUTAMIDE (ANANDRON)

Voie d'administration Per os

Traitement d'attaque : 300mg/j durant 4 semaines

Traitement d'entretien : 150mg/jour.

Les effets secondaires les plus fréquents:

- Trouble de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs
- Augmentation des transaminases
- Nausées, vomissements
- Impuissance, baisse de la libido
- Bouffées de chaleur

Les effets secondaires à connaître :

- Allongement de l'intervalle QT
- Pneumopathies interstitielles

Effets indésirables possibles

Avant traitement : La **fonction hépatique et l'état respiratoire** du malade doivent être évalués et le malade sera informé de la nécessité de signaler tout signe clinique faisant suspecter une atteinte hépatique ou respiratoire.

Affections oculaires :

-Très fréquent : *Trouble* de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs (environ 25% des malades traités), nécessitant rarement l'arrêt du traitement.

Ces troubles, qui peuvent diminuer malgré la poursuite du traitement, sont peu graves et toujours réversibles à l'arrêt du traitement. Ils peuvent être améliorés par le port de verres teintés.

-Fréquents : Cécité nocturne

Affections respiratoires:

Fréquent : pneumopathies interstitielles (1 à 2 %)

Habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement : dyspnée progressive parfois accompagnée de toux, de douleurs thoraciques et/ou de fièvre.

La radiographie pulmonaire montre des anomalies interstitielles ou alvéolo-interstitielles. Très rare installation brutale.

Affections hépatobiliaires :

Très fréquent : Augmentation des transaminases pouvant être transitoire.

Rares : Possibilité d'hépatite cytolytique ou mixte, exceptionnellement hépatite fulminante pendant les 6 premiers mois de traitement.

Atteintes de la peau: Fréquent : Hypersudation, alopecie.

Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Nausées, vomissements.

Affections du système de reproduction et des seins :

Très fréquents : Impuissance. baisse la libido

Fréquence indéterminée : Gynécomastie.

Affections vasculaires : Très fréquent : Bouffées de chaleur.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : intolérance à l'alcool : Malaise avec bouffées vasomotrices.

Affections cardiaques : Indéterminée : Allongement de l'intervalle QT

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas d'ajustement posologique préconisé.

Interactions médicamenteuses

Avec Antivitamines K, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxyde, diazépam et théophylline, l'élimination peut être retardée et les taux sanguins augmentés.

La posologie de ces médicaments, ou d'autres ayant un métabolisme semblable, peut nécessiter un ajustement lorsqu'ils sont coadministrés avec le nilutamide.

En cas de traitement conjoint par les antivitamines K, il est recommandé de contrôler attentivement la coagulation (taux de prothrombine, INR) et de réduire, le cas échéant, la posologie des antivitamines K durant le traitement par le nilutamide.

La nilutamide doit être évaluée avec prudence en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que :

les antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine, disopyramide) ou de classe III (ex : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc...

En cas d'association avec de tels médicaments, l'intervalle QT doit être étroitement surveillé.

Une intolérance à l'alcool (malaise et bouffées vasomotrices).

Références

Observatoire du médicament OMEDIT pays de la Loire : Fiche voie orale [ANANDRON](#)

VIDAL : [NILUTAMIDE 150 mg cp \(ANANDRON\)](#) : mise à jour RCP 17/08/2016

CYPROTERONE (ANDROCUR)

Voie d'administration Per os

200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.

La posologie maximale est de 300mg par jour.

Les effets secondaires à connaître:

- Toxicité hépatique
- Asthénie
- Bouffées de chaleur
- Baisse de la libido, Gynécomastie
- Événements thromboemboliques
- Ostéoporose
- Humeur dépressive
- Variation de poids

Effets indésirables possibles

Les plus sévères :

Toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, hémorragies intra-abdominales et des événements thromboemboliques

Affection des organes de reproduction et du sein :

Inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire), Gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement, Impuissance, Baisse de la libido, Modification des caractères sexuels secondaires réversible à l'arrêt du traitement (diminution de la pilosité, atrophie testiculaire, diminution de la musculature).

Affections endocriniennes :

Variation de poids. Facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Affections psychiatriques :

États d'agitation, humeur dépressive.

Affections respiratoires :

Dyspnée.

Affections vasculaires :

Aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs. Événements thromboemboliques.

Affections du système nerveux :

Migraines et céphalées.

Affections hépatobiliaires :

Ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique.

Des tumeurs hépatiques bénignes voir malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.

Troubles généraux :

Fatigabilité, asthénie. Bouffées de chaleur et sudation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Éruption (rash).

Affections du système immunitaire :

Réaction d'hypersensibilité.

Troubles du système sanguin et lymphatique :

Anémie.

Tumeurs bénignes:

Des cas de méningiomes

Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement.

La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.

Contre-indication en cas de Dépression chronique sévère et d'antécédent de maladie thromboembolique.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune donnée ne suggère la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés.

Interactions médicamenteuses

Déconseillées :

Millepertuis : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémisants) : effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.

Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

Oxcarbazépine : diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par l'oxcarbazépine et après son arrêt.

Références

VIDAL : [CYPROTERONE ACETATE 100 mg cp \(ANDROCUR\)](#) : Mise à jour RCP 16/03/2016

DEGARELIX (FIRMAGON)

Voie d'administration en sous cutané.

Traitement initial : 240 mg administrés en 2 injections sous-cutanées consécutives de 120 mg chacune.

Traitement d'entretien mensuel : 80 mg administrés en 1 injection sous-cutanée.

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Bouffées de chaleur (25%)**
- **Prise de poids (7 %)**
- **Réactions au site d'injection**

Effets indésirables possibles

Survenue transitoire, quelques heures après l'administration du traitement :

- de frissons (3%)
- de fièvre (2%)
- de syndromes pseudogrippaux (1 %).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Anémie

Troubles du métabolisme et nutritionnel

Fréquent Prise de poids

Peu fréquent Hyperglycémie/diabète sucré, augmentation du taux de cholestérol, perte de poids, perte d'appétit, modification de la calcémie

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnie

Peu fréquent : Dépression, baisse de libido

Affections du système nerveux

Fréquent : Vertiges, céphalées

Peu fréquent : Ralentissement intellectuel, hypoesthésie

Affections cardiaques

Peu fréquent : Arythmie cardiaque (y compris fibrillation auriculaire), palpitations, allongement du QT*

Affections vasculaires

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Peu fréquent : Hypertension, réaction vasovagale (y compris hypotension)

Affections respiratoires

Peu fréquent : Dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhées, nausées

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Augmentation des transaminases hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Hyperhidrose (dont sueurs nocturnes), rash

Affections musculosquelettiques

Fréquent : Douleur et gêne musculosquelettiques

Peu fréquent : Ostéoporose/ostéopénie, arthralgie, faiblesse musculaire, spasmes musculaires,

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Pollakiurie, mictions impérieuses, dysurie, nycturie, insuffisance rénale, incontinence

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Gynécomastie, atrophie testiculaire, dysfonction érectile

Troubles généraux

Très fréquent : Réaction au site d'injection

Fréquent : Frissons, fièvre, fatigue, syndromes pseudogrippaux

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale légère ou modérée

Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

A utiliser avec précaution : avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointes tels que : les antiarythmiques de la classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de la classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, le cisapride, le moxifloxacine, les antipsychotiques,...

Références

VIDAL : [DEGARELIX ACETATE 120 mg/3 ml pdre/solv p sol inj \(FIRMAGON\)](#) : mise à jour RCP 21/11/2014

TRIPTORELINE (DECAPEPTYL)

Voie d'administration en intramusculaire : une injection intramusculaire de Décapeptyl LP 11,25 mg renouvelée tous les 3 mois.

Les effets secondaires les plus fréquents:

- Bouffées de chaleur (50 %)
- Paresthésie
- Asthénie
- Douleurs musculosquelettiques

Les effets secondaires à connaître :

- Dépression

Effets indésirables possibles

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Anorexie, goutte, appétit augmenté

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, changements d'humeur

Peu fréquent : Insomnie, irritabilité

Fréquence indéterminée : Anxiété

Affections du système nerveux

Très fréquent : Paresthésie du membre inférieur

Fréquent : Sensations vertigineuses, céphalée

Rare : Troubles mnésiques

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT

Affections vasculaires

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Peu fréquent : Hypertension

Affections respiratoires

Peu fréquent Dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hyperhidrose

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très fréquent : Douleur dorsale

Fréquent : Douleur musculosquelettiques, extrémités douloureuses

Peu fréquent : Arthralgie, crampe musculaire, faiblesse musculaire, myalgie

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Dysérection (4%), diminution de la libido (3%)

Troubles généraux

Très fréquent : Asthénie

Investigations

Peu fréquent : Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, créatininémie augmentée, urémie augmentée, poids augmenté.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de spécificité

Interactions médicamenteuses

A associer avec précaution :

Avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe : les antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc

Références

VIDAL : [TRIPTORELINE \(embonate\) 11,25 mg pdre/solv p susp inj LP \(DECAPEPTYL LP\)](#) : mise à jour RCP 26/05/2016

LEUPRORELINE (ENANTONE)

Voie d'administration : une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois



Les effets secondaires les plus fréquents:

- Bouffées de chaleur, sueurs,
- Impuissance, diminution de la libido, diminution de la taille des testicules.
- Prise de poids
- Nycturie, dysurie
- Douleurs osseuses, faiblesse musculaire
- Asthénie
- Altération d'humeur, dépression

Effets indésirables possibles

Investigations :

Très fréquent : prise de poids.

Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyltransférase, augmentation de la lactico-déshydrogénase.

Affections hématologiques Fréquent : anémie.

Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées.

Affections respiratoires : Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées, constipation.

Peu fréquent : vomissements, diarrhées.

Affections du rein et des voies urinaires :

Très fréquent : nycturie, dysurie.

Fréquent : pollakiurie, hématurie. infection des voies urinaires

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : sudation.

Fréquent : prurit.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

Très fréquent : **douleur osseuse, faiblesse musculaire.**

Fréquent : douleur dorsale, arthralgie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : anorexie

Affections vasculaires :

Très fréquent : bouffées de chaleur.

Fréquent : lymphœdème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : fatigue.

Fréquent : réaction au point d'injection, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection.

Affections hépatobiliaires : Fréquent : fonction hépatique anormale.

Affections des organes de la reproduction et du sein :

Très fréquent : impuissance, atrophie testiculaire, trouble testiculaire.

Fréquent : gynécomastie.

Affections psychiatriques :

Très fréquent : diminution de la libido.

Fréquent : altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, trouble du sommeil.

Mise en route du traitement:

parfois accompagnée d'une **accentuation des signes cliniques et des symptômes** (en particulier des douleurs osseuses).

Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante ou d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs. Ces manifestations sont habituellement transitoires, disparaissant en 1 à 2 semaines lors de la poursuite du traitement.

Néanmoins, la possibilité d'une exacerbation temporaire des symptômes durant les premières semaines de traitement doit être prise en compte chez des malades menacés par la survenue de désordres neurologiques ou chez ceux présentant une obstruction urinaire.

En cours de traitement :

Variations de la densité osseuse possible

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de recommandation

Interactions médicamenteuses Pas de recommandations

Références

VIDAL : [LEUPRORELINE ACETATE 11,25 mg µsphèr/solv p susp inj LP \(ENANTONE LP\)](#) : RCP mise à jour le 04/07/2016

GOSERELINE (ZOLADEX)

Voie d'administration implant sous cutanée dans la paroi abdominale antérieure



Les effets secondaires les plus fréquents:

- Diminution de la libido, Impuissance
- Bouffées vasomotrices, Hyperhidrose

Les effets secondaires à connaître :

- Dépression
- Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
- Douleurs osseuses
- Perte de densité minérale osseuse
- Intolérance au glucose

Effets indésirables possibles

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Diminution de la tolérance au glucose

Affections psychiatriques

Très fréquent : Diminution de la libido

Peu fréquent : Altération de l'humeur, dépression (prise à court terme)

Fréquent : Altération de l'humeur, dépression (prise à long terme)

Affections neurologiques

Fréquent : Paresthésies Compression de la moelle épinière

Affections vasculaires

Très fréquent : Bouffées vasomotrices

Fréquent : Variation de la pression artérielle

Affections cardiaques

Fréquent : Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde

Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hyperhidrose

Fréquent : Rash

Fréquence indéterminée : Alopécie

Affections musculosquelettiques

Fréquent : Douleurs osseuse

Peu fréquent : Arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Obstruction de l'uretère

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent : Impuissance

Fréquent : Gynécomastie

Signes généraux

Fréquent : Réactions au site d'injection, augmentation du poids

Investigations

Fréquent : Perte de densité minérale osseuse

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de recommandations

Interactions médicamenteuses

A associer avec précaution :

Avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que : les antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

Références

VIDAL : [GOSERELINE \(acétate\) 10,8 mg implant \(ZOLADEX\)](#) : RCP mise à jour le 13/12/15

LEUPRORELIN ACETATE (ELIGARD)

Voie d'administration sous cutanée

Eligard 7,5 mg est administré une fois par mois en injection sous-cutanée unique, Eligard 22,5 mg une fois tous les 3 mois en injection sous-cutanée unique, et Eligard 45 mg tous les 6 mois en injection sous-cutanée unique

Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Bouffées de chaleur (58%)**
- **Nausées**
- **Malaise, Fatigue**

Les effets secondaires à connaître :

- **Nausées, diarrhée**
- **Arthralgie**
- **Diminution de la densité osseuse**

Effets indésirables possibles

Infections et infestations Fréquent : Rhinopharyngite

Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquent : Diabète sévère

Affections psychiatriques Peu fréquent : Cauchemars, dépression, diminution de la libido

Affections du système nerveux Peu fréquent : Vertige, céphalée, hypoesthésie, insomnie, troubles du goût et de l'odorat

Affections cardiaques Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT

Affections vasculaires

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Peu fréquent : Hypertension, hypotension

Affections respiratoires Peu fréquent : Dyspnée

Affections gastro-intestinales Fréquent : Nausées, diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Ecchymoses, érythème

Fréquent : Prurit, sudation nocturne

Affections musculosquelettiques et systémiques Fréquent : Arthralgie, douleur des membres, myalgie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Diminution de la fréquence de miction, miction difficile, dysurie, nycturie, oligurie

Peu fréquent : Spasmes de la vessie, hématurie, aggravation de la fréquence urinaire, rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent : Sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Fatigue, brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection

Fréquent : Malaise, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, picotements au site d'injection, rigidités, faiblesse, frissons

Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent : Perturbations hématologiques

Investigations

Fréquent : Augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, prolongation du temps de coagulation

Peu fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids

Variations de la densité osseuse : Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par des agonistes de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose. En ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique. Le traitement anti-androgène augmente de façon significative le risque de fractures secondaires à une ostéoporose.

Accentuation des signes et symptômes de la maladie : Le traitement par l'acétate de leuproréline peut entraîner une accentuation des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement. Une aggravation des affections, telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie, peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésies des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de recommandation chez le sujet âgé.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Interactions médicamenteuses

A associer avec précaution : médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments pouvant induire des torsades de pointes tels que : les antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

Références

VIDAL : [GOSERELINE \(acétate\) 10,8 mg implant \(ZOLADEX\)](#) : Mise à jour RCP le 23/12/2015

DOCETAXEL (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**Effets indésirables possibles****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 jour, 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.

« Le docetaxel 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)

Dans une étude (TAX 327) dans le cancer de la prostate : **DOCETAXEL toutes les 3 semaines** : le taux d'incidence **d'altérations des ongles** était supérieur d'au moins 10 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus, au taux observé chez les sujets plus jeunes.

L'anémie, des infections, des altérations unguéales, de l'anorexie et de la perte pondérale, a été ≥ 10 % plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes.

La **fatigue, toutes classes confondues**, a été l'un des effets indésirables les plus fréquents.

Cependant, seulement 1,6 % des patients âgés de moins de 65 ans, 6,3 % de ceux de 65 ans et plus et 10,4 % de ceux de 75 ans et plus ont ressenti une fatigue de grade 3 ou 4.

La **diarrhée, toutes classes confondues**, a également été souvent rapportée au cours de l'étude, mais les cas graves (classes 3 et 4) ont été beaucoup moins fréquents dans tous les groupes d'âge, touchant 1,6 %, 2,4 % et 3,0 % des patients, respectivement.

On a observé une tendance similaire dans le cas **des infections** des classes 3 et 4, rapportées chez les patients des 3 groupes d'âge dans une proportion de 4,0 %, de 6,7 % et de 9,0 %, respectivement.

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, Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine et voriconazole) ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être appropriée.

Autre inhibiteur du CYP3A4 : le pamplemousse

Références

ANSM : [DOCETAXEL AqVida 20 mg/ml, solution à diluer pour solution injectable / pour perfusion](#) : RCP 24/06/16

VIDAL : [DOCETAXEL 20 mg/ml sol diluer p perf \(TAXOTERE\)](#) : RCP 26/05/2016

(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.

CABAZITAXEL (JEVTANA)

Voie d'administration : en IV

Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Neutropénie, thrombopénie, anémie**
- **Anorexie, asthénie, fièvre**
- **Dysgueusie**
- **Dyspnée et toux**
- **Diarrhée, Nausée, Vomissement, Constipation**
- **Alopécie**
- **Douleur dorsale, Arthralgie**
- **Hématurie**

Effets indésirables possibles

Toxicité hématologique : La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquent entraînant un arrêt du produit (2,4%).

Très fréquent : anémie (dans 97% des cas), thrombopénie (47%) et neutropénie (93% des cas dont Sup G3 : 80%)

Risque de neutropénies : Les patients peuvent recevoir une prophylaxie par G-CSF, Une prophylaxie primaire avec G-CSF doit être considérée chez les patients ayant des facteurs de risque clinique important (âge > 65 ans, mauvais état général, épisodes précédents de neutropénie fébrile, champ d'irradiation antérieur extensif, mauvais état nutritionnel, ou d'autres facteurs de comorbidités sévères) qui les prédisposent à une augmentation des complications liées à une neutropénie prolongée.

Troubles métaboliques :

Très fréquent : Anorexie

Fréquent : Déshydratation, hyperglycémie, hypokaliémie

Affections psychiatriques : Fréquent : Anxiété (10%) Syndrome confusionnel (5%)

Affections du système nerveux

Très fréquent : Dysgueusie

Fréquent : Neuropathie périphérique, Neuropathie périphérique sensorielle, Vertige, Céphalées, Paresthésie

Affections oculaires Fréquent : Conjonctivite

Affections des oreilles et du labyrinthe Fréquent : Acouphènes, vertiges

Affections cardiaques Fréquent : Fibrillation auriculaire, tachycardie

Affections vasculaires Fréquent : Hypotension, Thrombose veineuse profonde

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très fréquent : Dyspnée et toux (10%)

Affections gastrointestinales Très fréquent : Diarrhée (46%), Nausée (34%), Vomissement (22%), Constipation (20%), Douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Alopécie (30%)

Fréquent : Sécheresse cutanée

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très fréquent : Douleur dorsale, Arthralgie

Fréquent : Myalgies

Affections du rein et des voies urinaires :

Très fréquent : Hématurie (16%)

Fréquent : Insuffisance rénale aigue, Insuffisance rénale, Dysurie, Rétention urinaire, Incontinence urinaire

Troubles généraux :

Très fréquent : Fatigue, Asthénie, Fièvre, anorexie (16%)

Fréquent : Perte de poids Œdème périphérique, Inflammation des muqueuses

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé pour l'utilisation du cabazitaxel chez les patients âgés.

Les patients âgés (≥ 65 ans) peuvent être plus susceptibles de présenter des effets indésirables incluant des **neutropénies et des neutropénies fébriles.**

Des **diarrhées** peuvent se produire plus fréquemment chez des patients ayant reçu une irradiation abdomino-pelvienne. Une **déshydratation** est plus fréquente chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Parmi les 371 patients traités par cabazitaxel dans l'étude sur le cancer de la prostate, 240 patients étaient âgés de 65 ans et plus, incluant 70 patients de plus de 75 ans. Les effets indésirables avec un taux ≥5%, chez des patients de plus de 65 ans, comparés aux patients plus jeunes étaient respectivement les suivants: **fatigue** (40,4% versus 29,8%), **neutropénie clinique** (24,2% versus 17,6%), **asthénie** (23,8% versus 14,5%), **fièvre** (14,6% versus 7,6%), **vertige** (10,0% versus 4,6%), **infection du tractus urinaire** (9,6% versus 3,1%) et **déshydratation** (6,7% versus 1,5%). L'incidence des effets indésirables de grade ≥3 était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans comparée aux patients plus jeunes; **neutropénie** biologique (86,3% versus 73,3%), neutropénie clinique (23,8% versus 16,8%) et neutropénie fébrile (8,3% versus 6,1%).

Interactions médicamenteuses

Association à éviter avec :

- **Les Inhibiteurs du CYP3A :**

tels que **kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine, voriconazole**) car une augmentation des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir. L'administration concomitante d'aprepitant, un inhibiteur modéré du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur la clairance du cabazitaxel.

- **Les Inducteurs du CYP3A**

tels que **phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital**) car diminution des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir.

De plus, les patients doivent aussi s'abstenir **de prendre du millepertuis**.

- **Les substrats des OATP1B1**

Tels que les statines, le valsartan, le répaglinide

Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures avant la perfusion et d'au moins 3 heures après la fin de la perfusion avant d'administrer des substrats des OATP1B1.

- **Vaccins vivants ou atténués**

Références

VIDAL : [CABAZITAXEL 60 mg sol diluer/solv p sol p perf \(JEVTANA\)](#) : RCP 04/04/2016

DENOSUMAB (XGEVA)

Voie d'administration : Sous cutanée : 120 mg de Xgeva, administrée une fois toutes les quatre semaines, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

Les effets secondaires les plus fréquents :

- Dyspnée
- Diarrhée
- Douleur musculosquelettique

Les effets secondaires à connaître :

- Hypocalcémie
- Ostéonécrose de la mâchoire

Effets indésirables possibles

Affections du système immunitaire

Rare Hypersensibilité au médicament réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent Hypocalcémie, hypophosphatémie

Affections respiratoires

Très fréquent Dyspnée

Affections gastro-intestinales

Très fréquent Diarrhée

Fréquent Extraction dentaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Hyperhidrose

Affections musculosquelettiques

Très fréquent Douleur musculosquelettique

Fréquent Ostéonécrose de la mâchoire

Rare Fractures fémorales atypique

Supplémentation en calcium et vitamine D : une supplémentation en calcium et en vitamine D est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie

Hypocalcémie : avant l'instauration du traitement par Xgeva, toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée.

La surveillance de la calcémie doit être effectuée avant la première injection de Xgeva, deux semaines après la première injection si des symptômes d'hypocalcémie surviennent. Une surveillance supplémentaire de la calcémie doit être envisagée pendant le traitement chez les patients ayant des facteurs de risque d'hypocalcémie.

Soins dentaires : l'instauration d'un traitement/d'une nouvelle phase de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche. Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés et une évaluation individuelle du bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Xgeva.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Cependant attention aux risques d'hypercalcémie chez les patients insuffisants rénaux ou dialysés ;

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée

Références

VIDAL : [XGEVA 120 mg sol inj](#) : RCP du 04/04/2016

ACIDE ZOLEDRONIQUE (ZOMETA)

Voie d'administration : IV

La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines.

Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Anémie**
- **Céphalée**
- **Nausées, vomissements, diminution de l'appétit**
- **Atteintes rénales**
- **Fièvre, syndrome pseudogrippal**
- **Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée**

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques

Fréquent : Anémie

Peu fréquent : Thrombopénie, leucopénie

Affections du système immunitaire Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité

Affections psychiatriques Peu fréquent : Anxiété, troubles du sommeil

Affections du système nerveux Fréquent : Céphalée

Affections oculaires Fréquent : Conjonctivite

Affections cardiaques

Peu fréquent : Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire

Rare : Bradycardie, arythmie cardiaque (secondairement à l'hypocalcémie)

Affections respiratoires

Peu fréquent : Dyspnée, toux, bronchoconstriction

Rare : Pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales Fréquent : Nausées, vomissements, diminution de l'appétit

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent : Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée

Peu fréquent : Spasmes musculaires, ostéonécroses de la mâchoire

Très rare : Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Atteintes rénales

Peu fréquent : Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie

Troubles généraux

Fréquent : Fièvre, syndrome pseudogrippal (y compris fatigue, frissons, malaise et bouffée vasomotrice)

Peu fréquent : Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (y compris douleurs, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, choc anaphylactique, urticaire

Investigations

Très fréquent : Hypophosphatémie

Fréquent : Augmentation de la créatininémie et de l'uricémie, hypocalcémie

Peu fréquent : Hypomagnésémie, hypokaliémie

Les patients devront aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas d'adaptation en rapport avec l'Age

Interactions médicamenteuses

La prudence est conseillée :

- avec des aminosides, la calcitonine ou des diurétiques de l'anse, puisque ces substances peuvent avoir un effet additif, entraînant un taux plus faible de la calcémie sur des périodes plus longues que celles requises
- avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Il faut aussi prêter attention à la survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement.

La prudence est recommandée lorsque Zometa est administré avec des médicaments anti-angiogéniques.

Références

VIDAL : [ACIDE ZOLEDRONIQUE 4 mg/100 ml sol p perf \(ZOMETA\)](#) : RCP du 21/06/16

LES PROTOCOLES DE CHIMIOETHERAPIES

-MVAC : [METHOTHREXATE](#)+[VINBLASTINE](#)+[DOXORUBICINE](#)+[CISPLATINE](#)

En pratique : protocole non utilisé chez les patients de plus de 75 ans.

-[CISPLATINE](#)+[GEMZAR](#) OU [CARBOPLATINE](#)+[GEMZAR](#)

-CMV : [CARBOPLATINE](#)+[METHOTREXATE](#)+[VINBLASTINE](#)

-[TAXOL](#)

-[VINFLUNINE](#)

LES MOLECULES DE CHIMIOETHERAPIE

CARBOPLATINE

Voie d'administration : en perfusion intraveineuse

- ⚠ Les effets secondaires les plus fréquents :**
- **Thrombopénie, Leucopénie, Neutropénie, Anémie**
 - **Néphrotoxicité**
 - **Nausées, vomissements**
- Les effets secondaires à connaître :**
- **Ototoxicité**
 - **Neuropathies périphériques**

Effets indésirables possibles

Toxicité hématologique : ++ dose-dépendantes et sont des facteurs limitant la posologie.

- Thrombopénie: plaquettes inférieures à 50 000/mm³ chez 25% des malades, nadir au 21^{ème} jour. Normalisation dans un délai moyen de 35 jours.
 - Leucopénie: leucocytes inférieurs à 2 000/mm³ chez 14% des malades avec un nadir au 21^{ème} jour. La normalisation est intervenue dans un délai moyen de 42 jours après le début du traitement.
 - Neutropénie: neutrophiles inférieurs à 1 000/mm³ chez 18% des malades avec un nadir au 21^{ème} jour.
 - Anémie: taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl observé chez 15% des malades. cumulative réversible.
- Des complications infectieuses ou hémorragiques ont été signalées respectivement chez 4 et 5% des malades. Elles ont été à l'origine d'un décès dans 1% des cas.

Toxicité rénale : Néphrotoxicité

- Augmentation de l'urée sanguine (14%), de l'uricémie (5%) et de la créatininémie (6%)
- Diminution de la clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min chez 27% des malades ayant reçu un traitement antérieur. Ces anomalies peuvent être plus importantes et plus fréquentes lorsque la fonction rénale est déjà perturbée avant le traitement par le carboplatine mais elles sont en règle générale rapidement réversibles.
- Hyponatrémie 29%, hypokaliémie 20%, hypocalcémie 22%, et hypomagnésémie 29%

Toxicité gastro-intestinale

Très fréquent :

- Nausées, vomissements (tous grades confondus 80%, G3-4 :22%).disparaissent habituellement dans les 24 heures suivant le traitement.
- Diarrhées, une constipation (6% des cas)

Ototoxicité

A l'audiogramme, anomalies dans la gamme des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz) chez 15% des malades. De très rares cas d'hyoacousie.

De telles anomalies, lorsqu'elles sont le fait d'un traitement antérieur par le cisplatine, peuvent persister ou s'aggraver chez les malades ayant reçu le carboplatine en seconde intention.

Neurotoxicité :

Neuropathies périphériques (4%) : paresthésies et une diminution des réflexes ostéotendineux.

La fréquence et l'intensité des troubles augmentent :

- chez les malades préalablement traités par le carboplatine
- chez les malades âgés de plus de 65 ans.

Réactions allergiques : moins de 2%

Autres effets indésirables

Elévations modérée des phosphatases alcalines chez 24% des malades, et, plus rarement, des SGOT, des SGPT (15%) et de la bilirubine totale (5% des malades).

Chez moins de 2% des malades: alopecie, fièvre et frissons.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, il est nécessaire d'adapter la dose de carboplatine selon l'état général du patient et de sa fonction rénale, durant le premier cycle de traitement et les cycles suivants.

La **neurotoxicité** est rare, généralement limitée à des paresthésies ou à une diminution des réflexes ostéotendineux.. **La fréquence et l'intensité de ces manifestations sont plus importantes chez les malades de plus de 65 ans** et/ou ayant été traités au préalable par le cisplatine pour lesquels une surveillance neurologique régulière est recommandée

La **myélotoxicité** peut s'avérer plus sévère dans les cas suivants:

- patients pré-traités,
- insuffisance rénale,
- indice de performance bas,
- **âge supérieur à 65 ans,**

- association à des traitements eux-mêmes myélotoxiques.

Interactions médicamenteuses

anticoagulants oraux : d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Vaccin contre la fièvre jaune
Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Phénytoïne, fosphénytoïne
Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.
+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).
existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide)
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
+ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine)
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
+ Aminosides (voie parentérale)
Addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.

Références

ViDAL : [CARBOPLATINE 10 mg/ml sol diluer p perf \(CARBOPLATINE KABI\)](#) RCP 22/09/2014

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

Effets indésirables possibles

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 aiguë 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, 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 sensitives) : 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-marielle 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

DOXORUBICINE (ADRIAMYCIN)

Voie d'administration : IV



Les effets secondaires les plus fréquents:

- **Alopécie (90%)**
- **Stomatites**
- **Hypoplasie médullaire**

Les effets secondaires à connaître :

- **Modifications de l'ECG, insuffisance cardiaque**

Effets indésirables possibles

Sur le plan général :

- Aménorrhée, azoospermie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Alopécie dans 90% des cas (réversible),
- Stomatites.

Toxicité hématologique :

- Hypoplasie médullaire chez environ 2/3 des malades, immuno-dépression rapidement régressive,

Toxicité cardiaque :

Quelques modifications de l'ECG peuvent apparaître:

- troubles du rythme
- allongement de l'espace QT en particulier

Des troubles aigus du rythme peuvent survenir dans les heures qui suivent l'injection.

Des contrôles de l'ECG fréquents sont réalisés.

Une **insuffisance cardiaque sévère**, rebelle au traitement habituel, peut survenir

Il est indispensable de diminuer les doses chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère sinon possible majoration des effets secondaires.

Il doit être évité chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de particularité

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées : + Vaccin contre la fièvre jaune

Associations déconseillées

- Phénytoïne, fosphénytoïne
- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).
- Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

- anticoagulants oraux/ augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
- Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) :
- Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine).
- Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération

Références

VIDAL: [DOXORUBICINE](#)
[-ADRIBLASTINE 10 mg lyoph p sol inj \(DOXORUBICINE CHLORHYDRATE\)](#) : mise à jour RCP du 26/09/2013

ANSM : [DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ml \(Chlorhydrate de doxorubicine\), solution pour perfusion](#) : RCP - Mise à jour le : 17/12/2015

GEMCITABINE (GEMZAR®)

Voie d'administration : IV



Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Leucopénie, Thrombopénie, Anémie**
- **Nausées**
- **Elévation des taux des transaminases hépatiques et de la bilirubine**
- **Dyspnée**
- **Symptômes grippaux**
- **Œdèmes périphériques incluant œdèmes de la face**
- **Alopécie**

Effets indésirables possibles

Toxicité hématologique : Très fréquent, myélosuppression généralement légère à modérée

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

Toxicité Gastro-intestinale :

- Très fréquent : Nausées, accompagnées ou non de vomissements
- Fréquent : diarrhées, constipation, stomatite

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 :

- Très fréquent : Dyspnée chez 10 à 40 % des patients, disparaît à l'arrêt du traitement.
- Peu fréquente : Pneumopathie interstitielle, bronchospasme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très fréquent : Eruptions cutanées de nature allergique surviennent chez environ 25 % des patients, et sont associées à un prurit chez 10 % des patients
- Très Fréquent : Alopécie

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-marielle (fièvre jaune) et les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés.

Références

VIDAL : [GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion](#) : dernière RCP 14/01/15

ANSM : [GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion](#) : RCP 14/12/15

PACLITAXEL (TAXOL)

Voie d'administration : IV

Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Neutropénie +++, Anémie**
- **neuropathies périphériques**
- **myalgies et arthralgies**
- **nausées, vomissements, diarrhées**
- **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 régressé ou disparu quelques mois après la fin du traitement.

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, diarrhées

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

Affections cardiovasculaire-vasculaires : fréquent : bradycardie, hypotension

Affections hépatiques : fréquent: élévation sévère de l'ASAT (SGOT), élévation sévère de la phosphatase alcaline

Signes généraux : 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 avec

- des médicaments inhibiteurs du CYP2C8 ou du 3A4 (par exemple, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil)
- des médicaments inducteurs du CYP2C8 ou du 3A4 (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, névirapine)

Références

ANSM : [TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion](#) : RCP 12/03/15

METHOTREXATE

Voie d'administration : IV

Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Thrombopénie, Leucopénie, Neutropénie**

Les effets secondaires à connaître

- **augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible**
- **Neurotoxicité**

Effets indésirables possibles

Toxicité hématopoïétique:

peut constituer le premier signe d'une toxicité générale : thrombopénie, une leucopénie, neutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopenie.

Fréquence indéterminée: adénopathies et syndromes lymphoprolifératifs (parfois réversibles).

Toxicité rénale:

augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).

Peu fréquent: néphropathie sévère, insuffisance rénale

Toxicité hépatique: elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases (peu fréquentes), le plus souvent réversible.

Toxicité digestive:

Peu fréquent: anorexie, diarrhée, stomatite, vomissements.

Toxicité cutanéomuqueuse:

Peu fréquent: alopecie, éruption cutanée, érythème des extrémités

Rare photosensibilité.

Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues.

Toxicité pulmonaire:

rare pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques. Le signe d'appel est souvent la toux.

Manifestations toxiques générales sévères: l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.

Neurotoxicité:

Peu fréquent: convulsions, encéphalopathie/leucoencéphalopathie, céphalées, hémiparésie aux faibles doses.

L'administration intrathécale de méthotrexate peut être à l'origine d'une toxicité neurologique se présentant sous la forme de trois tableaux cliniques:

- une arachnoïdite chimique aiguë (céphalées, douleurs dorsales, raideur de la nuque, fièvre, vomissements)
- une myélopathie sub-aiguë (paraparésie/paraplégie),
- une leucoencéphalopathie chronique (confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, crises convulsives, coma).

L'utilisation combinée de radiothérapie crânienne et de méthotrexate intrathécal augmente le risque de survenue de leucoencéphalopathie.

Rare troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes.

Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).

Autres: hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes, ostéopathies telles que douleurs osseuses, ostéoporose et fractures de fatigue.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Chez les personnes âgées, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.

Interactions médicamenteuses

Interactions communes à tous les cytotoxiques

+ Anticoagulants oraux (acenocoumarol, fluindione, phenindione, tiocloमारol, warfarine).augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Vaccin anti-marielle:

+ Probénécide

Augmentation de la toxicité du méthotrexate

+ Triméthoprime

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate

+ L'acide acétylsalicylique

Utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoire pour des doses de méthotrexate

supérieures à 20 mg par semaine: majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate

(par diminution de sa clairance rénale).

+ Phénylbutazone:

Quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales: augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne).

+ Vaccins vivants atténués (sauf anti-amarile).

+ Kétoprofène

Avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.

+ Autres AINS

Avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine.

+ Pénicillines

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

+ Ciprofloxacine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs: ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

+ Médicaments néphrotoxiques

+ Sulfamides antibactériens

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

+ Acide acétylsalicylique

. Pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires (de 50 mg à 375 mg par jour). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

. Pour des doses de méthotrexate inférieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Autres AINS:

Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures à 20 mg/semaine): contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Ciclosporine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie: diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

Dosage des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

Références :

ANSM : [METHOTREXATE ACCORD 25 mg/ml, solution injectable](#) : RCP du 04/10/16

VINBLASTINE (VELBE®)

Voie d'administration : IV



Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Leucopénie (très fréquent), thrombopénie et anémie**
- **Nausées, vomissements, constipation**
- **Alopécie transitoire**
- **Neuropathies périphériques**

Effets indésirables possibles

...liés à la dose administrée.

- **La leucopénie** qui est le facteur dose-limitant
- Les effets **neurologiques** viennent au second plan.

Toxicité hématologique

- leucopénie (très fréquent) est le plus fréquent. facteur dose-limitant. Le nadir entre le 5ème et le 10ème jour, retour à la normale en 7 à 14 jours.

- thrombopénie et anémie (fréquent) : majoré en cas de radiothérapie

Toxicité neurologique

- **atteinte du système nerveux végétatif :**

- une constipation (fréquent) .accompagnée de douleurs abdominales .avec parfois une évolution vers un iléus paralytique (pour des posologies élevées)

- **neuropathies périphériques** après administration prolongée (fréquent), annoncées par une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux des paresthésies vers 5 à 6 mg en doses cumulées. Ces signes imposent l'arrêt du traitement ou une réduction de posologie la réversibilité des symptômes demande plusieurs semaines ou mois.

- céphalées et parfois des crises convulsives.

- atteintes de certaines paires crâniennes ont été rapportées (II, V, VI, VII).

- troubles auditifs et vestibulaires (rare) la symptomatologie peut être une surdité partielle ou totale, transitoire ou définitive, ou des troubles de l'équilibre. L'association de la vinblastine à des substances ototoxiques telles que le cisplatine doit être prudente.

Toxicité gastro-intestinale :

Très fréquent : **nausées, vomissements**

Fréquent : Constipation, anorexie, douleurs abdominales, mucite, diarrhée, hémorragie digestive sur ulcère préexistant.

Toxicité cardiaque :

cas d'hypertension. Hypotension orthostatique

Toxicité hépatique :

élévation des enzymes hépatiques généralement modérée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : Alopécie transitoire

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Pas de particularité identifiée.

Mais :

- L'hypotension orthostatique peut s'aggraver chez les patients âgés.
- Prudence chez tous les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique

Une surveillance attentive du système nerveux périphérique est recommandée afin d'ajuster la posologie si nécessaire

Interactions médicamenteuses

Interactions communes à tous les cytotoxiques

Anticoagulants oraux : augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

L'utilisation concomitante orale ou intraveineuse de digitoxine et les associations de médicaments chimiothérapeutiques comprenant le sulfate de vinblastine peuvent conduire à une réduction des taux sanguins de digitoxine, abaissant ainsi son efficacité.

Associations contre-indiquées

+ Phénytoïne

+ Vaccin contre la fièvre jaune:

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).

+ Itraconazole

Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Phénytoïne

(en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine

(décrit pour doxorubicine, étoposide).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus

(par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Mitomycine C

Risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine.

Références

ANSM : [VINBLASTINE TEVA 1 mg/ml, solution injectable](#) : RCP 23/03/2009

VINFLUNINE (JAVLOR)

Voie d'administration: IV



Les effets secondaires les plus fréquents :

- **Neutropénie, Anémie, Thrombocytopénie (très fréquent)**
- **Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, stomatite**
- **Hyponatrémie, perte de l'appétit**
- **Alopécie**
- **Myalgie**
- **Asthénie**
- **Neuropathie périphérique sensitive**

Les effets secondaires à connaître

- **Ischémies myocardiques ou infarctus du myocarde**

Effets indésirables possibles

Affections du système hématologique : très fréquent

- Neutropénie (G3/4 43,8%)
- Anémies (sévères 8,8%) et les
- Thrombocytopénies (sévères 3,1%)

Affections gastro-intestinales

- Constipation est un effet de classe des vinca-alcaloïdes : (sévère : 11,8%), iléus (1,9)
- Très fréquent : douleurs abdominales (21%), nausées (40%) vomissements (27%), diarrhée (12%), stomatite (27%)

Affections du système nerveux : fréquent

- Neuropathie périphérique sensitive est un effet de classe des vinca-alcaloïdes (0,6% grade 3), réversible

Affections cardiovasculaires : effets de classe connus des vinca-alcaloïdes

- Ischémies myocardiques ou des infarctus du myocarde : 0,5 % des patients dont la plupart présentait une maladie cardiovasculaire préexistante ou des facteurs de risque

Affections respiratoire :

- épisodes de dyspnée (3,2%), rarement sévères (grade 3/4: 1,2%)

Troubles du métabolisme :

Très fréquent : hyponatrémie, perte de l'appétit

Affections cutanées :

Très fréquent : Alopécie (28%)

Affections musculosquelettiques :

Très fréquent myalgies (16%)

Etat général : Asthénie (50%)

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune adaptation de dose reliée à l'âge n'est nécessaire chez les patients de moins de 75 ans

Chez les patients âgés d'au moins 75 ans, les recommandations posologiques sont les suivantes:

- chez les patients d'au moins 75 ans et d'âge strictement inférieur à 80 ans, la dose recommandée est de 280 mg/m² toutes les 3 semaines.

- chez les patients de 80 ans ou plus, la dose recommandée est de 250 mg/m² toutes les 3 semaines.

Adaptations de dose en fonction de la toxicité chez les patients insuffisants rénaux ou les patients âgés.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de la vinflunine avec des inhibiteurs (tels que ritonavir, kétoconazole, itraconazole ou le jus de pamplemousse) ou des inducteurs (tels que rifampicine ou l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)) puissants du CYP3A4 doit donc être évitée car ceux-ci pourraient augmenter ou diminuer les concentrations de vinflunine et de DVFL (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'utilisation concomitante de la vinflunine et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc doit être évité.

L'utilisation concomitante d'opiacés pourrait augmenter le risque de constipation.

Références

VIDAL : [VINFLUNINE \(ditartrate\) 25 mg/ml sol diluer p perf \(JAVLOR\)](#) RCP du 19/06/2014

CHIMIOTHÉRAPIE

1. La chimiothérapie des carcinomes urothéliaux de stades avancés

Maladies localement avancées jugées inopérables et aux stades métastatiques

Deux associations dont le dénominateur commun est le CISPLATINE :

- la première : GEMCITABINE et le CISPLATINE (protocole GC)
- la seconde : METHOTREXATE, VINBLASTINE, DOXORUBICINE, CISPLATINE (MVAC dose-dense ou MVAC-DD).

1-1 Sujets âgés pouvant être traités par CISPLATINE en première ligne

Récente publication définissant la population de patients ne pouvant pas être traités par CISPLATINE, (1)

- Statut de performance < 2
- Clairance de la créatinine > 60 ml/min
- Hypoacousie de grade 0 ou 1
- Neuropathie périphérique de grade 0 ou 1
- Insuffisance cardiaque de grade compris entre 0 et II (New-York Association).

Aucun paramètre en rapport avec l'évaluation gériatrique standardisée (EGS).

L'analyse de la littérature ne permet de définir un protocole de référence pour les patients âgés et susceptibles d'être traités par CISPLATINE.

A partir d'une base de données constituée de 313 patients traités dans 4 études de phase II, Bamias *et al.* ont comparé l'efficacité et la toxicité observées avec des protocoles de chimiothérapie à base de CISPLATINE chez des patients de moins de 70 ans d'une part, et d'au moins 70 ans d'autre part (116 patients).

Résultats :

- Médianes de survie : pas de différence significative (10,5 versus 9,3 mois)
 - Plus fréquemment : **neutropénies de grade 3/4, neutropénies fébriles, altérations de la fonction rénale (2).**
- Le caractère rétrospectif de cette étude, ainsi que l'absence d'EGS, ne permettent pas de dégager de conclusion pour la pratique quotidienne, en dehors de la confirmation de l'intérêt de l'utilisation prophylactique des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Une étude prospective avec la GEMCITABINE seule (1200 mg/m² jours 1 et 8) a été menée chez 25 patients de 76 ans d'âge médian. Onze d'entre eux ont été considérés sans dépendance après l'EGS. Le taux de réponses a été de 45.5 %, dont 13.5% de réponses complètes. Les temps de survie sans progression et de survie globale ont été respectivement de 5 et 8 mois.

Les paramètres de l'EGS se sont améliorés chez 17% des patients, stabilisés chez 74% et détériorés chez 9% d'entre eux.

La tolérance au traitement a été qualifiée de globalement bonne (3).

En pratique quotidienne, le traitement recommandé est le protocole GC (avec prophylaxie primaire par G-CSF) en raison d'un meilleur profil de toxicité par rapport au protocole MVAC standard [4].

Le gain du protocole GC par rapport à la GEMCITABINE seule ne peut être évalué.

Le CARBOPLATINE ne doit pas être utilisé dans la mesure où les taux de réponses complètes et globales sont inférieurs (3).

1-2 Sujets âgés ne pouvant pas être traités par CISPLATINE en première ligne

Ce paragraphe concerne par définition les patients présentant au moins une des caractéristiques énoncées au début du précédent paragraphe.

La fonction rénale et l'état général représentaient les deux principales raisons de non traitement par CISPLATINE.

En pratique quotidienne, le traitement recommandé est l'association de GEMCITABINE et CARBOPLATINE (avec prophylaxie primaire par G-CSF).

La faisabilité et l'intérêt potentiel de doses fractionnées de CISPLATINE dans cette population doivent faire l'objet de protocoles prospectifs.

1-3 Deuxième ligne de chimiothérapie

La VINFLUNINE est le traitement standard de deuxième ligne chez les patients avec un PS allant de 0 à 1 évoluant après une première ligne à base de CISPLATINE [5] permettant d'augmenter la médiane de survie globale de 4,3 mois (best-supportive care) à 6,9 mois.

Des facteurs pronostiques tels que le PS>1, la présence de métastases hépatiques et une hémoglobine < 10g/dl ont été identifiés (6).

2. La chimiothérapie des carcinomes urothéliaux de stades localisés

En 2012, l'analyse de la littérature plaide pour une prise en charge des carcinomes urothéliaux infiltrants de stades localisés associant chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie.

Le gain de survie est compris entre 5 et 10% lorsque la chimiothérapie néoadjuvante est intégrée dans la stratégie thérapeutique, sous réserve que le protocole de chimiothérapie puisse comporter le CISPLATINE.

Si la chimiothérapie n'est pas administrée avant l'exérèse chirurgicale, l'indication adjuvante peut être envisagée, sans que l'amplitude de son éventuel bénéfice soit connue et sous réserve de l'utilisation possible du CISPLATINE (7).

Il n'existe aucune étude qui permette d'assoir des recommandations chez les patients de plus de 70 ans.

Une étude japonaise rétrospective sur de faibles effectifs suggère qu'une chimiothérapie néoadjuvante par GEMZAR-CARBOPLATINE est équivalente au MVAC [8] en termes de survie sans récurrence avec un meilleur profil de toxicité non hématologique. Une consultation internationale ICUD-EAU sur le cancer de vessie en 2012 rapporte que les patients non éligibles au CISPLATINE pourraient recevoir une chimiothérapie néoadjuvante par GEMZAR-CARBOPLATINE [8]. Toutefois, il n'est pas encore possible de faire de ce protocole un standard compte tenu du niveau de preuve pour l'instant insuffisant.

En pratique quotidienne, pour les patients pouvant recevoir le CISPLATINE, le protocole recommandé pour une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante est une association de GEMCITABINE et CISPLATINE en raison de son meilleur profil de tolérance. Lorsque le CISPLATINE ne peut pas être utilisé, une chimiothérapie néoadjuvante ne doit pas être réalisée avant la cystectomie

1. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-2438.
2. Bamias A, Efstathiou E, Mouloupoulos LA, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:307-313.
3. Castagneto B, Zai S, Marengo D, et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology* 2004;67:27-32.
4. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-3077.
5. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454-61.
6. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1850-5.
7. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62:523-533.
8. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, Siefker-Radtke AO, Stadler WM, Bajorin DF. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):58-66

LE CANCER DU REIN METASTATIQUE

LES THERAPIES CIBLEES

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN IV+
INTERFERON ALPHA (ROFERON-A) EN SC APRES L'INJECTION D'AVASTIN

Voie d'administration en IV

Les effets secondaires les plus fréquents pour l'interferon :

- Leucopénie (très fréquent), thrombopénie, anémie
- Anorexie, nausées, hypocalcémie asymptomatique
- Diarrhée (très fréquent)
- Alopécie, hypersudation
- Myalgies, arthralgies
- Syndrome pseudo grippal, fatigue

Les effets secondaires les plus fréquents pour l'AVASTIN :

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

Les effets secondaires à connaître pour l'avastin:

- Complication de la cicatrisation
- Risque hémorragique majoré
- Protéinurie

Effets indésirables possibles

INTERFERON :

Affections hématologiques

Très fréquent : Leucopénie

Fréquent : Thrombocytopénie, anémie

Affections du système immunitaire Rare : Trouble auto-immun, réactions aiguës d'hypersensibilité

Affections endocriniennes Rare : Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, trouble thyroïdien

Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Anorexie, nausées, hypocalcémie asymptomatique

Affections psychiatriques Peu fréquent : Dépression, anxiété, troubles de l'humeur, confusion, troubles du comportement, nervosité, troubles de la mémoire, troubles du sommeil

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalée

Fréquent : Dysgueusie

Affections oculaires Peu fréquent : Trouble visuel, conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent : Vertiges

Affections cardiaques Fréquent : Arythmies, palpitations, cyanose

Affections vasculaires Peu fréquent : Hypertension, hypotension

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhées

Fréquent : Vomissements, douleur abdominale, nausées, sécheresse de la bouche

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Alopécie, hypersudation

Peu fréquent : Psoriasis, prurit

Affections musculosquelettiques et systémiques Très fréquent : Myalgies, arthralgies

Affections du rein et des voies urinaires : Peu fréquent : Protéinurie

Troubles généraux

Très fréquent : Syndrome pseudogrippal, diminution de l'appétit, fièvre, frissons, fatigue

Fréquent : Douleur thoracique, œdème, Perte de poids

Investigations

Peu fréquent : Augmentation des ALAT, augmentation des transaminases, augmentation des phosphatases alcalines sanguines

Rare : Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'acide urique sanguin, augmentation de la LDH sanguine

AVASTIN

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 :

- Dysgueusie, 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

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucune adaptation de la posologie préconisée pour l'AVASTIN

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

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

[ROFERON-A 3 MUI sol inj en seringue préremplie](#) : RCP 05/11/2015

LES TKI :

Sur le plan clinique, la toxicité concerne d'une part la sphère digestive avec la survenue de nausées (20 à 44 %), de diarrhées (43 à 53 %) et de mucite (20%) ; d'autre part l'appareil cutané avec survenue de rash (10 à 40 %) et de syndrome main pied (20 à 30 %) ; enfin le système cardiovasculaire avec une fréquence de l'HTA comprise entre 17 et 49 %, un risque d'insuffisance cardiaque (diminution FEVG dans 10 % des cas) et un risque de maladie thromboembolique. Sur le plan biologique on note une toxicité hématopoïétique (avec anémie, neutropénie et thrombopénie), un risque de cytolyse hépatique (44 à 53 %), des risques de dysthyroïdie (21 %) et enfin une fréquence élevée de protéinurie (56 %). Enfin il est important de garder à l'esprit que ces traitements ITK sont fréquemment pourvoyeurs d'asthénie majeure chez les patients, pouvant conduire à l'arrêt du traitement.

SUNITINIB (SUTENT)

Voie d'administration per os 50 mg/j 4 semaines puis 2 semaines de pose

Les effets secondaires les plus fréquents

- Diarrhée, nausées, vomissements, mucite
- Hypertension artérielle, Toux
- Syndrome main-pied, rash
- Asthénie, anorexie
- Leucopénie, neutropénie, anémie,
- Augmentation de la créatinine
- Hypothyroïdie

Les effets secondaires à connaître :

- Insuffisance rénale, syndrome de lyse tumorale
- Insuffisance cardiaque, Infarctus du myocarde, Cardiomyopathie, Allongement du QT
- Embolie pulmonaire
- Perforation gastro-intestinale
- Hémorragies

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques

Très fréquent : Neutropénie, thrombocytopénie et anémie

Rare : Microangiopathie thrombotique

Affections de la nutrition

Très fréquent : Diminution de l'appétit

Fréquent : Déshydratation, hypoglycémie

Rare : syndrome de lyse tumorale

Affections psychiatriques

Très fréquent : Insomnie

Fréquent : Dépressions

Affections du système nerveux

Très fréquent : Sensation vertigineuse, dysgnésie, céphalées

Fréquent : Neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie

Peu fréquent : Hémorragie cérébrale, Accident vasculaire cérébral, Accident ischémique transitoire

Affections cardiaques

Très fréquent : Hypertension

Fréquent : Ischémie myocardique, fraction d'éjection ventriculaire diminuée

Peu fréquent : Insuffisance cardiaque congestive, Infarctus du myocarde, Cardiomyopathie, Épanchement péricardique, Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme

Rare : torsade de pointe

Affections vasculaires :

Fréquent : Thrombose veineuse, profonde Bouffée de chaleur, Bouffée vasomotrice

Peu fréquent : hémorragie tumorale

Affections générales

Très fréquent : Fatigue

Fréquent : Douleurs, Syndrome pseudogrippal, Frissons, perte de poids

Peu fréquent : Trouble de la cicatrisation

Affections respiratoires

Très fréquent : Dyspnée, épistaxis, toux

Fréquent : hémoptysie, épanchement pleural, embolie pulmonaire

Affections digestives

Très fréquent : Diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements

Peu fréquent : pancréatite, fistule anale, perforation gastroduodénale, insuffisance hépatique

Rare : hépatite

Affections cutanées

Très fréquent : Décoloration de la peau et le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, Modification de la

couleur des cheveux Sécheresse de la peau

Fréquent : Érythème Alopecie Acné Prurit Hyperpigmentation de la peau Lésion cutanée Hyperkératose Dermatite
Altération des ongles, eczéma

Rare : érythème polymorphe, Pyoderma gangrenosum, Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson

Affections endocriniennes

Très fréquent : Hypothyroïdie

Peu fréquent : hyperthyroïdie

Rare : thyroïdite

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très fréquent : Douleurs des extrémités, arthralgie, mal de dos

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, protéinurie

Peu fréquent : hémorragie des voies urinaires

Rare : syndrome néphrotique

Affections oculaires

OEdème périorbitaire OEdème des paupières Augmentation des sécrétions lacrymales

Investigations

Fréquent : Élévation de l'amylase, Élévation de l'aspartate aminotransférase, Élévation de l'alanine aminotransférase

Élévation de la créatinine sérique, Élévation de l'uricémie

Peu fréquent : Élévation de la créatinine phosphokinase sérique, Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Les toxicités les plus fréquemment relevées dans une cohorte multicentrique italienne de sujets âgés (> 70 ans) sont : la **fatigue** (81 %), la **mucite** (62 %) et l'**hypertension artérielle** (HTA) (59 %) (1).

D'autre part, certains effets indésirables apparaissent significativement plus importants chez les sujets âgés (versus sujets < 70 ans), incluant :

- la fatigue (69 % vs 60 %),
- la toux (29 % vs 20 %),
- les oedèmes périphériques (27 % vs 17 %),
- l'anémie (25 % vs 18 %)
- et la perte d'appétit (29 % vs 13 %) (2).

La réduction de dose à 37,5 mg pour les sujets âgés est discutée et pourrait permettre une meilleure tolérance du traitement (3).

Interactions médicamenteuses

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib :

- L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peut augmenter les concentrations de sunitinib. L'association devra donc être évitée
- Si cela n'est pas possible, la dose de Sutent pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg pour les GIST et MRCC ou de 25 mg pour les pNET, sous surveillance étroite de la tolérance

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de sunitinib :

- L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou des préparations à base de plante contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)) peut diminuer les concentrations de sunitinib. L'association devra donc être évitée.
- Si cela n'est pas possible, la dose de Sutent pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg pour les GIST et les MRCC ou de 62,5 mg par jour pour les pNET), sous surveillance étroite de la tolérance.

Références

VIDAL : [SUNITINIB \(malate\) 12,5 mg gél \(SUTENT\)](#) : RCP le 09/11/16

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

REVUE JOB vol 6 N°1 :

Cancer du rein métastatique : stratégie de prise en charge en 2015 et questions spécifiques en oncogériatrie. Djamel Ghebrioua, Stéphane Vignotb

Pharmacologie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique chez la personne âgée :Thierry Landréa,, Tristan Cudennec,

*1 Brunello A, Basso U, Sacco C, Sava T, De Vivo R, Camerini A, et al. [Safety and activity of sunitinib in elderly patients \(≥ 70 years\) with metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study](#). Ann Oncol 2013 ; 24 : 336-42.

*2 Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, Gore ME, Larkin JM, Figlin RA, et al. [Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma](#). Br J Cancer 2014 ; 110 : 1125-32.

*3 Teo YL, Chue XP, Chau NM, Tan MH, Wee HL, Ho HK, et al. [Toxicities and patient reported outcomes in elderly Asian patients receiving an attenuated dosing of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma](#). J Geriatr Oncol 2014 ; 5 (Suppl 1) : S19.

PAZOPANIB (VOTRIENT)

Voie d'administration per os posologie de 800 mg/j, un ajustement de dose par pallier de 200 mg est possible



Les effets secondaires les plus fréquents

- **Diminution de l'appétit, Asthénie, perte de poids**
- **Hypertension**
- **Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale**
- **Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), alopecie**
- **Protéinurie**
- **Leucopénie, thrombopénie**
- **Hypothyroïdie**

Les effets secondaires à connaître :

- **Bradycardie, dysfonctionnement cardiaque**
- **Événements thromboemboliques**

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques :

Fréquent : Thrombopénie et leucopénies (7%)

Rare : Microangiopathie thrombotique (incluant purpura thrombocytopénique thrombotique et syndrome urémique hémolytique)

Affections endocriniennes :

Fréquent : Hypothyroïdie (7%)

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : Diminution de l'appétit

Fréquent : Hypophosphatémie

Peu fréquent : hypomagnésémie

Affections psychiatriques Fréquent : Insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : Dysgueusie, céphalées

Fréquent : Sensation vertigineuse (5 %), Léthargie (3 %), Paresthésie (2 %), Neuropathie périphérique sensitive

Peu fréquent : AIT, AVC

Affections oculaires Fréquent : vision trouble

Affections cardiaques

Fréquent : bradycardie, dysfonctionnement cardiaque

Peu fréquent : IDM

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypertension (41 %, G3< 10 %)

Fréquent : Bouffées de chaleur (1 %), Événements thromboemboliques veineux (1 %), Bouffées vasomotrices (1 %)

Peu fréquent : hémorragies

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent : Épistaxis (4 %) Dysphonie (4 %), Dyspnée (4 %), Hémoptysie

Rare : pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhée (53 %) Nausées (34 %) Vomissements (20 %), Douleur abdominale (12 %)

Fréquent : Stomatite (8 %) Dyspepsie

Peu fréquent : hémorragies, pancréatite

Affection hépato-biliaire

Fréquent : Hyperbilirubinémie (3 %) Hépatotoxicité

Peu fréquent : insuffisance hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) (18 %) Alopecie (11 %) Éruption cutanée/rash, Modification de la couleur des cheveux (35%)

Fréquent : prurit, hyperhidrose

Affections musculosquelettiques Fréquent : arthromyalgies (4%)

Affections du rein et des voies urinaires : Très fréquent : Protéinurie (12%)

Troubles généraux Très fréquent : asthénie, perte de poids

Investigations

Très fréquent : Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation de l'aspartate aminotransférase

Fréquent : augmentation amylase, lipase, créatinine

Œdème, œdème périphérique, œdème oculaire, œdème localisé et œdème de la face

Événements thromboemboliques veineux, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Il n'y a aucune donnée spécifique chez la personne âgée. Chez les sujets jeunes, le profil de tolérance du pazopanib apparaît différent de celui du sunitinib. Dans l'étude COMPARZ, il était observé avec le sunitinib plus de fatigue (63 % vs 55%), plus de syndrome main pied (50 % vs 29 %) et plus de thrombopénie (78 % vs 41 %), mais moins d'augmentation des ALAT-ASAT (43 % vs 60 %). Une **meilleure qualité de vie** pour les patients sous pazopanib est retrouvée dans cette étude (1).

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs CYP3A4, P-gp, BCRP : avec le kétoconazole.

L'administration concomitante du pazopanib avec d'autres inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine, voriconazole) peut augmenter les concentrations de pazopanib. Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut également augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib.

Inducteurs CYP3A4, P-gp, BCRP :

Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de pazopanib.

Effet de l'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine :

L'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine augmente l'incidence de l'élévation des ALATII ne peut pas être exclu que le pazopanib modifie la pharmacocinétique d'autres statines (par exemple, atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).

Effet de la nourriture sur le pazopanib :

L'administration de pazopanib avec un repas riche ou pauvre en matières grasses a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax d'un facteur 2 environ. Par conséquent, le pazopanib devra être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Médicaments augmentant le pH gastrique :

L'administration concomitante de pazopanib et d'ésoméprazole diminue la biodisponibilité du pazopanib. Dans le cas où l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de pompe à protons (IPP) s'avère médicalement nécessaire, il est recommandé que la dose de pazopanib soit prise une fois par jour le soir, sans nourriture, au même moment que l'IPP. Le pazopanib doit être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'administration d'antiacides d'action rapide. Les recommandations sur les modalités de coadministration des IPP et des antagonistes du récepteur H2 sont basées sur des considérations physiologiques.

Références

VIDAL : [PAZOPANIB \(chlorhydrate\) 200 mg cp \(VOTRIENT\)](#) RCP du 14/07/2016

REVUE JOB vol 6 N°1 : Pharmacologie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique chez la personne âgée :Thierry Landréa, Tristan Cudennec,

(1) [Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma](#)

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, *et al*
N Engl J Med 2013 ; 369 : 722-31.

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

SORAFINIB (NEXAVAR)

Voie d'administration per os
(2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg)

Les effets secondaires les plus fréquents

- Diarrhée, nausée et vomissements.
- Fatigue, anorexie
- Syndrome main pied, alopecie, prurit,
- Hypertension,
- Lymphopénie
- Arthromyalgies
- Hypothyroïdie

Les effets secondaires à connaître :

- Insuffisance cardiaque congestive, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, allongement du QT
- Hémorragies
- Perforation gastro-intestinale
- Insuffisance rénale, protéinurie

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques :

Très fréquent : Lymphopénie
Fréquent : Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie

Affections endocriniennes :

Fréquent : Hypothyroïdie
Peu fréquent : hyperthyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : Anorexie, hypophosphatémie
Fréquent : Hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Affections psychiatriques : Fréquent : Dépression

Affections du système nerveux : Fréquent : Neuropathie sensitive périphérique, dysgueusie

Affections de l'oreille : Fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques :

Fréquent : Insuffisance cardiaque congestive, ischémie myocardique et infarctus du myocarde
Rare : allongement du QT

Affections vasculaires :

Très fréquent : Hémorragie (gastro-intestinale, des voies respiratoires et hémorragie cérébrale), hypertension artérielle

Fréquent : Bouffées vasomotrices

Affections respiratoires Peu fréquent : pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diarrhée, nausée, vomissements, constipation

Fréquent : Stomatite, dyspepsie, dysphagie, reflux gastro-œsophagien

Peu fréquent : pancréatite, gastrite, perforations gastrointestinales, augmentation de la bilirubine et ictère, cholécystite, cholangite

Affections de la peau:

Le plus fréquent : Syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire) et les éruptions cutanées (rash). habituellement de grade 1 et 2. Apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement

Très fréquent : Sécheresse cutanée, rash, alopecie, syndrome main-pied, érythème, prurit

Fréquent : Kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, dermatite exfoliative, acné, desquamation cutanée, hyperkératose

Peu fréquent : érythème polymorphe

Affections musculosquelettiques et systémiques Très fréquent : Arthromyalgies

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Insuffisance rénale, protéinurie

Rare : syndrome néphrotique

Troubles généraux

Très fréquent : Fatigue, douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale, et céphalée), fièvre, perte de poids, élévation de l'amylasémie, élévation de la lipasémie

fréquent : asthénie, syndrome pseudo-grippal, inflammation des muqueuses

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Une surveillance de la **fonction rénale** doit être envisagée.

Dans l'étude de classes d'âge de Propocio et al., il n'apparaît pas d'augmentation de toxicité, mais un besoin de réduction de posologie chez les patients les plus âgés. Il n'y a dans l'AMM aucune adaptation de posologie chez les sujets âgés. Il existe un risque, quel que soit l'âge, d'hypothyroïdie en cas de traitement prolongé. Une **surveillance tensionnelle** est requise et le traitement doit être arrêté en cas d'HTA sévère.

Interactions médicamenteuses

-Inducteurs enzymatiques :

rifampicine, autres inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glucuroconjugaison (millepertuis, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la dexaméthasone.

-surveiller régulièrement l'**INR** des patients traités par la **warfarine ou la phenprocoumone**

Néomycine : L'administration concomitante de néomycine, un agent antimicrobien non systémique utilisé pour éradiquer la flore gastro-intestinale, interfère avec le cycle entérohépatique du sorafénib.

Références

VIDAL : [SORAFENIB \(tosilate\) 200 mg cp \(NEXAVAR\)](#) : RCP du 21/11/2014

-REVUE JOB vol 6 N°1 :

Cancer du rein métastatique : stratégie de prise en charge en 2015 et questions spécifiques en oncogériatrie, Djamel Ghebrioua, Stéphane Vignotb

Pharmacologie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique chez la personne âgée :Thierry Landréa,, Tristan Cudennec,

[Sorafenib tolerability in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: results from a large pooled analysis](#)

Procopio G, Bellmunt J, Dutcher J, Bracarda S, Knox J, Brueckner A, et al. Sorafenib.

Br J Cancer 2013 ; 108 : 311-8.

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

AXITINIB (INLYTA)

Voie d'administration Per os : posologie initiale de 5 mg x 2/j au cours ou en dehors du repas



Les effets secondaires les plus fréquents

- Hypothyroïdie
- Perte d'appétit, asthénie
- Céphalée, Dysgueusie
- Hypertension, hémorragie
- Dyspnée, toux, dysphonie
- Diarrhée, vomissement, nausée
- Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied)
- Arthromyalgies
- Protéinurie

Les effets secondaires à connaître :

- Anémie, thrombocytémi
- Insuffisance cardiaque
- Événements veineux/artériel emboliques et thrombotiques
- Perforation gastrointestinales et fistule
- Insuffisance rénale

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques :

Fréquent : Anémie, thrombocytémi.

Peu fréquent : leucopénie

Des élévations de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, reflétant une augmentation de la masse des globules rouges, peut se produire

Affections endocriniennes

Très fréquent : Hypothyroïdie

Fréquent : hyperthyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par axitinib et régulièrement pendant toute la durée de celui-ci

Troubles de la nutrition :

Très fréquent : Perte d'appétit

Fréquent : Déshydratation, Hyperkaliémie, Hypercalcémie

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalée, Dysgueusie

Fréquent : Sensation vertigineuse

Affections de l'oreille Fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques

Fréquent : Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, diminution de la fraction d'éjection, dysfonction du ventricule gauche et insuffisance du ventricule droit

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypertension (51%), Hémorragie (25%)

Fréquent : Événements veineux/artériel emboliques et thrombotiques(2,8)

La pression artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration d'axitinib. Il conviendra de surveiller la pression artérielle des patients et de les traiter, le cas échéant, par un traitement antihypertenseur standard. La dose d'axitinib doit être réduite si l'hypertension persiste malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur

Des événements artériels emboliques et thrombotiques (dont accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et occlusion de l'artère rétinienne) ont été rapportés.

Affections respiratoires Très fréquent : Dyspnée (17%) Toux (20%) Dysphonie (32%)

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diarrhée (55%) Vomissement (23,7%) Nausée (33%) Douleur abdominale (14%) Constipation (20%), Stomatite, Dyspepsie

Fréquent : Douleur abdominale haute, Hémorroïde, Glossodynie, Perforation gastrointestinales et fistule

Affections hépatobiliaires : Fréquent : Hyperbilirubinémie

Affections de la peau

Très fréquent : Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) (32,1%) Rash (14,3%)Sécheresse cutanée (10,1%)

Fréquent : Prurit (6%) Érythème (3,7%), Alopecie (5,7%)

Affections musculosquelettiques : Très fréquent : Arthromyalgies

Affections du rein et des voies urinaires :

Très fréquent : Protéinurie

Fréquent : Insuffisance rénale

Troubles généraux

Très fréquent : Fatigue (45%), perte de poids, augmentation de la lipase, amylase, phosphatase alcaline, créatinine

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Il n'existe pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale, cependant une surveillance accrue est nécessaire. Le traitement doit être interrompu avant toute intervention chirurgicale. La cicatrisation des plaies peut être compliquée par le traitement. Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude spécifique de cette molécule chez la personne âgée, les données de l'étude de Hutson et al. 5 montrent un bénéfice similaire voire supérieur chez les plus de 65 ans.

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs du CYP3A4/5 :

La concentration plasmatique d'axitinib peut augmenter en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, érythromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et télichromycine). Le pamplemousse peut également augmenter la concentration plasmatique d'axitinib.

Inducteurs du CYP3A4/5 :

La concentration plasmatique d'axitinib peut diminuer en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 (par exemple, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital et *Hypericum perforatum* [millepertuis]). Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction du CYP3A4/5. Si un inducteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante, un ajustement de dose d'axitinib est recommandé.

Références

VIDAL : [AXITINIB 1 mg cp \(INLYTA\)](#) : RCP 11/05/2016

REVUE JOB vol 6 N°1 : Pharmacologie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique chez la personne âgée :Thierry Landréa,, Tristan Cudennec

[Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial](#)

RC Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, *et al.*

Lancet Oncol 2013 ; 14 : 1287- 94. P VIDAL 07/11/2014

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

LES INHIBITEURS DE « MTOR » :

Sur le plan clinique, la toxicité concerne essentiellement la sphère digestive avec la survenue de **nausées** (15 à 37 %), de **diarrhées** (17 à 27 %) et de **mucite** (20 à 40 %) ; mais il existe également un risque important de **pneumopathie interstitielle** (8 à 29 %). Sur le plan biologique la toxicité est hématopoïétique avec une fréquence de l'**anémie** de 45 à 91 % ; sur le plan métabolique une **hypercholestérolémie/triglycéridémie** (de 26 à 75 %).

EVEROLIMUS (AFINITOR)

Voie d'administration Per os : 10 mg/j, en cas de toxicité si la dose doit être réduite, elle est diminuée à 5mg/j ; prise unique, à la même heure ; pris pendant ou en dehors des repas

Les effets secondaires les plus fréquents

- **Anémie**
- **Hyperglycémie, hypercholestérolémie**
- **Anorexie, asthénie, perte de poids, dysgueusie, céphalées**
- **Pneumopathie, épistaxis**
- **Stomatite, diarrhée, nausée**
- **Rash, prurit**
- **Œdème périphérique**

Les effets secondaires à connaître :

- **Pneumopathie non infectieuse**
- **Thrombopénie, leucopénie**
- **Protéinurie, augmentation de la créatinémie, insuffisance rénale**
- **Hémorragie, hypertension, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire**
- **Augmentation ASAT, ALAT**
- **Insomnie**
- **Peut retarder la cicatrisation des plaies**

Effets indésirables possibles

Affections hématologiques :

Très fréquent : Anémie

Fréquent : Thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypercholestérolémie

Fréquent : Hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, diabète sucré, hyperlipidémie, hypokaliémie, déshydratation, hypocalcémie

La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : Dysgueusie, céphalées

Peu fréquent : Agueusie

Affections oculaires

Fréquent : Œdème de la paupière

Peu fréquent : Conjonctivite

Affections cardiaques Peu fréquent : Insuffisance cardiaque congestive

Affections vasculaires

Fréquent : Hémorragie, hypertension

Peu fréquent : Bouffées vasomotrices, thrombose veineuse profonde

Affections respiratoires

Très fréquent : Pneumopathie, épistaxis

Fréquent : Toux, dyspnée

Peu fréquent : Hémoptysie, embolie pulmonaire

Le diagnostic de pneumopathie non infectieuse doit être envisagé chez les patients présentant des signes et symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues par les investigations appropriées. Les infections opportunistes telles que la pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC) devraient être exclues dans le cadre du diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Stomatite, diarrhée, nausée

Fréquent : Vomissements, sécheresse buccale, douleur abdominale, mucite, douleur orale, dyspepsie, dysphagie

Affections hépatobiliaires Fréquent : Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Rash, prurit

Fréquent : Sécheresse cutanée, altération des ongles, alopecie légère, acné, érythème, onychoclasie, syndrome mains-pieds, exfoliation, lésion cutanée

Affections musculosquelettiques et systémiques Fréquent : Arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Protéinurie, augmentation de la créatinémie, insuffisance rénale

Peu fréquent : Augmentation des mictions diurnes, insuffisance rénale aiguë

La fonction rénale doit être surveillée particulièrement lorsque les patients présentent des facteurs de risques associés qui pourraient davantage altérer leur fonction rénale. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment l'urémie, la protéinurie ou la créatininémie avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Menstruation irrégulière

Troubles généraux

Très fréquent : Fatigue, asthénie, œdème périphérique, perte de poids

Fréquent : Pyrexie

Une surveillance régulière du bilan hématologique, rénal et hépatique pendant toute la durée du traitement est nécessaire de façon régulière (bilan glycémique et lipidique car des cas d'hyperglycémie, d'hypertriglycéridémie ont été rapportés).

-peut retarder la cicatrisation des plaies.

-ne pas vacciner les patients traités avec des vaccins vivants atténués.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Patients âgés (≥ 65 ans) : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire

Le profil de toxicité de l'EVEROLIMUS apparaît généralement similaire quel que soit l'âge. Cependant l'analyse de sous-groupe de l'étude RECORD 1 retrouve une fréquence plus importante de **toux, de rash cutané, de diarrhée et d'œdème périphérique** dans la population âgée de plus de 65 ans

Lors de la mutualisation des données de tolérance, 35 % des patients traités par EVEROLIMUS avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant d'un **effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement** était supérieur chez les patients de 65 ans et plus (19 % vs 13 %). Les effets indésirables les plus fréquents menant à l'arrêt du traitement étaient les **pneumopathies** (y compris pneumopathies interstitielles), les **stomatites, la fatigue et les dyspnées**.

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles d'augmenter les concentrations d'évérolimus :

Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus : Pamplemousse et son jus, Amiodarone, Quinidine, Nicardipine, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Macrolides, Inhibiteurs de protéases

Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP susceptibles de diminuer les concentrations d'évérolimus :

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus : Anticonvulsivants, Anti-infectieux, Griseofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Millepertuis (*Hypericum perforatum*), Corticoïdes à fortes doses

CYP2D6

Bétabloquants, Antiarythmiques, Antidépresseurs antalgiques (codéine, oxycodone, ...), Neuroleptiques, Antiviraux

inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

Les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'ECA (par exemple ramipril) peuvent être plus à risque de développer un oedème de Quincke

Vaccinations :

vaccins vivants doit être évitée

Références

FICHE VIDAL : [EVEROLIMUS 10 mg cp \(AFINITOR\)](#) : RCP 26/05/2016

REVUE JOB vol 6 N°1 : Pharmacologie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique chez la personne âgée : Thierry Landréa,, Tristan Cudennec :

[Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial.](#)

Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al
Eur Urol 2012 ; 61 : 826-33.

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

TEMSIROLIMUS (TORISEL)

Voie d'administration IV : molécule présentée en flacon de solution à diluer pour perfusion dosée à 30mg, s'administre en perfusion IV de 30 à 60 minutes toutes les semaines

Les effets secondaires les plus fréquents :

survenus chez au moins 20 % des patients au cours des études d'enregistrement dans le carcinome rénal et le lymphome des cellules du manteau sont :

- **Anémie, Thrombocytopénie**
- **Eruption, Prurit**
- **Œdème,**
- **Asthénie, Diminution de l'appétit, Dysgueusie,**
- **Diarrhée, stomatite, vomissements, Nausée**
- **Fièvre, infection**
- **Epistaxis,**
- **Hyperglycémie, hypercholestérolémie,**
- **Toux, pneumonie, dyspnée**

Les effets secondaires à connaître

- **Pneumopathie interstitielle**
- **Hémorragie**
- **Insuffisance rénale**
- **Perforation intestinale**
- **Complications de la cicatrisation des plaies**
- **Embolie pulmonaire, thrombo-embolie veineuse, hypertension**
- **Insomnie**

Effets indésirables possibles

Les réactions les plus graves

réactions d'hypersensibilité, hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathie interstitielle, hyperlipidémie, hémorragie intracrânienne, insuffisance rénale, perforation intestinale, complications de la cicatrisation des plaies, thrombocytopénie, neutropénie (notamment neutropénie fébrile), embolie pulmonaire.

Infections et infestations

Très fréquent : Infections bactériennes et virales (notamment infection, infection virale, cellulite, zona, herpès oral, grippe, herpès simplex, zona ophtalmique, infection virale à herpès, infection bactérienne, bronchite, abcès, infection des plaies, infection des plaies postopératoires)

Fréquent : Sepsis (notamment choc septique), Candidose (notamment candidose orale et anale)

Affections hématologiques

Très fréquent : Neutropénie (14,3%)(G3/4 :9,3%) ,Thrombocytopénie (30,2%)(G3/4 :17,4%) Anémie (41,1%)(G3/4 :15%)

Fréquent : Leucopénie (9%) Lymphopénie (7,8%)

Affections du système immunitaire

Fréquent : Réaction d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Hyperglycémie (19,6%) (G3/4 :9,7%) Hypercholestérolémie (18%), Hypertriglycéridémie (17,4%)

Diminution de l'appétit (33%) Hypokaliémie (13,7%)

Fréquent : Diabète (3,1%) Déshydratation (5,3%) Hypocalcémie (6,5%) Hypophosphatémie, Hyperlipidémie

Les patients doivent être prévenus que le traitement avec Torisel peut être associé à une élévation de la glycémie chez les patients diabétiques et non-diabétiques

Affections psychiatriques

Très fréquent : Insomnie (14%)

Fréquent : Dépression, Anxiété

Affections du système nerveux

Très fréquent : Dysgueusie (17%) Céphalée (17%)

Fréquent : Étourdissement (9,3 %) Paresthésie (6,5%) Somnolence

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite

Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron- α (IFN- α).

Affections vasculaires

Fréquent : Thrombo-embolie veineuse (2,2 %) Hypertension (6%)

Affections respiratoires

Très fréquent : Dyspnée (24,6%) Épistaxis (21,5%) Toux (29%)

Fréquent : Maladie pulmonaire interstitielle (5%) Épanchement pleural (5,9%)

Affection du système digestif

Très fréquent : Nausée (34%) Diarrhée (34%) Stomatite (21%) Vomissements (18%) Constipation (17,4%) Douleur abdominale (17,4%)

Fréquent : Hémorragie gastro-intestinale (notamment hémorragie anale, rectale, hémorroïdale, de la lèvre, et de la bouche, saignement gingival) (5%) (G3/4 :1,2%) Gastrite Dysphagie Stomatite

Affections de la peau

Très fréquent : Éruption (notamment éruption maculopapulaire, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption papulaire) (43%), Prurit (notamment prurit généralisé) (21,5%)

Fréquent : Dermite Éruption exfoliative Acné Affection de l'ongle)

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très fréquent : Arthralgie (15,6%) Douleurs dorsales (16,5)

Fréquent : Myalgie (5,9%)

Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Insuffisance rénale (1,6%)

Troubles généraux

Très fréquent : Fatigue (41,4) Œdème (notamment œdème généralisé, œdème facial, œdème périphérique, œdème scrotal, œdème génital) (38%) Asthénie (21%) Fièvre (28,3%) Frissons (10%) Douleur thoracique (10%)

Investigations

Très fréquent : Élévation de la créatinine sanguine (11%)

Fréquent : Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de l'alanine aminotransférase

Prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

L'utilisation de Torisel a été associée à une mauvaise cicatrisation. Torisel doit donc être utilisé avec prudence dans la phase péri-opératoire

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé.

Les patients âgés seraient plus à risque de développer certains effets indésirables, dont : œdème facial, pneumonie, épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, agueusie, sensations vertigineuses, infection respiratoire haute, mucite et rhinite.

Les effets indésirables sont dose dépendants. Les personnes âgées de plus de 65 ans sont plus à risque de développer certains effets indésirables et le bénéfice du traitement en survie globale est moindre chez elles.

Interactions médicamenteuses

Administration concomitante du temsirolimus et du sunitinib :

toxicité dose-limitante : éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3/4, goutte/cellulite

Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) :

Des réactions à type d'œdème angio-neurotique (notamment des réactions retardées survenant deux mois après le début du traitement) ont été observées chez certains patients traités de façon concomitante par le temsirolimus et des IEC).

Inducteurs du CYP3A :

L'administration concomitante d'agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit donc être évité (par exemple la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis).

Inhibiteurs du CYP3A :

Les substances fortement inhibitrices de l'activité du CYP3A4 (par exemple le nelfinavir, le ritonavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, la néfazodone) entraînent donc une augmentation des concentrations sanguines de sirolimus. L'administration concomitante de Torisel avec ces agents doit donc être évitée.

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le diltiazem, le vérapamil, la clarithromycine, l'érythromycine, l'aprépitant, l'amiodarone) ne doit être administré avec prudence que chez les patients recevant 25 mg, et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25 mg.

Interaction avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP3A4/5 :

Il est recommandé d'utiliser avec précaution l'administration concomitante de temsirolimus à la dose de 175 mg avec les médicaments majoritairement métabolisés par le CYP3A4/5 et ayant une marge thérapeutique étroite.

Interactions avec les médicaments substrats de la glycoprotéine-P :

Lors de l'administration simultanée de temsirolimus avec des médicaments substrats de la P-gP (par exemple : digoxine, vincristine, colchicine, dabigatran, lénalidomide et paclitaxel), une surveillance étroite des effets indésirables liés aux médicaments coadministrés doit être faite.

Agents amphiphiles :

Il est possible que l'administration combinée de temsirolimus avec d'autres agents amphiphiles, tels que l'amiodarone ou les statines, entraîne une élévation du risque de toxicité pulmonaire amphiphile.

Vaccinations :

Les immunosuppresseurs peuvent modifier les réponses à la vaccination. Durant le traitement par Torisel, la vaccination pourra être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants (par exemple ROR, polio oral, Bacille de Calmette et Guérin (BCG), fièvre jaune, varicelle, typhoïde TY21) doit être évitée pendant toute la durée du traitement par Torisel.

Références

VIDAL : [TEMSIROLIMUS 10 mg/ml sol diluer p perf \(TORISEL\)](#) : RCP 14/01/2016

REVUE JOB vol 6 N°1 : Pharmacologie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique chez la personne âgée : Thierry Landréa, Tristan Cudennec

[Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma.](#)

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, *et al.*

N Engl J Med 2007 ; 356 : 2271-81.

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

Médicaments dans les cancers urologiques: prostate, vessie, rein

Dr Abadie-Lacourtoisie Sophie, Oncologue ICO centre Paul Papin, Angers
Mme Bourcy Véronique, Chef de projets UCOG pl
Dr Fronteau Clémentine, Pharmacien CHU Nantes
Dr Grudé Françoise, Pharmacien OMEDIT pays de la Loire et Bretagne
Dr Hospital-Bezier Aude, Gériatre, UCOG pl
Mme Moiteaux Virginie, Assistante UCOG pl
Dr Vansteene Damien, Oncologue ICO centre René Gauducheau, Nantes

Toutes les informations sur
l'onco gériatrie en Pays de la Loire :

<http://www.oncopl.fr/fr/ucog>



Unité de Coordination régional en Onco Gériatrie
Réseau de cancérologie ONCOPL
50, route de saint sébastien
44 093 Nantes cedex

Dr Aude Hospital-
Bezier,
Géiatre
Tel : 02 40 84 66 42

Véronique Bourcy
Chef projet, coordinatrice non
médicale
Tel : 02 40 84 75 99
Veronique.bourcy@chu-nantes.fr

Virginie Moiteaux
Assistante
Tel : 02 40 84 76 00
Virginie.moiteaux@chu-
nantes.fr

