



## 13. Médicaments antitumoraux

- 13.1. Chimiothérapie
- 13.2. Thérapie ciblée
- 13.3. Immunothérapie
- 13.4. Antitumoraux divers
- 13.5. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie
- 13.6. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux

Sont abordés dans ce chapitre: la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie, divers médicaments antitumoraux, les médicaments antihormonaux et les produits utilisés contre les effets indésirables des médicaments antitumoraux. La chimiothérapie et la thérapie ciblée attaquent directement les cellules cancéreuses. L'effet cytotoxique de la chimiothérapie ne différencie pas les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide, contrairement à la thérapie ciblée qui vise spécifiquement les cellules cancéreuses ou les cellules du tissu autour de la tumeur. La thérapie ciblée est subdivisée en anticorps monoclonaux, inhibiteurs de protéines kinases, inhibiteurs de PARP et inhibiteurs du protéasome. L'immunothérapie stimule le système immunitaire à réagir contre le cancer.

Les interférons sont repris au point 12.3.2.3.

### 13.1. Chimiothérapie

#### 13.1.1. Agents alkylants

Ces substances possèdent des groupements alkyles hautement réactifs qui se lient à certains composants cellulaires, en particulier à l'ADN. Les agents alkylants ont aussi des propriétés immunosuppressives.

##### 13.1.1.1. Agents alkylants

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Cyclophosphamide: aussi cystite hémorragique, insuffisance rénale grave, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Ifosfamide: également obstruction des voies urinaires, insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.
- Chlorambucil: aussi neuropathie.
- Cyclophosphamide et ifosfamide: aussi cystite hémorragique avec comme antidote le mesna (voir 13.6.).
- Melphalan: aussi réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à l'anaphylaxie.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.1.1.2. Dérivés de la N-nitroso-urée

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions et précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.1.1.3. Dérivés du platine

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance rénale sévère (RCP).
- Cisplatine: aussi neuropathie périphérique.
- Oxaliplatine: aussi neuropathie périphérique et facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Nausées et vomissements importants.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Néphrotoxicité et ototoxicité (surtout le cisplatine, moins le carboplatine).
- Neurotoxicité: neuropathie périphérique et paresthésies, parfois irréversibles (surtout avec l'oxaliplatine, moins avec le cisplatine et rarement avec le carboplatine).
- Oxaliplatine: aussi allongement de l'intervalle QT. Les paresthésies au froid caractéristiques de l'oxaliplatine surviennent surtout à température ambiante basse ou au contact de boissons, d'aliments ou d'objets froids.



## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la toxicité pulmonaire par la bléomycine en cas d'association au cisplatine.
- Oxaliplatine: risque accru de torsades de pointes en association avec d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2).

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- En cas de diminution de la fonction rénale, le carboplatine est à préférer au cisplatine.

### 13.1.1.4. Autres agents alkylants

L'estrामustine est une association d'estradiol et de normustine.

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Bendamustine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Dacarbazine: aussi insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Estramustine: aussi ulcère gastro-duodéal actif, maladie cardio-vasculaire sévère, maladies thromboemboliques, insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.
- Bendamustine: aussi ictère et insuffisance hépatique.
- Estramustine: aussi angiœdème et les effets indésirables des estrogènes (entre autres thrombose, gynécomastie, rétention hydrique).
- Témzolomide: aussi photosensibilisation et neuropathie.
- Thiotépa: aussi maladie du greffon contre l'hôte, cystite hémorragique, leuco-encéphalopathie.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Estramustine: risque accru d'angiœdème en cas d'utilisation concomitante d'IECA; diminution de l'absorption par des aliments riches en calcium ou des médicaments contenant du calcium.

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.1.2. Antimétabolites

Les antimétabolites interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et des protéines.



### 13.1.2.1. Méthotrexate (à fortes doses)

#### Positionnement

- Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé comme antitumoral dans diverses affections malignes. **À faibles doses**, le méthotrexate est également utilisé dans les formes sévères d'affections inflammatoires de l'intestin, de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis (*voir 9.2.1.*). Dans ces maladies chroniques, le méthotrexate est pris **une fois par semaine** seulement, et non quotidiennement comme dans le traitement du cancer.
- Il est également utilisé comme alternative à la chirurgie en cas de grossesse extra-utérine (utilisation *off-label*); dans ce cas-là, une nouvelle grossesse dans les 3 premiers mois doit être évitée.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **Grossesse et allaitement (aussi en cas de faible dose de méthotrexate, p.ex. dans l'arthrite rhumatoïde).**
- Épanchement pleural ou ascite.
- Abus d'alcool.
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

#### Effets indésirables

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Néphropathie sévère, insuffisance rénale.
- Pneumopathie interstitielle.

#### Grossesse et allaitement

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

#### Interactions

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprime (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante d'AINS et d'acide acétylsalicylique (surtout aux doses analgésiques).
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante d'un IPP. Lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses, il est préférable d'arrêter temporairement l'IPP.

#### Précautions particulières

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale, de l'ionogramme, des tests hépatiques et de la bilirubine sont nécessaires.
- En cas d'utilisation du méthotrexate à fortes doses, de l'acide folinique ou de l'acide lévofolinique est administré pour contrecarrer la toxicité hématologique ("*sauvetage folinique*", *voir 14.2.2.7.*)
- En cas d'administration par voie intrathécale, il faut utiliser une solution sans agents conservateurs.



### 13.1.2.2. Analogues des purines

#### Positionnement

- La cladribine par voie orale est utilisée dans la sclérose en plaques [voir 10.14.].

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.
- Cladribine à usage oral: formes très actives de sclérose en plaques récurrente.

#### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Clofarabine: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Fludarabine: aussi anémie hémolytique; insuffisance rénale sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Cladribine: aussi syndrome grippal.
- Fludarabine et nélarabine: aussi neurotoxicité périphérique et centrale.
- Mercaptopurine: aussi hépatotoxicité, cristallurie.
- Tioguanine: aussi hépatotoxicité, maladie veino-occlusive hépatique, hypertension portale.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Mercaptopurine:
  - diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K;
  - ralentissement du métabolisme par les inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat), avec augmentation de la toxicité hématologique.

#### Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.1.2.3. Analogues des pyrimidines

La capécitabine et le tégafulur sont des prodrogues du fluorouracil. Une association tégafulur + giméracil + otéracil est disponible. Le giméracil ralentit le métabolisme du fluorouracil, l'otéracil diminue les effets indésirables du fluorouracil. Le fluorouracil est aussi utilisé par voie locale (voir 15.12.).

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Azacitidine: aussi tumeurs hépatiques malignes (RCP).
- Capécitabine: aussi insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).



- Fluorouracil, capécitabine et tégafur: également utilisation concomitante de brivudine (*voir la rubrique "Interactions"*), déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (*voir la rubrique "Effets indésirables"*).

## Effets indésirables

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Azacitidine et décitabine: aussi réactions au site d'injection.
- Cytarabine: aussi vertiges, neurotoxicité centrale et périphérique, syndrome grippal, toxicité hépatique et rénale, rash, conjonctivite.
- Fluorouracil, capécitabine et tégafur: aussi stomatite, diarrhée, cardiotoxicité, ataxie cérébelleuse, rash, syndrome main-pied, irritation oculaire, œdèmes; environ 5 à 8% de la population présente une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), pouvant être à l'origine d'une toxicité fatale lors de l'utilisation de ces médicaments.
- Gemcitabine: aussi syndrome hémolytique-urémique, œdème, cardiotoxicité, syndrome grippal, pneumopathie interstitielle.

## Grossesse et allaitement

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

## Interactions

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Toxicité accrue, pouvant aller jusqu'à des réactions fatales en cas d'association à la brivudine.
- Fluorouracil, capécitabine et tégafur: augmentation de la toxicité en cas d'association à l'acide folinique ou l'acide folique.

## Précautions particulières

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

### 13.1.2.4. Autres antimétabolites

Le pémétréxed, l'hydroxycarbamide, le raltitrexed et la trifluridine sont des antimétabolites. La trifluridine est uniquement disponible en association fixe avec le tipiracil, un inhibiteur du métabolisme de la trifluridine.

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- **Grossesse et allaitement.**
- Raltitrexed: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

## Effets indésirables

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Rash.
- Dyspnée.
- Neuropathie.
- Hépatotoxicité.



## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Pémétréxed: il est nécessaire d'administrer en même temps des corticostéroïdes, de l'acide folique et de la vitamine B en prévention de la toxicité et de réactions allergiques graves.

### 13.1.3. Antibiotiques antitumoraux

Certains antibiotiques produits par différentes souches de *Streptomyces* et trop toxiques pour être utilisés comme antibactériens, sont dotés de propriétés antitumorales.

#### 13.1.3.1. Anthracyclines et mitoxantrone

### Positionnement

- La mitoxantrone est utilisée dans certaines tumeurs, mais rarement aussi dans certaines formes de sclérose en plaques (voir 10.14).

### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Traitement antérieur avec des doses cumulées maximales d'anthracyclines.
- Usage simultané avec une radiothérapie.
- Insuffisance cardiaque sévère; infarctus du myocarde récent; arythmies sévères.
- Doxorubicine, épirubicine, idarubicine : aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Idarubicine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).
- Pour l'administration intravésicale: également infection des voies urinaires; hématurie; tumeurs vésicales invasives; rétrécissement urétral.

### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Cardiotoxicité importante pouvant survenir jusqu'à plusieurs années après l'arrêt du traitement et généralement irréversible. La cardiotoxicité est dépendante entre autres de la dose totale cumulée.
- Stomatite, œsophagite.
- Fièvre élevée dans les 24 heures suivant l'administration.
- Nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation (antidote: dexrazoxane, voir 13.6.).
- Doxorubicine en liposomes pegylés: cardiotoxicité moins prononcée, mais toxicité hématologique et mucocutanée plus importante, avec aussi syndrome main-pied.
- Mitoxantrone: aussi coloration bleue des sclérotiques et des urines.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- La daunorubicine et la doxorubicine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Un contrôle régulier de la fraction d'éjection cardiaque est nécessaire.

### 13.1.3.2. Bléomycine

## Positionnement

- Outre son usage comme antitumoral, la bléomycine est utilisée dans le traitement local des verrues (indication ne figurant pas dans le RCP); elle peut aussi être utilisée en cas de péricardite maligne, par voie intrapéricardique (indication ne figurant pas dans le RCP).

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux, mais toxicité hématologique moindre.
- Toxicité pulmonaire, allant jusqu'à la fibrose pulmonaire.
- Stomatite, œsophagite.
- Hyperkératose, hyperpigmentation de la peau.
- Nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Syndrome de Raynaud en cas d'association à la vinblastine.
- Augmentation de la toxicité pulmonaire en cas d'association au cisplatine.

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.1.3.3. Mitomycine

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**





## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité pulmonaire allant jusqu'à la fibrose pulmonaire, toxicité rénale, stomatite, syndrome hémolytique urémique.
- Ulcération en cas d'extravasation.

## Grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.1.4. Inhibiteurs de la topo-isomérase

#### 13.1.4.1. Inhibiteurs de la topo-isomérase 1

### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Irinotécan: aussi maladies inflammatoires de l'intestin, obstruction intestinale, insuffisance hépatique. Pour l'irinotécan sous forme liposomale (Onivyde®), aucune contre-indication spécifique n'est mentionnée.
- Topotécan: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité hématologique sévère.
- Irinotécan: aussi diarrhée sévère, diminution d'appétit, fièvre, syndrome cholinergique (rhinite, sialorrhée, sudation, bradycardie, myosis, hyperpéristaltisme) pouvant provoquer une déshydratation; augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques.
- Topotécan: aussi fatigue, diarrhée.

### Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Les patientes ne doivent pas allaiter dans le mois suivant la dernière administration d'irinotécan sous forme liposomale.

### Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### 13.1.4.2. Inhibiteurs de la topo-isomérase 2

Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2 qui est proposé comme antidote en cas d'extravasation des anthracyclines, est discuté en 13.6.; l'étoposide est discuté ici.

### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.



## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Neurotoxicité périphérique et centrale, toxicité hématologique sévère, hypotension en cas d'administration intraveineuse.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## 13.1.5. Inhibiteurs des microtubules

### 13.1.5.1. Alcaloïdes de la pervenche

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Vincristine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Constipation et parfois iléus paralytique.
- Syndrome d'une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), avec hypernatrémie à doses élevées.
- Nécrose importante avec ulcération en cas d'extravasation.
- Vinblastine et vincristine: aussi toxicité neurologique centrale et périphérique, avec troubles du système nerveux autonome. Avec la vincristine, la dépression médullaire est moins prononcée, mais la neurotoxicité est plus prononcée.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Vinblastine : syndrome de Raynaud en cas d'association à la bléomycine.

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



### 13.1.5.2. Taxanes

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Cabazitaxel, docétaxel: insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la perméabilité capillaire avec hypotension et œdème.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Polynévrite.
- Décollement des ongles.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- L'administration de taxanes doit être précédée de celle de corticostéroïdes en prévention de réactions d'hypersensibilité et d'hyperperméabilité capillaire.

### 13.1.5.3. Éribuline

L'éribuline est un analogue de l'halichondrine, une substance isolée d'une éponge marine.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**

#### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Neuropathie périphérique.

#### Grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## 13.2. Thérapie ciblée

#### Contre-indications

- Il existe des contre-indications spécifiques pour les différentes molécules qui sont reprises dans les RCP.



### 13.2.1. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux font partie des “thérapies ciblées”. Ils ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses ou le tissu autour de la tumeur. Certains sont souvent combinés avec la chimiothérapie.

#### Positionnement

- Les anticorps monoclonaux discutés ici sont utilisés dans le traitement du cancer. Ils influencent les mutations à l'origine d'une transformation maligne des cellules ou sont dirigés contre l'angiogenèse tumorale.
- Les anticorps monoclonaux qui stimulent le système immunitaire à réagir contre le cancer sont mentionnés au point 13.3..
- Certains anticorps monoclonaux sont associés à un médicament cytotoxique: bélantamab mafodotine, brentuximab védotin, gemtuzumab ozogamicine, inotuzumab ozogamicine, sacituzumab govitécan, trastuzumab emtansine.
- Le bévacizumab est aussi parfois utilisé *off-label* dans la dégénérescence maculaire (*voir 16.10*).
- Le rituximab est aussi utilisé dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission (*voir 9.2*), dans la granulomatose avec polyangéite, dans la polyangéite microscopique (pour le MabThera®) et dans le pemphigus.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Inotuzumab ozogamicine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2*).

#### Effets indésirables

- *Voir 13. Médicaments antitumoraux*
- Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.
- Bélantamab mafodotine: infections (pneumonie, infections des voies respiratoires inférieures), troubles hématologiques, affections oculaires (p. ex. kératopathie), fièvre, fatigue, réactions liées à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques et des créatine kinases.
- Brentuximab védotine: leuco-encéphalopathie, neuropathie périphérique, syndrome de Stevens-Johnson, troubles hématologiques.
- Cétuximab: dyspnée, diarrhée, lésions cutanées telles que éruption et sécheresse cutanée, hypomagnésémie, hypocalcémie.
- Daratumumab: réactions liées à la perfusion, pneumonie, hypertension, troubles hématologiques.
- Dinutuximab: réactions liées à la perfusion, douleurs neuropathiques sévères, neuropathie périphérique, troubles visuels, extravasation capillaire avec hypotension.
- Elotuzumab: réactions liées à la perfusion, diarrhée, pneumonie, troubles hématologiques.
- Gemtuzumab ozogamicine: hémorragies, infections, troubles gastro-intestinaux, fatigue, stomatite, céphalées, hépatotoxicité.
- Inotuzumab ozogamicine: thrombocytopénie, neutropénie, troubles gastro-intestinaux, réactions liées à la perfusion, céphalées, infections, hausse des enzymes hépatiques, maladie veino-occlusive hépatique, hémorragies (notamment gastro-intestinales et au niveau du système nerveux central), **allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** (*voir Intro.6.2.2*).
- Isatuximab: aussi réactions liées à la perfusion, hypertension, dyspnée, insomnie, douleurs dorsales, perte d'appétit et de poids, fibrillation auriculaire. Plus rarement: insuffisance cardiaque.
- Mogamulizumab: réactions liées à la perfusion, réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), infections graves.



- Obinutuzumab: voir effets indésirables du rituximab.
- Panitumumab: pneumopathie interstitielle, hypomagnésémie, hypocalcémie.
- Pertuzumab: toxicité cardiaque (réversible).
- Ramucirumab: effets gastro-intestinaux tels que fistules et perforation, hémorragies, évènements thrombo-emboliques artériels, hypertension artérielle, stomatite.
- Rituximab: leuco-encéphalopathie, réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, toxicité cardiaque.
- Sacituzumab govitécan: troubles hématologiques, infections, troubles gastro-intestinaux, perte d'appétit, troubles électrolytiques, hyperglycémie, insomnie, anxiété, dysgueusie, alopecie, éruption cutanée et prurit, dorsalgies et arthralgies.
- Trastuzumab et trastuzumab-emtansine: pneumonie interstitielle, hépatotoxicité, neurotoxicité, toxicité cardiaque (généralement réversible).

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Inotuzumab ozogamycine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Avec certains anticorps monoclonaux, on administre une dose de charge, et vu le risque de réactions d'hypersensibilité, la première dose est administrée plus lentement. Le patient doit être suivi de près. On administre parfois une prémédication comme des antihistaminiques et des corticostéroïdes.
- Le gemtuzumab ozogamicine peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement fatale. Une surveillance biologique et clinique est conseillée.
- Trastuzumab et trastuzumab-emtansine: un contrôle régulier de la fraction d'éjection cardiaque est requis.

## 13.2.2. Inhibiteurs de protéines kinases

Les inhibiteurs de protéines kinases influencent certains mécanismes impliqués dans le développement, la croissance et la dissémination métastatique du cancer. Le mécanisme d'action de ces substances à bas poids moléculaire (*small molecules* ou "-nibs") repose sur l'inhibition de protéines kinases au niveau de divers récepteurs de facteurs de croissance.

Ils sont classés selon leur mode d'action spécifique, en inhibiteurs de l'ALK, inhibiteurs de BCR-ABL, inhibiteurs de BRAF, inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de l'EGFR, inhibiteurs de FLT3, inhibiteurs de MEK, inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de PI3K, ou sous le chapitre divers.

Les inhibiteurs de protéines kinases (à l'exception du temsirolimus) sont administrés par voie orale.

L'abrocitinib, le baricitinib, le filgotinib, le tofacitinib et l'upadacitinib, des inhibiteurs des Janus kinases (anti-JAK), sont discutés au point 12.3.2.5..

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Bosutinib, cécitinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, vandétanib, vémurafénib: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir



Intro.6.2.2.). Éventuellement aussi cabozantinib, dabrafénib, dasatinib, l'encorafénib, giltéritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafénib, sunitinib.

## Effets indésirables

- Les effets indésirables suivants sont observés avec la plupart des inhibiteurs de protéines kinases:
  - Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
  - Fatigue.
  - Eruptions cutanées, troubles visuels.
  - Dépression de la moelle osseuse avec neutropénie (risque d'infections sévères), anémie, thrombocytopénie (risque d'hémorragies).
  - Troubles hépatiques.
  - **Allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).
  - **Pour des informations plus détaillées, voir les RCP**

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Les inhibiteurs de protéines kinases peuvent donner lieu à de nombreuses interactions. Etant donné qu'ils sont pris par voie orale par des patients ambulatoires, tout médecin, dentiste ou pharmacien qui souhaite donner un médicament supplémentaire à ces patients doit le faire avec la plus grande prudence. Une concertation avec l'oncologue est souhaitable.** Le site Internet <https://www.cancer-druginteractions.org/> peut être consulté.
- Effet variable des aliments et médicaments qui affectent le pH gastrique sur la résorption des inhibiteurs de protéines kinases.
- Divers produits donnent lieu à un **allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (voir effets indésirables), lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou lorsque les concentrations sont augmentées par inhibition du métabolisme.

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.2.2.1. Inhibiteurs de l'ALK

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.

#### Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

#### Interactions

- Voir 13.2.2.

### 13.2.2.2. Inhibiteurs de BCR-ABL

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.



## **Effets indésirables**

- *Voir 13.2.2.*

## **Interactions**

- *Voir 13.2.2.*

### **13.2.2.3. Inhibiteurs de BRAF**

## **Contre-indications**

- *Voir 13.2.2.*

## **Effets indésirables**

- *Voir 13.2.2.*

## **Interactions**

- *Voir 13.2.2.*

### **13.2.2.4. Inhibiteurs de BTK**

## **Contre-indications**

- *Voir 13.2.2.*

## **Effets indésirables**

- *Voir 13.2.2.*

## **Interactions**

- *Voir 13.2.2.*

### **13.2.2.5. Inhibiteurs de CDK 4/6**

## **Contre-indications**

- *Voir 13.2.2.*

## **Effets indésirables**

- *Voir 13.2.2.*

## **Interactions**

- *Voir 13.2.2.*

### **13.2.2.6. Inhibiteurs de l'EGFR**

## **Contre-indications**

- *Voir 13.2.2.*

## **Effets indésirables**

- *Voir 13.2.2.*

## **Interactions**

- *Voir 13.2.2.*



### 13.2.2.7. Inhibiteurs de FLT3

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.

#### Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

#### Interactions

- Voir 13.2.2.

### 13.2.2.8. Inhibiteurs de MEK

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.

#### Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

#### Interactions

- Voir 13.2.2.

### 13.2.2.9. Inhibiteurs de mTOR

Le temsirolimus n'est plus disponible en Belgique depuis octobre 2022.

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.

#### Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

#### Interactions

- Voir 13.2.2.
- Risque accru d'angioedème en cas d'utilisation concomitante d'IECA.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

### 13.2.2.10. Inhibiteurs de PI3K

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.

#### Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

#### Interactions

- Voir 13.2.2.





### 13.2.2.11. Divers inhibiteurs de protéines kinases

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.
- Le ruxolitinib est également utilisé dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

#### Contre-indications

- Voir 13.2.2.

#### Effets indésirables

- Voir 13.2.2.

#### Interactions

- Voir 13.2.2.

### 13.2.3. Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP empêchent l'action d'une protéine (PARP) qui répare les dommages de l'ADN.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fatigue, toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, céphalées, vertiges, **tératogénicité**.
- Hémopathies malignes secondaires.
- Olaparib: aussi rash, toux, dyspnée, augmentation de la créatinine sérique, réactions d'hypersensibilité.
- Niraparib: aussi rash, toux, dyspnée, hypertension, tachycardie, rhinopharyngite, bronchite, conjonctivite, infections des voies urinaires, insomnie, anxiété, dépression, arthralgie, dorsalgie, hypokaliémie, perte de poids, photosensibilisation, oedèmes périphériques, réactions d'hypersensibilité.
- Talazoparib: aussi alopecie.

#### Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Les comprimés à base d'olaparib ont une meilleure biodisponibilité que les gélules**; l'échange des deux formes sans adaptation de la dose peut entraîner des effets indésirables graves (lors du passage aux comprimés) ou l'échec de la thérapie (lors du passage aux gélules).

### 13.2.4. Inhibiteurs du protéasome

Ces médicaments inhibent l'action du protéasome, une structure cellulaire responsable de la dégradation des protéines dans la cellule.



## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Bortézomib: neuropathie périphérique, rash, myalgie, arthralgie, hypotension.
- Ixazomib: toxicité hématologique, neuropathie périphérique, hépatotoxicité.
- Carfilzomib: neuropathie périphérique, effets indésirables cardiovasculaires (p.ex. insuffisance cardiaque, trombo-embolie veineuse), réactions liées à la perfusion.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.2.5. Inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Grossesse et allaitement.

## Effets indésirables

- Spasmes musculaires, alopecie, prurit, perte de poids, dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Le sonidégib et le vismodégib sont **hautement tératogènes. Deux méthodes de contraception sont nécessaires chez les femmes pendant et après le traitement (sonidégib: pendant au moins 20 mois après, vismodégib: jusqu'à 24 mois après). L'allaitement reste contre-indiqué pendant les mêmes délais. Les hommes doivent utiliser un préservatif pendant et après le traitement (sonidégib : jusqu'à 6 mois après, vismodégib: jusqu'à 2 mois après).**

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## 13.3. Immunothérapie

L'immunothérapie stimule le système immunitaire à réagir contre le cancer.

## Contre-indications

- Il existe des contre-indications spécifiques pour les différentes molécules qui sont reprises dans les RCP.

### 13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont des anticorps monoclonaux qui inhibent les régulateurs négatifs de l'activation cellulaire T. Ils sont classés en inhibiteurs de CTLA-4 et inhibiteurs de PD-1/PD-L1.



## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

## Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Les symptômes des réactions immunologiques sont au début souvent aspécifiques (voir Précautions particulières).**
- Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à un choc anaphylactique.
- Chaque organe peut être affecté par des effets indésirables liés au système immunitaire, rarement **aussi plusieurs mois après la dernière administration**. Souvent il s'agit de réactions cutanées (p.ex. rash, démangeaisons), mais il peut aussi s'agir de pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, endocrinopathie, neuropathie, méningo-encéphalite.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Précautions particulières

- La première dose est parfois administrée plus lentement en raison du risque de réactions d'hypersensibilité. Le patient doit être surveillé de près. Parfois, une prémédication telle que des antihistaminiques et des corticostéroïdes est également administrée.
- **Les symptômes des réactions immunologiques sont au début souvent aspécifiques: diarrhée et/ou douleurs abdominales, céphalées non spécifiques, toux et dyspnée (voir Folia de juillet 2019). Le traitement de ces effets indésirables fait partie des soins spécialisés. La vigilance et un renvoi rapide en milieu hospitalier sont d'une grande importance.**

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

### 13.3.2. Agents immunothérapeutiques divers

Les anticorps bispécifiques (blinatumomab) mettent en contact une cellule cancéreuse et une cellule T et forment une connexion entre les deux. Les thérapies cellulaires CAR-T (axicabtagène ciloleucel, tisangenlecleucel et bréxucabtagène autoleucel) consistent en des cellules T génétiquement modifiées avec des récepteurs antigéniques chimériques (CAR). Le bacille Calmette-Guérin, le thalidomide et les analogues du thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide sont comptés parmi les médicaments d'immunothérapie non spécifique.

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

## Effets indésirables

- Bacille de Calmette-Guérin: cystite, dyspnée, fièvre, arthralgie, infections généralisées.
- Blinatumomab: fièvre, infections, réactions liées à la perfusion, troubles neurologiques potentiellement sévères (encéphalopathie, convulsions, dysfonction cognitive), troubles hépatiques, pancréatite.
- Lénalidomide, pomalidomide et thalidomide: toxicité hématologique, neuropathie périphérique, thrombo-



embolie, troubles gastro-intestinaux, tératogénicité.

- Axicabtagène ciloleucl, tisagenlecleucl et bréxucabtagène autoleucl: syndrome de libération des cytokines et troubles neurologiques, mettant parfois la vie en danger; infections, fièvre, perte de l'appétit, dyspnée, douleurs musculo-squelettiques, troubles électrolytiques, tachycardie, hypotension, hypertension, augmentation des transaminases, hypotension, troubles gastro-intestinaux et hématologiques.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Le thalidomide est hautement tératogène; le lénalidomide et le pomalidomide, des analogues du thalidomide, sont considérés comme équivalents au thalidomide à cet égard.**

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## 13.4. Antitumoraux divers

### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement pour tous les médicaments de cette classe. La trétinoïne est hautement tératogène.**
- Anagrélide, trioxyde d'arsenic et panobinostat: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Pour les différentes molécules, il existe des contre-indications spécifiques mentionnées dans les RCP.

### Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **L'anagrélide, le trioxyde d'arsenic et le panobinostat: risque d'allongement de l'intervalle QT avec possibilité de torsades de pointes (*voir Intro.6.2.2.*).**
- Aflibercept: fièvre, effets indésirables gastro-intestinaux tels que fistules et perforation intestinale, troubles hématologiques, hémorragies, hypertension artérielle, protéinurie, thromboembolies artérielles, retard de cicatrisation, neuropathie, ostéonécrose de la mâchoire, syndrome main-pied.
- Amsacrine: hypotension, convulsions, hépatotoxicité.
- Anagrélide: effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques.
- Arsenic trioxyde: syndrome d'activation des leucocytes, hyperglycémie.
- Bexarotène: leucopénie, hyperlipidémie, hypothyroïdie, réactions cutanées, céphalées, **tératogénicité.**
- Mitotane: leucopénie, troubles de la coagulation, troubles du système nerveux central.
- Panobinostat: toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, toxicité cardiaque rénale et hépatique, **tératogénicité.**
- Pégaspargase: troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité, troubles de la coagulation et accidents thrombo-emboliques, neutropénie et infections, atteintes pancréatiques, hépatiques, rénales et neurologiques.
- Tasonermine: réactions locales, syndrome grippal, fatigue, arythmies cardiaques, hépatotoxicité.
- Trabectédine: troubles hématologiques et gastro-intestinaux, hépatotoxicité, rhabdomyolyse.
- Trétinoïne: sécheresse de la peau et des muqueuses, érythème, alopecie, chéilite, céphalées, douleurs osseuses, **tératogénicité.**
- Vénétoclax: syndrome de lyse tumorale, immunosuppression, troubles gastro-intestinaux,



hyperphosphatémie, **tératogénicité**.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **La trétinoïne et le vénétoclax sont hautement tératogènes.**

## Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Anagrélide, arsenic trioxyde et panobinostat: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2).

## Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## 13.5. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie

Ce chapitre reprend une série de médicaments antihormonaux utilisés presque exclusivement en oncologie.

### 13.5.1. Tamoxifène

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes bazédoxifène et raloxifène, utilisés dans l'ostéoporose, sont discutés en 9.5.3., et le clomifène utilisé dans le cadre de la procréation assistée est discuté en 6.5.1..

Le tamoxifène exerce un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire, et un effet agoniste partiel au niveau de l'endomètre.

### Positionnement

- Le tamoxifène est utilisé chez les femmes en pré/postménopause pour traiter un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs [voir Folia de janvier 2021]. Le traitement adjuvant par tamoxifène dure classiquement 5 ans. Selon le profil de risque du cancer initial, un traitement de 10 ans peut représenter un bénéfice par rapport à un traitement de 5 ans. Ce bénéfice éventuel doit être mis en balance avec les effets indésirables du tamoxifène (tels que risque de cancer de l'endomètre ou de thromboembolie).
- Il n'y a pas d'unanimité en ce qui concerne l'utilisation du tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque fortement accru; indication non reprise dans le RCP [voir Folia de juillet 2021].
- Un traitement par le tamoxifène (10 à 20 mg p.j.) pendant 3 mois peut être efficace en cas de mastodynie sévère ou de gynécomastie invalidante chez l'homme (indications non reprises dans le RCP).

### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Association à la paroxétine ou la fluoxétine (voir rubrique "Interactions").

### Effets indésirables

- Bouffées de chaleur: fréquent.
- Sécheresse vaginale avec dyspareunie et prurit vulvaire: fréquent.
- Hyperplasie kystique de l'endomètre, avec pertes sanguines vaginales et rarement développement d'un carcinome de l'endomètre.



- Kystes ovariens et (fréquemment) oligo- ou aménorrhée, règles irrégulières chez les femmes en préménopause.
- Nausées et vomissements.
- Crampes au mollet.
- Troubles visuels.
- Rash.
- Hypercalcémie, hypertriglycéridémie.
- Leucopénie et thrombopénie.
- Risque accru de thromboembolie veineuse et AIT.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le tamoxifène est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.). Le tamoxifène est une prodrogue qui est transformée par le CYP2D6 en son métabolite actif. **L'utilisation de paroxétine et de fluoxétine, des inhibiteurs puissants du CYP2D6, est déconseillée chez les femmes traitées par le tamoxifène** [voir Folia avril 2010].

## Précautions particulières

- Etant donné le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre, un contrôle échographique annuel de la cavité utérine avec biopsie éventuelle, est indiqué, certainement en cas de saignements utérins.
- La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents de thrombo-embolie veineuse. En cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'immobilisation prolongée, un traitement préventif anticoagulant doit être envisagé.

### 13.5.2. Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes.

## Positionnement

- Cancer du sein localement avancé ou métastasé avec des récepteurs aux estrogènes positifs, chez les femmes ménopausées.

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Bouffées de chaleur: fréquent.
- Nausées, céphalées.
- Rash.
- Élévation des enzymes hépatiques.
- Risque accru de thromboembolie veineuse.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux



### 13.5.3. Inhibiteurs de l'aromatase

L'anastrozole, l'exémestane et le létrozole inhibent ou inactivent l'enzyme aromatase dans les tissus périphériques, et diminuent ainsi la synthèse des estrogènes à partir des précurseurs androgéniques.

#### Positionnement

- Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés chez les femmes en postménopause dans le traitement du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs [voir *Folia de janvier 2021*]. Ils sont classiquement administrés en traitement adjuvant pendant 5 ans. En fonction du profil de risque du cancer initial, l'administration supplémentaire d'inhibiteurs de l'aromatase jusqu'à 5 ans après une hormonothérapie initiale de 5 ans peut représenter un bénéfice sur certains critères d'évaluation. Le bénéfice éventuel d'une telle approche doit être mis en balance avec les effets indésirables des inhibiteurs de l'aromatase (tels que problèmes articulaires, fractures) et avec l'absence de preuves en faveur d'un effet sur la survie globale.
- Il n'y a pas d'unanimité quant à l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque fortement accru; indication non mentionnée dans le RCP [voir *Folia de juillet 2021*].

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Femmes en préménopause.

#### Effets indésirables

- Aggravation des bouffées de chaleur de la périménopause, sécheresse vaginale et dyspareunie.
- Plaintes articulaires.
- Diminution de la densité osseuse avec risque accru de fractures.
- Risque accru de thrombo-embolie veineuse (moins qu'avec le tamoxifène).

#### Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

#### Interactions

- L'anastrozole est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).
- Le létrozole est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

### 13.5.4. Antiandrogènes

Ici sont discutés les antiandrogènes qui ne sont utilisés que dans le cancer de la prostate. La cyprotérone a, en plus du cancer de la prostate, d'autres indications et est discutée en 5.3.5.. Les anti-androgènes sont administrés par voie orale.

L'apalutamide, le bicalutamide, le darolutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont des antagonistes des récepteurs des androgènes.

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.

#### Positionnement

- Les patients atteints d'un cancer de la prostate sont traités par des injections d'un agoniste de la LHRH (voir 5.3.6.) ou d'un antagoniste de la LHRH (voir 5.3.7.). Ils inhibent la croissance de la tumeur par castration chimique. Un agoniste de la LHRH peut provoquer une augmentation du taux de testostérone



au début du traitement et aggraver les symptômes. Ce problème peut être résolu par un traitement anti-androgène pendant les premières semaines.

- Dans le carcinome de la prostate hormono-sensible métastatique, la castration (chimique) est la base du traitement. En complément, il existe plusieurs options thérapeutiques, notamment l'administration d'anti-androgènes pour supprimer l'action des androgènes périphériques.
- Avec le temps, un carcinome de la prostate sensible aux hormones évolue vers un carcinome de la prostate résistant à la castration (CRPC). Dans le cas du CRPC (métastatique), la castration chimique est poursuivie et des anti-androgènes peuvent aussi être utilisés.

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement chez la partenaire de l'homme.**
- Abiratérone, flutamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, gynécomastie, fatigue, myopathie, baisse de libido, dysfonction érectile, alopecie, dépression, diminution de la densité osseuse et fractures, dyslipidémie et perturbation de la tolérance glycémique en cas d'utilisation prolongée.
- Effets secondaires cardiovasculaires: hypertension, cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque.
- Réactions cutanées, troubles gastro-intestinaux, toxicité hépatique.
- Abiratérone: aussi œdème périphérique, hypokaliémie, arythmies, infections urinaires.
- Apalutamide: aussi perte de poids, arthralgie hypothyroïdie et dysgueusie.
- Bicalutamide: aussi anémie, pneumopathie interstitielle.
- Darolutamide: aussi neutropénie.
- Enzalutamide: aussi neutropénie, troubles neuropsychiques, convulsions.
- Flutamide: aussi insomnie, pneumopathie interstitielle.

## Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

## Interactions

- L'abiratérone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- L'apalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19, et un inducteur faible du CYP2C9 et de la P-gp (voir Tableau Ic., Tableau Id. et Le Tableau Ie. dans Intro.6.3.).
- Le darolutamide est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'enzalutamide est un substrat du CYP2C8, et un inducteur du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique (CYP3A4) est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir Folia de novembre 2021, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].
- Le flutamide est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- **Lors de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, il convient d'utiliser un préservatif en plus d'une autre méthode de contraception. C'est également nécessaire jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement avec l'apalutamide, l'enzalutamide et le flutamide; jusqu'à 130 jours après avec le bicalutamide; et jusqu'à 1 semaine après avec le darolutamide.**





- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre attentivement les facteurs de risque cardiovasculaires (taux lipidiques, glycémie).
- Abiratérone: toujours administré en association avec la prednisone ou la prednisolone pour contrer les effets minéralocorticoïdes (hypertension, rétention hydrique et hypokaliémie) de l'abiratérone.
- Apalutamide et enzalutamide: la prudence s'impose chez les patients avec des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

### **13.6. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux**

Les érythropoïétines, qui sont utilisées entre autres dans l'anémie consécutive à une chimiothérapie, sont discutées au point 2.3.1. Les facteurs de croissance hématopoïétiques utilisés dans la neutropénie consécutive à une chimiothérapie sont discutés en 2.3.3. Les inhibiteurs de la xanthine-oxydase et la rasburicase qui sont utilisés dans l'hyperuricémie aiguë lors de l'instauration de certaines chimiothérapies sont discutés en 9.3.

#### **Positionnement**

- Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2, est proposé comme antidote en cas d'extravasation des anthracyclines. Il est aussi parfois utilisé comme antidote en cas de cardiotoxicité des anthracyclines.
- Le mesna est utilisé pour contrecarrer la toxicité vésicale du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.

#### **Contre-indications**

- Mesna: insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

#### **Effets indésirables**

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Dexrazoxane: troubles gastro-intestinaux, susceptibilité accrue aux infections.

#### **Grossesse et allaitement**

- Voir 13. Médicaments antitumoraux