

MÉDICAMENT CIBLANT MTOR : ÉVÉROLIMUS

/ Anticancéreux par voie orale :
informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

MÉDICAMENT CIBLANT MTOR : ÉVÉROLIMUS

/ Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

Ce document est destiné aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment. Il propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L. 1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 21/06/2019.



La molécule concernée par cette recommandation est un inhibiteur de mTOR
(Mammalian Target of Rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères) :
l'évérolimus (Afinitor®).

INDICATIONS

Évérolimus (Afinitor®) est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGFR.

L'évérolimus (Afinitor®)¹ est également indiqué dans le traitement :

- du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase ;
- des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte ;
- des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.

1. L'évérolimus appartient à la classe des médicaments immunosuppresseurs. Il est également utilisé en prévention du rejet d'organe sous le nom de Certican® et dans certaines formes de scléroses tubéreuses sous le nom de Votubia®.



MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Évérolimus (Afinitor® comprimés 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg)

- La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
- Traitement en 1 prise par jour, à prendre tous les jours à la même heure avec ou sans aliments de façon constante.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés ou écrasés.
- Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose prescrite comme d'habitude.

Nous aborderons les effets indésirables par ordre d'importance en termes de fréquence et/ou gravité et/ou de mesures de prévention/suivi/traitement à mettre en œuvre pour la classe médicamenteuse considérée.

Les grades des effets indésirables sont évalués selon l'échelle de classification clinique internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 et 5.0 de l'Institut National du Cancer américain (NCI)



**INFORMATIONS
DES PATIENTS**



**MODALITÉS DE PRÉVENTION,
DE SUIVI ET DE GESTION
DES EFFETS INDÉSIRABLES**




**INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES**



LIAISON VILLE – HÔPITAL



ABRÉVIATIONS



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**



**GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS**



**PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS**





LIAISON VILLE – HÔPITAL



LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement, le service de cancérologie référent ou le service de spécialité traitant des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier) les contacts à joindre durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.





INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS



D'une manière générale, les informations à donner aux patients concernant la nature, la prévention et la gestion des effets indésirables sont d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

Les informations sur les effets indésirables fournies par les équipes hospitalières pourront être consultées dans le **Programme personnalisé de soins (PPS)** qui sera remis au patient au début de la prise en soins.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE





1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise adhésion au traitement, et ce pendant toute la durée prescrite, peut nuire à l'efficacité de leur traitement.

Afin de favoriser la compréhension et l'adhésion, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (*cf.* interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (www.ansm.sante.fr ; rubrique « déclarer un effet indésirable » ou bien <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>).





2 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Avant mise sous évérolimus un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comprenant :

- une numération et formule sanguine (NFS), protéine C réactive (CRP) ;
- un bilan rénal : ionogramme sanguin, créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie sur échantillon avec rapport protéine sur créatinine urinaire (mg/mmol) (à défaut protéinurie de 24 heures) ;
- un bilan hépatique complet dont bilirubinémie ;
- un bilan cardiaque : consultation de cardiologie avec électrocardiogramme (ECG) et échographie cardiaque ;
- un bilan lipidique : cholestérol, triglycéride ;
- un contrôle de la glycémie ;
- un bilan infectieux : sérologies du virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite C (VHC), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et recherche d'une tuberculose latente si facteur de risque, comme un traitement immuno-modulateur associé.





3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Des mesures d'auto-surveillance et des mesures hygiéno-diététiques de prévention peuvent être mises en place en concertation avec le patient pour prévenir les risques suivants :

Toxicités	Auto-surveillance et prévention
Infection	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lavage des mains régulier.
Stomatite et mucite	<ul style="list-style-type: none"> ■ Éviter les produits épicés, chauds, acides, et alcoolisés. ■ Faire des soins buccaux journaliers avec une brosse à dents souple et un dentifrice non mentholé, un bain de bouche avec des solutions à base de bicarbonate de sodium (éviter les bains de bouche contenant de l'alcool) et une hygiène de prothèse après chaque repas dans une solution antiseptique.
Nausées, vomissements	<ul style="list-style-type: none"> ■ Assurer une bonne hydratation. ■ Favoriser une alimentation froide et en petite quantité à la demande du patient.
Diarrhées	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bonne hydratation : le patient doit boire régulièrement et surveiller son poids. ■ Alimentation adaptée.
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> ■ Traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...). ■ Le patient pourra être éduqué à surveiller sa courbe de poids et sa pression artérielle (toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis de façon plus espacée).
Rash	<ul style="list-style-type: none"> ■ Faire sa toilette avec un pain dermatologique sans savon, application quotidienne de crème émoulliente, protection solaire. ■ Éviter les vêtements serrés, préférer les vêtements en coton ou en fibres naturelles, éviter les topiques occlusifs sur le visage pour réduire le risque de folliculite.
Prurit	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hygiène avec savon surgras et émoullients quotidiens.

... / ...





Toxicités	Auto-surveillance et prévention
Syndrome mains-pieds	<ul style="list-style-type: none">■ Éviter les traumatismes et les zones de frottements, porter des gants pour les travaux de jardinage ou de vaisselle, porter des chaussures larges et souples avec des semelles absorbant les chocs.■ Soins de pédicure et manucure avec un traitement préventif des zones d'hyperkératose si elles existent avant le traitement.■ Décapage manuel doux, applications d'émollients et/ou de topiques kératolytiques à l'urée ou vaseline salicylée.■ Consultation podologique si lésions kératosiques plantaires préexistantes ou troubles de la statique plantaire : intérêt de semelles orthopédiques pour modifier les points d'appui plantaire.
Altération des ongles	<ul style="list-style-type: none">■ Éviter de manipuler les zones péri-unguéales.■ Couper les ongles bien droits et pas trop courts.
Fatigue	<ul style="list-style-type: none">■ Exercer une activité physique adaptée afin de limiter la fatigue.
Toxicité rénale	<ul style="list-style-type: none">■ Afin de maintenir sa diurèse, le patient doit boire beaucoup (volume hydrique à adapter en fonction des co-morbidités du patient).
Toxicité métabolique	<ul style="list-style-type: none">■ Surveillance de la glycémie pour toute personne diabétique.





4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

- **Signes d'infection** (fièvre, toux notamment) ou tout **symptôme respiratoire** nouveau ou qui s'aggrave (toxicité respiratoire).
- **Signes de diarrhées sévères** : si la fréquence et la consistance de selles sont différentes par rapport aux selles habituelles (4 à 6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles).





5 INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (par exemple : méthode de contrôle des naissances hormonale ne contenant pas d'œstrogène administrée par voie orale, injectable ou implantable, contraceptifs à base de progestérone, hystérectomie, ligature des trompes, abstinence complète, méthode de contraception barrière, dispositif intra-utérin [DIU], et/ou stérilisation de la femme/de l'homme) pendant le traitement par l'évérolimus et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas lieu d'interdire aux patients masculins de procréer.

Le médicament est susceptible de provoquer une baisse de la fertilité voire une infertilité qui n'est pas forcément définitive. En concertation avec le médecin oncologue, une consultation dans une structure spécialisée dans la conservation des gamètes et tissus germinaux (CECOS) peut être proposée. Il est en effet possible d'envisager une congélation de sperme avant de commencer le traitement. Les spermatozoïdes sont recueillis et congelés pour une utilisation ultérieure.





MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES



Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant de l'évérolimus, les autres étiologies qu'un effet de l'évérolimus ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer.

En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures.

D'une façon générale, toutes les décisions d'initiation d'un médicament anticancéreux

devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement.

L'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue. La reprise ou non du traitement devra faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

4 TOXICITÉS INFECTIEUSES

5 TOXICITÉS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES

6 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES





7 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

8 TOXICITÉS DU MÉTABOLISME
ET DE LA NUTRITION

9 TOXICITÉS HÉPATOBLIAIRES

10 TOXICITÉS CUTANÉES ET MUQUEUSES

11 TOXICITÉS RÉNALES
ET DES VOIES URINAIRES

12 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

13 TOXICITÉS GÉNÉRALES

14 TOXICITÉS DU SYSTÈME NERVEUX

15 TOXICITÉS MUSCULO-SQUELETTIQUES
ET SYSTÉMIQUES

16 TOXICITÉS SUR LES ORGANES
DE LA REPRODUCTION ET DU SEIN





1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avant instauration du traitement : <ul style="list-style-type: none"> - traiter jusqu'à résolution les infections actives en particulier les infections fongiques (risque de réactivation) ; - dépister tous les patients à la recherche d'une infection à VHB et VHC. Le cas échéant, orienter vers un infectiologue ou un hépato-gastroentérologue. ■ Au cours du traitement par inhibiteur de mTOR : conseils au patient sur l'hygiène (lavage des mains) et les signes nécessitant de contacter le médecin (fièvre et toux notamment). ■ Prophylaxie des infections à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii) ou PPJ (PPC) en cas d'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs.
Pneumopathie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recommander aux patients de signaler sans attendre tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave au médecin.
Stomatite, mucite	<ul style="list-style-type: none"> ■ Conseils hygiéno-diététiques : éviter les produits épicés, chauds, acides et alcoolisés. ■ Soins buccaux journaliers. ■ Utiliser une brosse à dents souple et un dentifrice non mentholé (dentifrice pédiatrique, sans principe actif), bains de bouche à base de bicarbonate de sodium (éviter les bains de bouche contenant de l'alcool). ■ Hygiène des prothèses après chaque repas (dans une solution antiseptique).
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> ■ Assurer une bonne hydratation.
Nausées, vomissements	<ul style="list-style-type: none"> ■ Assurer une bonne hydratation.
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> ■ Consultation de cardiologie surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. ■ Traitement optimal des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
Insuffisance cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> ■ Consultation de cardiologie surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. ■ Traitement optimal des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.
Hypokaliémie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Traiter les facteurs favorisants (diarrhées et vomissements).
Thrombose veineuse profonde	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les mesures préventives habituelles (médicamenteuses et non-médicamenteuses) de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer doivent être adoptées en tenant compte du risque hémorragique accru chez ceux traités par évérolimus.

... / ...





Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Hémorragies	■ Minimiser le risque en contrôlant l'hypertension, et en prévenant le risque de chute.
Hypocalcémie	■ S'assurer d'un apport calcique ou en vitamine D suffisant.
Hyperglycémie, diabète	■ Dépister un diabète avant la mise sous traitement puis au cours du suivi.
Déshydratation	■ Adaptation du volume hydrique.
Augmentation des transaminases	■ Faire un bilan hépatique avant l'instauration du traitement. ■ Dépister tous les patients à la recherche d'une infection à VHB et VHC.
Rash	■ Toilette avec pain dermatologique sans savon ou huile lavante. ■ Application quotidienne de crèmes émollientes. ■ Protection solaire. ■ Éviter les topiques irritants, les vêtements trop serrés, préférer les vêtements en coton ou en fibres naturelles. ■ Éviter les topiques occlusifs sur le visage pour réduire le risque de folliculite.
Prurit	■ Hygiène avec un savon surgras et émollients quotidiens.
Syndrome main-pied	■ Éviter les traumatismes et les zones de frottements, porter des gants pour les travaux de jardinage et la vaisselle. ■ Porter des chaussures larges et souples avec des semelles absorbant les chocs. ■ Soins de pédicure et de manucure.
Altération des ongles	■ Éviter de manipuler les zones péri-unguéales. ■ Couper les ongles bien droits et pas trop courts.
Protéinurie, insuffisance rénale	■ Bilan pré-thérapeutique rénal : créatinine, clairance de la créatinine, ionogramme sanguin, recherche protéinurie avec rapport protéine sur créatinine urinaire (en mg/mmol) – à défaut, protéinurie des 24 heures. ■ Hydratation orale adaptée pour maintenir la diurèse (adaptation du volume hydrique en fonction des comorbidités du patient).
Altération de la cicatrisation des plaies	■ La prudence est requise avec l'utilisation de l'évérolimus dans la phase périopératoire.





2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients immunodéprimés, âgés de plus de 70 ans et/ou avec des antécédents d'infections (hépatites, infections fongiques, autres infections opportunistes). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Être vigilant aux signes et symptômes d'infection, vérifier le taux de lymphocytes circulants pour dépister une lymphopénie sévère.
Pneumopathie		<ul style="list-style-type: none"> ■ Lors de l'examen clinique : veiller à rechercher certains symptômes respiratoires (hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée) et/ou fièvre (> ou égale à 38 °C).
Toux et dyspnée		<ul style="list-style-type: none"> ■ Rechercher la cause.
Stomatite, mucite		<ul style="list-style-type: none"> ■ Prévoir une visite à J15 pour adapter la dose si besoin.
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients de plus de 80 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recommander aux patients d'évaluer la fréquence et la consistance de leurs selles. ■ Demander immédiatement un avis médical si diarrhée sévère (grade 2 soit 4-6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles).
Nausées, vomissements		<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance du poids.

... / ...





Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance de la pression artérielle par le personnel soignant, puis par le patient après éducation. ■ Consultation de cardiologie tous les 3 mois la première année surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire.
Insuffisance cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients ayant des antécédents cardiologiques ou des symptômes pouvant évoquer une insuffisance cardiaque. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Consultation de cardiologie incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, kaliémie, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire tous les 3 mois la première année surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire. ■ Surveillance du poids.
Hypokaliémie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une hypokaliémie. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance régulière de la kaliémie.
Thrombose veineuse profonde	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients hospitalisés, sous intervention chirurgicale, âgés, ou ayant de multiples comorbidités. 	
Hyperglycémie, diabète	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patient diabétique. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glycémie à jeun tous les 15 jours le premier mois puis toutes les 4 à 6 semaines. ■ Surveillance rigoureuse et quotidienne de la glycémie chez les patients diabétiques.
Hyperlipidémie/ hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hyperlipidémie préexistante. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surveillance régulière du bilan lipidique pendant le traitement par évérolimus tous les mois ou tous les 2 mois. ■ Mise en place d'un traitement approprié si les taux sont augmentés.
Déshydratation		<ul style="list-style-type: none"> ■ Ionogramme sanguin tous les mois.

... / ...





Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Augmentation des transaminases	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. ■ L'utilisation d'évérolimus est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, uniquement si le bénéfice est supérieur au risque potentiel. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dosage de l'Aspartate aminotransférase et de l'Alanine aminotransférase (ASAT – ALAT) sérique et de la bilirubine à 15 jours puis 1 fois par mois.
Rash		<ul style="list-style-type: none"> ■ Un appel téléphonique par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue.
Prurit		
Syndrome mains-pieds		
Altération des ongles		
Protéinurie, insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patients présentant des facteurs de risques associés : antécédents néphrologiques, HTA non contrôlée, maladie glomérulaire préexistante, hémorragie aigüe, diarrhées, déshydratation, insuffisance cardiaque, choc. ■ Patients néphrectomisés. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluation de la fonction rénale à l'initiation du traitement. ■ Surveillance rapprochée des patients à risque. ■ Surveillance de la protéinurie une fois par mois dès l'apparition ou l'aggravation importante d'une protéinurie. ■ Dosage mensuel de la créatinine et calcul de la clairance de la créatinine préférentiellement par la formule CKD-EPI. Si le taux de créatinine augmente, évaluation mensuelle de l'urémie.
Anémie, thrombopénie, neutropénie		<ul style="list-style-type: none"> ■ NFS à contrôler au moins mensuellement, et plus fréquemment en fonction de la symptomatologie du patient.

... / ...





Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Fatigue, asthénie		<ul style="list-style-type: none">■ Rechercher et le cas échéant traiter une hypothyroïdie, anémie et hypotension artérielle.■ Exercer une activité physique adaptée.
Altération de la cicatrisation des plaies	<ul style="list-style-type: none">■ Patients en phase périopératoire.	

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent un traitement spécifique ou en raison de leur gravité potentielle.

En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des effets indésirables est précisée par le cancérologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus.





3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le Code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L. 5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend¹.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'évérolimus face à la survenue d'un événement indésirable.

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)





4 TOXICITÉS INFECTIEUSES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des **infections** sont très fréquemment observées avec évérolimus ($\geq 1/10$) surtout chez les patients à risque : personnes âgées > 70 ans et/ou ayant des antécédents d'infections (hépatites, infections fongiques, autres infections opportunistes), immunodéprimées...

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection avec évérolimus, en particulier chez les patients à risque.

Une surveillance de la température devra être réalisée.

- Avant l'instauration du traitement
 - Traiter jusqu'à résolution les infections actives, en particulier les infections fongiques (risque de réactivation) selon les recommandations en vigueur.
 - Dépister tous les patients à la recherche d'une infection à VHB et VHC. Le cas échéant, orienter vers un infectiologue ou un hépato-gastroentérologue.
- Au cours du traitement
 - Conseiller le patient sur son hygiène de vie (lavage des mains régulier) et définir quand contacter son médecin (par exemple : en cas de température > 38.5°, toux).
 - L'infection à *Pneumocystis jirovecii* (carinii) ou PPJ (PPC) peut être associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Si une telle association médicamenteuse est prescrite au patient, une prophylaxie des infections à PPJ (PPC) doit être envisagée selon les recommandations en vigueur. Éviter le contact avec des personnes malades infectées.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Le rythme de surveillance biologique se fait tous les 15 jours pendant 3 mois, puis une fois par mois tous les 3 mois. La fréquence des examens biologiques doit être adaptée pour les patients à risque (patients immunodéprimés).

Il convient d'être vigilant aux signes et symptômes d'infection, de vérifier le taux de lymphocytes circulants afin de dépister une lymphopénie sévère et de suivre la température de manière plus rapprochée en cas de fièvre.





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Infection	1	Asymptomatique ou symptômes mineurs. Diagnostic à l'examen clinique uniquement. Ne nécessitant pas de traitement.	Pas de modification de traitement par évérolimus.
	2	Modéré. Intervention minime, localisée ou non invasive indiquée. Limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Instaurer un traitement anti-infectieux approprié. Toxicité acceptable : - maintien de la dose d'évérolimus. Toxicité inacceptable : - interrompre le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - puis reprendre à la même dose. Rechute grade 2 : - interrompre le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - puis reprendre à la même dose. Arrêter le traitement par évérolimus si aucun rétablissement n'est constaté après 21 jours.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Infection	3	Sévère ou médicalement significatif mais n'engageant pas immédiatement le pronostic vital. Indication à l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation. Invalidant. Limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Possibilité d'administrer des antibiotiques par voie intraveineuse. Adaptation du traitement : <ul style="list-style-type: none">- interrompre le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ;- puis reprendre à dose réduite. Arrêter le traitement si aucun rétablissement n'est constaté après 21 jours.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence.	Arrêter le traitement par évérolimus car risque de menace du pronostic vital.

.../...





CONDUITES À TENIR

Un traitement approprié doit donc être instauré dans les plus brefs délais (antibiotiques, antiviraux, ou antifongiques) et un avis spécialisé doit être préconisé en cas d'infection fongique ou rare.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 1 (asymptomatique ou symptômes mineurs ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement) : pas de modification de traitement par évérolimus.
- >>> Grade 2 (modéré ; intervention minime, localisée ou non invasive indiquée ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
 - maintenir la dose d'évérolimus si la toxicité est acceptable. Sinon, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement à la même dose ;
 - si une rechute au grade 2 est constatée : interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 puis reprendre le traitement à dose réduite ;
 - arrêter le traitement si aucun rétablissement n'est constaté après 21 jours.

- >>> Grade 3 (sévère ou médicalement significatif mais n'engageant pas immédiatement le pronostic vital ; indication à l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne) :
 - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement à dose réduite, et arrêter le traitement si aucun rétablissement n'est constaté après 21 jours ;
 - des antibiotiques par voie intraveineuse pourront être administrés.
- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence) : arrêter le traitement car il existe un risque de menace du pronostic vital.

Si le diagnostic d'une infection fongique systémique invasive est fait, le traitement par évérolimus doit être arrêté immédiatement et définitivement, et le patient doit être traité par un traitement antifongique approprié.





5 TOXICITÉS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :

- toux ;
- pneumopathie, en particulier interstitielle ;
- épistaxis.

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :

- dyspnée.

Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) observés :

- hémoptysie.

Les effets indésirables suivants ont été rarement ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) observés :

- syndrome de détresse respiratoire.





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- PNEUMOPATHIE

Demander aux patients de signaler sans attendre tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- PNEUMOPATHIE

À l'occasion de l'examen clinique, veiller à rechercher des symptômes respiratoires (hypoxie, épanchement pleural, toux ou dyspnée) et/ou une fièvre (supérieure ou égale à 38°).

Une radiographie thoracique sera réalisée en présence de signes cliniques.





CONDUITES À TENIR

- TOUX ET DYSPNÉE
- PNEUMOPATHIE





CONDUITES À TENIR

TOUX ET DYSPNÉE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Toux et dyspnée	1	Symptômes légers. Essoufflement après un effort modéré. Pas de traitement nécessaire.	
	2	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical (toux). Essoufflement lors d'un effort minime (dyspnée). Limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (les deux).	Rechercher la cause. Réaliser une radiographie thoracique. Un scanner thoracique pourra être réalisé en fonction des résultats de la radiographie thoracique. Toxicité jugée acceptable : - aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Toxicité jugée inacceptable : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à la même dose. Récidive grade 2 : - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Toux et dyspnée	3	Symptômes sévères (toux). Essoufflement à l'effort (dyspnée). Limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne (les deux).	Rechercher la cause. Réaliser : <ul style="list-style-type: none"> - un scanner thoracique ; - une fibroscopie bronchique ; - un lavage broncho-alvéolaire. Adaptation du traitement par évérolimus : <ul style="list-style-type: none"> - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement par évérolimus.
	4	Mise en jeu du pronostic vital (dyspnée). Nécessitant un traitement en urgence (dyspnée).	Arrêter le traitement.

La toux et la dyspnée sont des symptômes d'appel dont on doit rechercher la cause (pneumopathie interstitielle potentiellement infectée, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, aspergillose, infection à pneumocoque, pneumocystose). Une pneumopathie iatrogène liée à l'évérolimus n'exclut pas une infection qui peut être concomitante.

Les autres causes les plus fréquentes à envisager sont un épisode infectieux autre ou une progression tumorale (uniquement devant une toux).

... / ...





EXAMENS À RÉALISER SELON LA SITUATION

- >>> Grade < 3 : radiographie thoracique, scanner thoracique en fonction du résultat de la radiographie thoracique ;
- >>> Grade 3 : scanner thoracique et fibroscopie bronchique + lavage broncho-alvéolaire d'emblée.

INTERRUPTION ET ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 2 (pour la toux, une toxicité de grade 2 correspond à des symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; limitant les activités de la vie quotidienne. Pour la dyspnée, une toxicité de grade 2 correspond à un essoufflement lors d'un effort minime ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
 - si la toxicité est jugée acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement

à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;

- en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
- >>> Grade 3 (pour la toux, une toxicité de grade 3 correspond à des symptômes sévères ; limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne. Pour la dyspnée, une toxicité de grade 3 correspond à un essoufflement à l'effort ; limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
 - si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
- >>> Grade 4 (pour la dyspnée : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence) : Arrêter le traitement.





CONDUITES À TENIR

PNEUMOPATHIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Pneumopathie	1	Asymptomatique. Diagnostic à l'examen clinique uniquement. Ne nécessitant pas de traitement.	Surveillance.
	2	Symptomatique. Nécessitant un traitement médical. Limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Réaliser une radiographie thoracique. Un scanner thoracique pourra être réalisé en fonction des résultats de la radiographie thoracique. Si la cause infectieuse est précisée ou non : - administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à résolution des symptômes cliniques ; - si aggravation des symptômes : lavage broncho-alvéolaire pour vérifier l'absence d'infection et la légitimité des corticoïdes. Une prophylaxie de la pneumonie à PPJ (PPC) doit être envisagée. Interruption ou adaptation du traitement par évérolimus : - envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Arrêter le traitement par évérolimus en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Pneumopathie	3	Symptômes sévères. Limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Demander un avis spécialisé (pneumologue). Réaliser : <ul style="list-style-type: none"> - un scanner thoracique ; - une fibroscopie bronchique ; - un lavage broncho-alvéolaire (si situation clinique l'autorise). Si cause infectieuse écartée : <ul style="list-style-type: none"> - administration de corticoïdes à forte dose. Prophylaxie de la pneumonie à PPJ (PPC). Si lavage broncho-alvéolaire impossible associer : <ul style="list-style-type: none"> - corticothérapie ; - antibiothérapie anti-pyogène. Interruption ou adaptation du traitement par évérolimus : <ul style="list-style-type: none"> - interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un grade ≤ 1 ; - reprise du traitement à 5 mg par jour sous contrôle pneumologique étroit. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement par évérolimus.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence (ex : trachéotomie ou intubation).	Éliminer une cause infectieuse en réalisant un lavage broncho-alvéolaire (examen possible car le patient est ventilé). Si cause infectieuse écartée : <ul style="list-style-type: none"> - administration de corticoïdes forte dose. Prophylaxie de la pneumonie à PPJ (PPC). En cas de détresse respiratoire associer : <ul style="list-style-type: none"> - antibiotiques ; - corticoïdes. Arrêter le traitement par évérolimus.

... / ...





CONDUITES À TENIR

En cas de pneumopathie de grade 3 sous évérolimus, un avis spécialisé (pneumologue) doit être demandé.

EXAMENS À RÉALISER SELON LA SITUATION

- >>> Grade < 3 : radiographie thoracique, scanner thoracique en fonction du résultat de la radiographie thoracique ;
- >>> Grade 3 : scanner thoracique et fibroscopie bronchique + lavage broncho-alvéolaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

AVEC UNE PNEUMOPATHIE INFECTIEUSE

Le diagnostic de pneumopathie infectieuse, en particulier à germe opportuniste, doit être considéré.

- >>> Envisager une culture d'expectorations induites ou un lavage broncho-alvéolaire particulièrement en cas de suspicion de pneumopathie infectieuse à germe opportuniste.
- >>> Éliminer une infection à PPJ (PPC), surtout chez les patients avec un taux de lymphocytes T CD4 < 200/ μ L ou sous corticoïdes.
- >>> Éliminer une infection à Légionnelle, surtout chez les patients hospitalisés.

- >>> En cas de fièvre, titrer les biomarqueurs de l'infection (par exemple, procalcitonine) pour différencier une cause infectieuse d'une cause non infectieuse.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

Chez les patients qui développent des modifications radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse sans symptôme ou accompagnées de symptômes mineurs, le traitement par évérolimus peut être poursuivi sans modification de la posologie. Le patient doit être prévenu de consulter en cas d'apparition de symptômes. Une surveillance clinique systématique rapprochée (hebdomadaire) est recommandée.

- >>> Grade 2 (symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
 - envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ;
 - réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.

... / ...





CONDUITES À TENIR

- >>> Grade 3 (symptômes sévères ; limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne) :
 - interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un grade ≤ 1 ;
 - envisager la reprise du traitement à 5 mg par jour sous contrôle pneumologique étroit ;
 - si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence, par exemple : trachéotomie ou intubation) : arrêter le traitement.

Arrêter l'évérolimus en cas d'hémorragie intra-alvéolaire.

Après l'arrêt de l'évérolimus : en cas de symptômes persistants malgré les mesures thérapeutiques entreprises, et en l'absence de diagnostic différentiel, le degré de retentissement fonctionnel de l'atteinte respiratoire peut être évalué par des EFR (spirométrie, diffusion du CO, saturation en O₂ au repos).

TRAITEMENT D'UNE PNEUMOPATHIE

- >>> Grade 1 : surveillance.
- >>> Grade 2 :
 - en présence d'une symptomatologie modérée (grade 2) et après avoir précisé ou non la cause infectieuse, l'administration de corticoïdes peut être indiquée jusqu'à résolution des symptômes cliniques. Si les symptômes cliniques s'aggravent, réaliser un lavage broncho-alvéolaire pour vérifier l'absence d'infection et de facto la légitimité de la prescription de corticoïdes ;
 - une prophylaxie de la pneumonie à PPJ (PPC) doit être envisagée.
- >>> Grade 3
 - corticoïdes à forte dose après élimination d'une cause infectieuse, y compris un lavage alvéolaire si la situation clinique l'autorise ;
 - en cas d'impossibilité de réaliser un lavage alvéolaire, prescrire une antibiothérapie anti-pyogène concomitante à la corticothérapie ;
 - une prophylaxie de la pneumonie à PPJ (PPC) doit être envisagée ;

... / ...





CONDUITES À TENIR

- arrêter le traitement par évérolimus. Il sera possible de reprendre le traitement après un retour à la normale éventuellement à une posologie réduite.
- >>> Grade 4
 - corticoïdes à fortes doses après élimination d'une cause infectieuse comportant un lavage alvéolaire (possible car patient ventilé) ;

- une prophylaxie de la pneumonie à PPJ (PPC) doit être envisagée ;
- en cas de détresse respiratoire : co-administrer des antibiotiques et des corticoïdes ;
- arrêter le traitement par évérolimus.





6 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - stomatite ;
 - diarrhée ;
 - dysgueusie ;
 - nausée.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - vomissements ;
 - douleurs abdominales et/ou orales ;
 - mucite (lésion aphtoïde) ;
 - dyspepsie ;
 - dysphagie.

Une **agueusie** est peu fréquemment rencontrée.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- STOMATITE – MUCITE

Conseils hygiéno-diététiques – Mesures préventives

- Éviter les produits épicés, chauds, acides et alcoolisés.
- Réaliser des soins buccaux journaliers.
- Utiliser une brosse à dents souple et un dentifrice non mentholé (dentifrice pédiatrique, sans principe actif agressif).
- Bains de bouche avec des solutions salines, par exemple à base de bicarbonate de sodium. Éviter les bains de bouche contenant de l'alcool.
- Hygiène des prothèses après chaque repas (dans une solution antiseptique).

- DIARRHÉE

Assurer une bonne hydratation (bouillons, potages...) et éviter les aliments riches en fibres.

- NAUSÉES, VOMISSEMENTS

Assurer une bonne hydratation.

Favoriser une alimentation froide et en petite quantité à la demande du patient.

Traitement préventif par antiémétiques (par exemple accélérateurs de la motricité intestinale).





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- STOMATITE – MUCITE

Prévoir une visite auprès de l'oncologue à J15 pour adapter si besoin la dose d'évérolimus.

- DIARRHÉE

Demander aux patients :

- d'évaluer la fréquence et la consistance de leurs selles ;
- de demander immédiatement un avis médical s'ils développent une diarrhée sévère (grade 2 soit 4-6 selles supplémentaires par jour par rapport au nombre habituel de selles) ;
- d'assurer une bonne hydratation ;

Enfin, une surveillance rapprochée des patients de plus de 80 ans doit être réalisée.





CONDUITES À TENIR

- STOMATITE – MUCITE
- DOULEURS ABDOMINALES
- DIARRHÉE
- DYSPEPSIE
- NAUSÉES, VOMISSEMENTS





CONDUITES À TENIR

STOMATITE – MUCITE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Stomatite – mucite	1	Asymptomatique ou symptômes légers. Ne nécessitant pas de traitement.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Traitement local : - bains de bouche à base de bicarbonate de sodium. Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool. Appliquer une crème riche (hydratante) au niveau de la muqueuse nasale (risque d'épistaxis). En cas d'infection fongique : antifongique par voie orale. Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique) : possibilité de prescrire des antalgiques.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Stomatite – mucite	2	Douleur modérée. N'interférant pas avec la prise orale. Nécessitant un changement du régime alimentaire.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Traitement local : - bains de bouche à base de bicarbonate de sodium ; - si douleurs : corticoïde buccal avant le repas. Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool. Appliquer une crème riche (hydratante) au niveau de la muqueuse nasale (risque d'épistaxis). Si persistance des symptômes malgré le traitement local : - interrompre temporairement le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement par évérolimus à la même dose. Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique) : prescription d'antalgiques. Si récurrence grade 2 : - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à dose réduite (5 mg par jour).

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Stomatite – mucite	3	Douleur sévère. Interférant avec la prise orale.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Traitement local : <ul style="list-style-type: none"> - bains de bouche à base de bicarbonate de sodium ; - si douleurs : corticoïde buccal avant le repas ; - d'autres traitements locaux topiques sont possibles. Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool. Appliquer une crème riche (hydratante) au niveau de la muqueuse nasale (risque d'épistaxis). Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique) : prescription d'antalgiques. Interruption ou adaptation du traitement par évérolimus : <ul style="list-style-type: none"> - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à dose réduite (5 mg/j) si résolution des symptômes. En cas d'infection fongique : <ul style="list-style-type: none"> - antifongique par voie orale.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Arrêter le traitement par évérolimus.

.../...





CONDUITES À TENIR

En cas de persistance des symptômes, il convient d'éliminer une infection (mycose ou infection herpétique).

INTERRUPTIONS OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 2 (douleur modérée ; n'interférant pas avec la prise orale ; nécessitant un changement du régime alimentaire) :
 - si persistance des symptômes malgré le traitement local : interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
 - en cas de récurrence de la stomatite à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à dose réduite (5 mg par jour).
- >>> Grade 3 (douleur sévère ; interférant avec la prise orale) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ;
 - réintroduire le traitement à dose réduite (5 mg par jour) si les symptômes sont résolus.

- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence) : arrêter le traitement.

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – CONDUITE À TENIR

- >>> Éviter les aliments qui nécessitent une mastication, préférer les liquides et aliments mixés.
- >>> Favoriser une alimentation froide, à température ambiante ou glacée, par petite quantité lorsque le patient le souhaite.
- >>> Supprimer les aliments : épicés, acides, certains légumes et fruits crus (tomates, fraises), frits et/ou salés, irritants (gruyère, noix, alcool).
- >>> Utiliser une paille pour boire.
- >>> Utiliser un antalgique systémique 30 minutes avant le repas (facilite la prise alimentaire).
- >>> Utiliser des produits sans alcool (bains de bouche, boissons).
- >>> Bains de bouche pluriquotidiens à base de bicarbonate (5 à 6 par jour : 20 minutes avant et après le repas).
- >>> Brossage de dents avec une brosse à dents souple ou extra-souple.

... / ...





CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DES STOMATITES ET DES MUCITES

>>> Grade 1 et 2 :

- bain de bouche à base de bicarbonate de sodium ;
- si douleurs, corticoïde buccal avant le repas (si toxicité de grade 2).

>>> Grade 3 :

- possibilité d'utiliser d'autres traitements topiques.

Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool.

En raison des risques d'épistaxis associés aux mucites, appliquer une crème riche (hydratante) au niveau de la muqueuse nasale.

En cas d'infection fongique, utiliser un antifongique par voie orale.

Si le traitement local ne suffit pas (douleurs de paliers 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique), il est possible

de prescrire des antalgiques y compris des antalgiques du palier 2 voire palier 3 si une résistance au palier 2 est constatée.

MUCITE AVEC DYSPHAGIE

ET RETENTISSEMENT NUTRITIONNEL

>>> Surveiller le poids du patient.

>>> Prévoir rapidement une consultation diététique pour adapter les apports caloriques en fonction des paramètres nutritionnels du patient.

>>> Une suppléance nutritionnelle par compléments alimentaires hypercaloriques peut être proposée si l'alimentation liquide ou semi-liquide est toujours possible.

>>> Si l'alimentation orale n'est plus possible, interrompre l'évérolimus et discuter d'une adaptation posologique.





CONDUITES À TENIR

DOULEURS ABDOMINALES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Douleurs abdominales	1	Douleur légère.	
	2	Douleur modérée. Limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Rechercher des signes de gravité et/ou associés à la maladie oncologique. Toxicité jugée acceptable : - aucune adaptation de la posologie. Toxicité jugée inacceptable : - interrompre temporairement le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement par évérolimus à la même dose. Récidive grade 2 : - interrompre le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement par évérolimus à 5 mg par jour.
	3	Douleur sévère ; Limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Rechercher des signes de gravité et/ou associés à la maladie oncologique. Interruption et adaptation du traitement par évérolimus : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - envisager réintroduction du traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement par évérolimus.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Rechercher des signes de gravité et/ou associés à la maladie oncologique.

INTERRUPTION ET ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 2 (douleur modérée ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
- si la toxicité est jugée acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire ;
 - si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;

- en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.

- >>> Grade 3 (douleur sévère ; limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne) :
- interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
 - si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.





CONDUITES À TENIR

DIARRHÉE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Diarrhée	1	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial. Légère augmentation des volumes de stomie par rapport au volume habituel.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Ajout d'un traitement médicamenteux si absence d'amélioration : <ul style="list-style-type: none">- pansement digestif ;- ralentisseur du transit intestinal à chaque selle diarrhéique ;- antisécrétoires intestinaux (à interrompre si pas d'efficacité). ↳ Changer de famille thérapeutique si absence d'amélioration. <ul style="list-style-type: none">- en cas de douleurs abdominales associées : traitement antispasmodique.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Diarrhée	2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial. Augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Toxicité jugée acceptable : - aucune adaptation posologique. Toxicité devient inacceptable : - interrompre temporairement le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement par évérolimus à la même dose. Récidive grade 2 : - interrompre le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement par évérolimus à 5 mg par jour. Ajout d'un traitement médicamenteux si absence d'amélioration : - pansement digestif ; - ralentisseur du transit intestinal à chaque selle diarrhéique ; - anti sécrétoires intestinaux (à interrompre si pas d'efficacité). ➡ Changer de famille thérapeutique si absence d'amélioration. - En cas de douleurs abdominales associées : traitement antispasmodique.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Diarrhée	3	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial. Incontinence. Hospitalisation requise. Augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement. Hydratation par voie parentérale si nécessaire. Évaluer le retentissement de la déshydratation sur les paramètres biochimiques.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence.	Arrêter le traitement. Considérer une hospitalisation du patient pour hydratation. En cas de douleurs abdominales associées : - traitement antispasmodique. Hydratation par voie parentérale si nécessaire. Évaluer le retentissement de la déshydratation sur les paramètres biochimiques.

... / ...





CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION ET ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 2 (augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial) :
 - si la toxicité est jugée acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire ;
 - si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
 - en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
- >>> Grade 3 (augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial, incontinence, hospitalisation requise, augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) :

- interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
- si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.

- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence) : arrêter le traitement.

TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE

- >>> Éliminer une diarrhée d'autre cause (par exemple infectieuse) ou une fausse diarrhée de constipation éventuellement d'origine iatrogène (opioïdes et psychotropes) en réalisant un bilan des selles (notamment coproculture), une NFS et un ionogramme en fonction du grade.
- >>> Surveiller le poids du patient. En outre, le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment, notamment en raison du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas de déshydratation.

... / ...





CONDUITES À TENIR

- >>> Mettre en place des mesures hygiéno-diététiques adaptées :
 - instaurer une réhydratation par voie orale par des solutions à base d'eau, sel et sucre (risque de déshydratation/aggravation insuffisance rénale) ;
 - boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons) ;
 - privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes.
- >>> Ajouter un traitement médicamenteux si symptômes non résolus à adapter en fonction du grade de toxicité. Si absence d'amélioration, changer de famille thérapeutique.

- Grade 1-2 : pansement digestif (exemple : diosmectite), ou ralentisseur du transit intestinal (exemple : loperamide) à chaque selle diarrhéique, ou anti sécrétoires intestinaux (exemple : racécadotril) (à interrompre si pas d'efficacité).
- Grade 3-4 :
 - mettre en place une hydratation par voie parentérale si nécessaire. Évaluer le retentissement de la déshydratation sur les paramètres biochimiques ;
 - en cas de grade 4, considérer une éventuelle hospitalisation du patient pour hydratation.
- Si la diarrhée est associée à des douleurs abdominales : traitement antispasmodique.





CONDUITES À TENIR

DYSPEPSIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Dyspepsie			Conseils hygiéno-diététiques adaptés. Traitement médicamenteux en cas de symptômes gênants : <ul style="list-style-type: none">- pansements gastriques à prendre 2 h après la prise d'évérolimus et après les repas.

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES CONDUITE À TENIR

- >>> Réduire la fraction lipidique de l'alimentation, éviter certains aliments induisant les reflux (menthe poivrée, chocolat, café, boissons gazeuses, alcool...).
- >>> Petits repas, plus fréquents.
- >>> Éviter un coucher trop précoce par rapport au dîner.
- >>> Surélever la tête du lit.
- >>> Remplacer dans la mesure du possible les médicaments ayant un effet délétère sur la pression

du sphincter œsophagien inférieur (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés...).

- >>> Prendre le traitement par évérolimus au cours du repas du soir toujours à la même heure dans la mesure du possible.

TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE

- >>> En cas de symptômes gênants.
- >>> Pansements gastriques à prendre 2 h après la prise d'évérolimus et après les repas.





CONDUITES À TENIR

NAUSÉES, VOMISSEMENTS

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Nausées – vomissements			Mesures hygiéno-diététiques adaptées. Traitement préventif et curatif par antiémétiques (par exemple accélérateurs de la motricité intestinale ou encore les phénothiazines).

Surveiller le poids.

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – CONDUITE À TENIR

- >>> Alimentation en petite quantité souvent fractionnée en 5 à 6 repas.
- >>> Hydratation régulière.

TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

- >>> Instauration d'un traitement préventif par antiémétique pour limiter les nausées et vomissements liés au traitement.
- >>> Les antiémétiques utilisés en préventif et curatif sont par exemple : les accélérateurs de la motricité intestinale ou encore les phénothiazines.





7 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - hypertension artérielle ;
 - hypokaliémie ;
 - hémorragies ;
 - œdèmes périphériques.
- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) observés :
 - insuffisance cardiaque congestive ;
 - thrombo-embolie veineuse profonde ;
 - bouffées vasomotrices.

Une dysfonction systolique ventriculaire gauche (baisse de la fraction d'éjection) est également observée en clinique.

À noter que les perturbations fréquentes du bilan lipidique (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) et de la glycémie (hyperglycémie) peuvent contribuer théoriquement à l'aggravation ou l'apparition d'une maladie cardiovasculaire.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Compte tenu des effets indésirables cardiovasculaires potentiels, une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, kaliémie, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire) doit être effectuée au moins chez les patients considérés à haut risque cardiovasculaire (symptômes cardiovasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge ≥ 75 ans, ou ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge). Elle est toutefois conseillée pour tous les patients.

Évérolimus doit donc être utilisé avec prudence chez les patients à haut risque cardiovasculaire de même que chez ceux présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle ou par une hypokaliémie.

Le traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...) et maladies cardiovasculaires sous-jacents doit être optimal lors de l'instauration d'évérolimus. De même, les facteurs favorisant l'hypokaliémie (diarrhées, vomissements) devront être traités.

Les mesures préventives habituelles (médicamenteuses et non médicamenteuses) de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer doivent être adoptées en tenant compte du risque hémorragique accru chez ceux traités par évérolimus.

Afin de réduire le risque d'hémorragies graves, l'hypertension artérielle doit être bien contrôlée et le risque de chute réduit.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une surveillance de la pression artérielle doit être instaurée par le personnel soignant (toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis de façon plus espacée).

Le patient peut être éduqué pour effectuer sa propre surveillance de la courbe de poids ainsi que de la pression artérielle. L'acquisition d'un tensiomètre d'automesure peut être conseillée même s'il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale.

Une surveillance régulière de la kaliémie, de la glycémie, du bilan lipidique, du débit de filtration glomérulaire et la recherche de protéinurie doivent être effectuées.

Surtout pour les patients considérés à haut risque cardiovasculaire (symptômes cardiovasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge ≥ 75 ans, ou ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge), le bilan ci-dessus doit être complété par une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, kaliémie, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire) tous les 3 mois la première année puis au moins tous les 6 mois.

La surveillance sera adaptée au cas par cas en fonction de l'apparition d'effets indésirables.





CONDUITES À TENIR

- HYPERTENSION ARTÉRIELLE
- HYPOKALIÉMIE
- ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES
- INSUFFISANCE CARDIAQUE ET BAISSÉ DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE
- MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE
- HÉMORRAGIES





CONDUITES À TENIR

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	1 (Pré-hypertension)	Pression artérielle comprise entre 120/80 et 139/89 mmHg.	
	2	Pression artérielle comprise entre 140/90 et 159/99 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou \geq 135/85 mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).	<p>Pour tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduire la consommation sodée ; - rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). <p>Instauration d'un traitement médicamenteux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2) préférable en première intention notamment en cas de protéinurie ; - inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en seconde intention (risque majoré d'œdème de Quincke) ; - en raison d'un métabolisme lié au CYP3A4, l'utilisation du diltiazem et du vérapamil doit être évité ; - si instauration de diurétiques hypokaliémiants : surveillance plus rapprochée de la kaliémie. <p>Si patient à haut risque cardiovasculaire ou si hypertension résistante au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - consultation de cardiologie.

... / ...





CONDUITES À TENIR



Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	3	Pression artérielle > à 160/100 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou \geq 135/85 mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).	<p>Pour tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none">- réduire la consommation sodée ;- rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). <p>Instauration d'un traitement médicamenteux (selon modalités grade 2).</p> <p>Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade \leq 1.</p> <p>Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour.</p> <p>Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement. Possibilité de réduction de la posologie d'évérolimus malgré l'administration d'un traitement anti-hypertenseur bien conduit.</p> <p>Si pression artérielle incontrôlable médicalement : évaluation de la balance bénéfique/risque et évaluer arrêt définitif du traitement par évérolimus.</p> <p>Si patient à haut risque cardiovasculaire ou si hypertension résistante au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">- consultation de cardiologie.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	4	Engageant le pronostic vital. Intervention en urgence.	Pour tous les patients : - hospitalisation, avis cardiologique ; - réduire la consommation sodée ; - rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). Instauration d'un traitement médicamenteux (selon modalités grade 2). Arrêt du traitement par évérolimus.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- >>> La consommation sodée doit être réduite (seuil à adapter au cas par cas).
- >>> Rechercher systématiquement une protéinurie (préférentiellement sur un échantillon avec rapport protéinurie/créatinine urinaire (mg/mmol), à défaut réaliser une protéinurie des 24 h). L'avis d'un néphrologue est préconisé en présence d'une protéinurie significative.
- >>> Un traitement médicamenteux doit être instauré dès lors que la pression artérielle est $\geq 140/90$ mmHg à plusieurs reprises lors d'au

moins 2 consultations ou $\geq 135/85$ mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).

- >>> Une consultation de cardiologie doit être prescrite en cas d'hypertension artérielle survenant chez des patients à haut risque cardiovasculaire (*cf.* au-dessus) ou en cas d'hypertension résistante au traitement.
- >>> Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association avec évérolimus augmentant le risque d'œdème de Quincke, il est préférable d'utiliser ... / ...





CONDUITES À TENIR

en première intention un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II particulièrement en cas de protéinurie.

- >>> En raison d'un métabolisme lié au CYP3A4, l'utilisation du diltiazem et du vérapamil doit être évité.
- >>> En cas d'instauration de diurétiques hypokaliémiques, la kaliémie doit être surveillée de façon plus rapprochée.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> La posologie d'évérolimus peut être réduite transitoirement malgré l'administration d'un traitement anti-hypertenseur bien conduit.

- >>> L'évérolimus doit être interrompu en cas d'hypertension de grade 3 jusqu'à rétablissement d'un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
- >>> En cas de toxicité de grade 4, arrêter le traitement par évérolimus.
- >>> Un arrêt définitif du traitement par évérolimus doit être évalué en fonction du bénéfice/risque si la pression artérielle ne peut être médicalement contrôlée ou si la pression artérielle menace le pronostic vital (crise hypertensive, encéphalopathie hypertensive).





CONDUITES À TENIR

HYPOKALIÉMIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypokaliémie	1	Asymptomatique. < limite inférieure à la normale-3,0 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique
	2	Symptomatique. < limite inférieure à la normale-3,0 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique. Contrôle de l'ECG. Si modification de l'ECG : <ul style="list-style-type: none">- prévoir une consultation de cardiologie ;- hospitalisation si nécessaire. Interrompre le traitement si QTc \geq 501 ms ou augmentation > 60 ms : maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L si hypokaliémie sous évérolimus. Réintroduction du traitement uniquement si retour à un grade \leq 1 ou état initial.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypokaliémie	3	< 3,0-2,5 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique. Maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L si hypokaliémie sous évérolimus. Contrôle de l'ECG. Interrompre le traitement si QTc ≥ 501 ms ou augmentation > 60 ms. Réintroduction du traitement à envisager uniquement si retour à un grade ≤ 1 ou état initial (5 mg par jour). Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement. Hypokaliémie sévère ou modification de l'ECG : <ul style="list-style-type: none"> - prévoir une consultation de cardiologie ; - hospitalisation si nécessaire.
	4	< 2,5 mmol/L.	Correction des facteurs favorisants (diarrhée, vomissements...). Supplémentation potassique. Maintien d'une kaliémie > 4,0 mmol/L si hypokaliémie sous évérolimus. Arrêt du traitement par évérolimus. Hypokaliémie sévère ou modification de l'ECG : <ul style="list-style-type: none"> - prévoir une consultation de cardiologie ; - hospitalisation si nécessaire.

... / ...





CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE L'HYPOKALIÉMIE

- >>> Les facteurs favorisants doivent être corrigés (diarrhées, vomissements...).
- >>> Une supplémentation potassique doit être prescrite.
- >>> Une consultation de cardiologie voire une hospitalisation peuvent s'avérer nécessaires en cas d'hypokaliémie sévère ou en cas de modifications de l'ECG.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Évérolimus doit être interrompu transitoirement en cas d'hypokaliémie de grade ≥ 2 (si QTc ≥ 501 ms ou augmentation > 60 ms) et ne doit pas être réintroduit tant que les symptômes de toxicité n'ont pas régressé au grade 1 ou à l'état initial. La kaliémie devra être maintenue à une valeur > 4 mmol/L si hypokaliémie sous évérolimus. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement. Arrêter le traitement par évérolimus en cas de toxicité de grade 4.





CONDUITES À TENIR

ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Œdèmes périphériques			Consultation cardiologique afin de rechercher la cause (insuffisance cardiaque ou une autre cause cardiovasculaire notamment une maladie thrombo-embolique veineuse). Rechercher un syndrome néphrotique. Possibilité d'instauration d'un traitement diurétique : - fonction de l'étiologie ; - nécessite un contrôle strict de la kaliémie.

- >>> Une consultation de cardiologie doit être prescrite afin de rechercher une insuffisance cardiaque ou une autre cause cardiovasculaire notamment une maladie thrombo-embolique veineuse.
- >>> Une recherche de syndrome néphrotique doit être effectuée.
- >>> Un traitement diurétique peut être prescrit en fonction du bilan étiologique mais nécessite un contrôle strict de la kaliémie.





CONDUITES À TENIR



INSUFFISANCE CARDIAQUE ET BAISSÉ DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Insuffisance cardiaque, baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche			<p>Consulter un cardiologue rapidement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes compatibles avec une insuffisance cardiaque ; - modification de l'ECG ; - dysfonction du ventricule gauche (VG). <p>➔ Examens à pratiquer et traitement à instaurer choisis en étroite collaboration entre le cardiologue et le cancérologue.</p> <p>Altération asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) à l'échographie cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à confirmer par une seconde échographie après un délai de 2 semaines. <p>Si l'altération de la FEVG est confirmée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - instauration d'un traitement de l'insuffisance cardiaque : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ou inhibiteur de l'enzyme de conversion mais risque accru d'œdème de Quincke) et bêtabloquant ; - la poursuite ou l'interruption de l'évérolimus est fonction du niveau d'altération de la FEVG et du rapport bénéfice-risque : <ul style="list-style-type: none"> • si la FEVG reste > 40 % : poursuite de l'évérolimus et réévaluation cardiologique à 1 mois recommandée ; • si la FEVG est ou devient ≤ 40 % : discuter de l'interruption de l'évérolimus jusqu'à rétablissement d'une FEVG > 40 %.

... / ...





CONDUITES À TENIR



Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Insuffisance cardiaque baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche			<p>En cas d'altération <u>symptomatique</u> (symptômes ou signes d'insuffisance cardiaque) de la FEVG à l'échographie cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - interrompre le traitement par évérolimus ; - instauration d'un traitement de l'insuffisance cardiaque (antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ou inhibiteur de l'enzyme de conversion mais risque accru d'œdème de Quincke) et bêtabloquant) ; - possibilité de reprise du traitement par évérolimus après concertation entre le cardiologue et le cancérologue si : <ul style="list-style-type: none"> • la FEVG > 40 % ; • le patient est stabilisé ; • après évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement. <p>En cas d'insuffisance cardiaque avec FEVG > 50 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> - instauration d'un traitement à visée cardiovasculaire par le cardiologue ; - interruption temporaire de l'évérolimus à discuter au cas par cas avec le cancérologue.

Une consultation de cardiologie doit être prescrite. Les patients développant des symptômes compatibles avec une insuffisance cardiaque ou une modification de l'ECG ou une dysfonction du ventricule gauche (VG)

asymptomatique doivent être dirigés rapidement vers un cardiologue qui décidera des examens à pratiquer et du traitement à instaurer en étroite collaboration avec le cancérologue.

... / ...





CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE LA BAISSSE DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE – INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT PAR ÉVÉROLIMUS

>>> En cas d'altération asymptomatique de la FEVG à l'échographie cardiaque, celle-ci doit être confirmée par une seconde échographie après un délai de 2 semaines. Si l'altération de la FEVG est confirmée, un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant au moins un ARA2 [ou IEC mais risque accru d'œdème de Quincke] et un bêtabloquant). La poursuite ou l'interruption de l'évérolimus dépend du niveau d'altération de la FEVG et du rapport bénéfice-risque évalué par une concertation entre le cardiologue et le cancérologue :

- si la FEVG reste $> 40\%$, le traitement par évérolimus peut être poursuivi, et une réévaluation cardiologique à 1 mois est recommandée ;
- si la FEVG est ou devient $\leq 40\%$, l'interruption de l'évérolimus doit être discutée jusqu'à

rétablissement d'une FEVG $> 40\%$ de façon concertée entre le cancérologue référent et le cardiologue en fonction du rapport bénéfice-risque.

- >>> En cas d'altération symptomatique (symptômes ou signes d'insuffisance cardiaque) de la FEVG à l'échographie cardiaque, le traitement par évérolimus doit être interrompu et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant au moins un ARA2 [ou IEC mais risque accru d'œdème de Quincke] et un bêtabloquant). Le traitement par évérolimus pourra être repris après concertation entre le cardiologue et le cancérologue si la FEVG $> 40\%$, le patient stabilisé et après évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement.
- >>> En cas d'insuffisance cardiaque avec FEVG $> 50\%$, un traitement à visée cardiovasculaire doit être mis en route par le cardiologue et une interruption temporaire de l'évérolimus doit être discutée au cas par cas avec le cancérologue.





CONDUITES À TENIR

MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Maladie thrombo-embolique veineuse			<p>Traitements à instaurer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contention veineuse (selon recommandations en vigueur) ; - traitement anticoagulant <ul style="list-style-type: none"> • Les 6 premiers mois : <ul style="list-style-type: none"> – héparines de bas poids moléculaire (HBPM) • Après les 6 premiers mois (*) : <ul style="list-style-type: none"> – héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou – anti-vitamine K. <p>(*) Poursuite du traitement à discuter au cas par cas entre le cancérologue et le cardiologue en fonction du rapport bénéfice-risque notamment vis-à-vis du risque hémorragique.</p> <p>Thrombose veineuse grade 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - évérolimus doit être interrompu transitoirement ; - réintroduction envisagée à 5 mg par jour en cas de stabilité cardiovasculaire sous traitement anticoagulant ; - si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement. <p>Arrêter le traitement en cas de toxicité de grade 4.</p>

... / ...





CONDUITES À TENIR

TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

- >>> La contention veineuse et le traitement anticoagulant doivent être prescrits selon les recommandations habituelles.
- >>> Un traitement par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sera privilégié pendant au moins les 6 premiers mois. Au-delà de cette période, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant avec une modalité (HBPM ou anti-vitamine K) qui doit être discutée au cas par cas entre le cancérologue et le cardiologue en fonction du rapport bénéfice-risque notamment vis-à-vis du risque hémorragique.

- >>> Les données de la littérature sont encore insuffisantes pour indiquer la prescription d'un anticoagulant oral direct.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DE TRAITEMENT

- >>> Évérolimus doit être interrompu transitoirement en cas de maladie thrombo-embolique veineuse de grade 3 (embolie pulmonaire ou thrombus cardiaque) et pourra être réintroduit en cas de stabilité cardiovasculaire sous traitement anticoagulant. Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
- >>> Arrêter le traitement en cas de toxicité de grade 4.





CONDUITES À TENIR

HÉMORRAGIES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hémorragie	Mineure	Chute > 3 g Hb ou 10 % Hématocrite.	Éviter les activités physiques intenses ou augmentant le risque de saignements. Éduquer les patients au traitement de saignements mineurs (nécessité du point de compression long). Possibilité d'arrêter de façon temporaire ou décaler la prise du traitement. Si traitement anticoagulant associé : pas d'argument pour recommander son arrêt si l'hémorragie est mineure.
	Majeure	Intracérébrale, chute > 5 g Hb ou 15 % Hématocrite.	Interrompre le traitement par l'évérolimus. En cas de traitement anticoagulant déjà associé, son arrêt doit être discuté avec le cardiologue. Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) si nécessaire. Possibilité d'un traitement local.

La classification qui suit est celle de TIMI.

>>> Hémorragie mineure (chute > 3 g Hb ou 10 % Hématocrite) :

- éduquer les patients au traitement de saignements mineurs (nécessité du point de compression long) ;
- toute activité physique augmentant les risques de saignements doit être proscrite ;
- il est éventuellement possible d'arrêter de façon temporaire ou décaler la prise du traitement ;
- en cas de traitement anticoagulant déjà associé, il n'y a pas d'argument pour recommander son arrêt si l'hémorragie est mineure.

... / ...





CONDUITES À TENIR

- >>> Hémorragie majeure (intracérébrale, chute > 5 g Hb ou 15 % Hématocrite) :
 - interrompre le traitement par l'évérolimus ;
 - en cas de traitement anticoagulant déjà associé, son arrêt doit être discuté avec le cardiologue.

PRISE EN SOIN THÉRAPEUTIQUE DES HÉMORRAGIES

- >>> Rechercher des signes de gravité associés et facteurs causaux (éliminer une hémorragie par perforation gastro-intestinale ou liée à la maladie).
- >>> Dissocier les hémorragies sous anticoagulants et les autres. Pour les patients sous anticoagulants, le niveau d'anticoagulation doit être vérifié.
- >>> Discuter la réalisation d'une fibroscopie gastrique ou coloscopie en cas d'hémorragie digestive.
- >>> Un examen clinique complet, une NFS et un bilan de coagulation sont nécessaires.
- >>> Éviter les activités physiques susceptibles d'augmenter le risque de saignements.
- >>> Si un traitement anticoagulant est associé, ne pas l'arrêter si l'hémorragie est de grade < 3 (hémorragie peu abondante). Revoir le type d'anticoagulant utilisé ainsi que sa posologie.

- >>> Si l'hémorragie est de grade ≥ 3 (saignement majeur) : transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) si nécessaire. Un traitement local peut être utilisé.

HÉMOPTYSIE

- >>> Évaluer sa gravité et déterminer sa cause par des examens appropriés.
- >>> En cas d'hémoptyisie de faible abondance (< 5 mL et grade 1) : surveillance simple.
- >>> En cas d'hémoptyisie d'abondance moyenne (< 100 mL et grade 2) : discuter une embolisation artérielle bronchique.
- >>> En cas d'hémoptyisie massive (> 100 mL ou grade ≥ 3), chez les patients jusque-là en bon état général (Performance Status ≤ 2), après admission en soins intensifs, discuter en fonction de la situation clinique, et des disponibilités et expertises locales :
 - surveillance ;
 - et/ou traitement vasoconstricteur ;
 - et/ou embolisation artérielle bronchique ;
 - et/ou chirurgie d'hémostase.





8 TOXICITÉS DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - hyperglycémie ;
 - hypercholestérolémie ;
 - diminution de l'appétit.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - hypertriglycéridémie ;
 - diabète sucré ;
 - hyperlipidémie ;
 - hypophosphatémie ;
 - hypocalcémie ;
 - déshydratation.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- HYPOCALCÉMIE

S'assurer d'un apport calcique ou en vitamine D suffisant.

- HYPERGLYCÉMIE – DIABÈTE

Dépister un diabète avant la mise sous traitement puis au cours du suivi. Informer le patient d'un possible déséquilibre de sa glycémie. Surveiller l'apparition du syndrome polyuro-polydipsique.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- **HYPERGLYCÉMIE – DIABÈTE**

Surveiller la glycémie à jeun tous les 15 jours le premier mois, puis toutes les 4 à 6 semaines avec autosurveillance pour les patients diabétiques par glycémie capillaire et suivi du dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c.

La consommation de sucres et de graisses devra être adaptée selon une décision partagée. La périodicité des examens est à adapter en fonction du profil du patient.

Chez les patients diabétiques, la surveillance glucidique doit être particulièrement rigoureuse. Une autosurveillance quotidienne est préconisée.

- **HYPERLIPIDÉMIE : HYPERCHOLESTÉROLÉMIE ET HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE**

Il est recommandé de surveiller la cholestérolémie et la triglycéridémie régulièrement pendant le traitement par évérolimus tous les mois ou tous les 2 mois, et d'instaurer un traitement approprié si les taux sont très augmentés.

- **DÉSHYDRATATION**

Un ionogramme mensuel devra être réalisé.





CONDUITES À TENIR

- HYPERGLYCÉMIE – DIABÈTE
- HYPERLIPIDÉMIE : HYPERCHOLESTÉROLÉMIE ET HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE





CONDUITES À TENIR

HYPERGLYCÉMIE – DIABÈTE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hyperglycémie	1	> LSN ¹ -160 mg/dL (ou > LSN ¹ -8.8 mmol/L). Taux de glucose supérieur à la ligne de base. Aucune intervention médicale.	Aucune adaptation de la posologie d'évérolimus n'est nécessaire. Autosurveillance glycémique.
	2	> 160-250 mg/dL (ou > 8.8-13.875 mmol/L). Changement dans le traitement quotidien d'un diabétique. Indication d'instauration par antidiabétique oral. Bilan biologique diabète à réaliser.	Aucune adaptation de la posologie d'évérolimus n'est nécessaire. Autosurveillance glycémique. Avis de l'endocrinologue ou du médecin généraliste avant instauration d'un traitement médicamenteux (<i>per os</i> ou insuline).
	3	> 250-500 mg/dL (ou > 13.875-27.75 mmol/L). Instauration de l'insuline. Hospitalisation.	Interruption temporaire de traitement. Reprise à 5 mg/jour quand stabilisation. Avis de l'endocrinologue ou du médecin généraliste avant instauration d'un traitement médicamenteux (<i>per os</i> ou insuline).
	4	Mise en jeu du pronostic vital.	Arrêt du traitement.

.../...

1. Limite supérieure de la normale.





CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 1 (> LSN¹-160 mg/dL ou > LSN²-8.8 mmol/L) : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Auto-surveillance glycémique ;
- >>> Grade 2 (> 160-250 mg/dL ou > 8.8-13.875 mmol/L) : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Auto-surveillance glycémique ;
- >>> Grade 3 (> 250-500 mg/dL ou > 13.875-27.75 mmol/L) : interruption temporaire de traitement et reprise à 5 mg/jour quand stabilisation ;
- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital) : arrêt du traitement.

TRAITEMENT DE L'HYPERGLYCÉMIE – DIABÈTE

À partir d'une toxicité de grade 2 : avis de l'endocrinologue ou du médecin généraliste avant instauration d'un traitement médicamenteux (*per os* ou insuline).



1. Limite supérieure de la normale.





CONDUITES À TENIR

HYPERLIPIDÉMIE : HYPERCHOLESTÉROLÉMIE ET HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hyperlipidémie			Discuter la mise en place d'un traitement spécifique selon les recommandations si augmentation sévère. Ne pas oublier les interactions médicamenteuses associées (notamment avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase). Les bénéfices de la mise en place du traitement devront être réellement supérieurs au risque.

Tout d'abord, envisager d'autres causes d'hyperlipidémie.

En cas d'augmentation sévère, discuter la mise en place d'un traitement spécifique selon les recommandations, en fonction du pronostic et des facteurs de risque du patient.

Ne pas oublier les interactions médicamenteuses associées (notamment avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase). Les bénéfices de la mise en place du traitement devront être réellement supérieurs au risque.





9 TOXICITÉS HÉPATOBLIAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une augmentation de l'Aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'Alanine aminotransférase (ALAT) a été fréquemment observé ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Dépister tous les patients à la recherche d'une infection à VHB et VHC et pratiquer un bilan hépatique à l'instauration du traitement.

L'exposition à l'évérolimus a été augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh). Aussi, l'utilisation d'évérolimus n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque.

Aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance n'est actuellement disponible pour appuyer des recommandations d'adaptation de posologie pour le traitement des effets indésirables chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- Augmentation de l'ALAT et ASAT

Réaliser un bilan biologique (ALAT et ASAT sériques, bilirubine) 15 jours après l'initiation du traitement puis 1 fois par mois.





CONDUITES À TENIR

AUGMENTATION DE L'ALAT ET ASAT

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Perturbation du taux de transaminases	1	< LIN ¹ -3x LIN	-
	2	> 3-5x LSN ²	Toxicité jugée acceptable : - aucune adaptation posologique. Toxicité devient inacceptable : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à la même dose. Récidive grade 2 : - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Avis spécialisé possible.
	3	> 5-20 LSN	Arrêter le traitement et avis spécialisé.
	4	> 20 LSN	Arrêter le traitement et avis spécialisé.

... / ...

1. Limite inférieure de la normale.
2. Limite supérieure de la normale.





CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

>>> Grade 2 (>3-5x LSN¹) :

- si la toxicité est jugée acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
- en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablis-

sement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.

- >>> Grade 3 (>5-20 LSN) : arrêter le traitement et avis spécialisé.
- >>> Grade 4 (>20 LSN) : arrêter le traitement et avis spécialisé.

SI ALAT/ASAT > 5 LSN

- >>> Rechercher l'étiologie.
- >>> En cas de grades 2-3 : avis spécialisé.





10 TOXICITÉS CUTANÉES ET MUQUEUSES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - prurit ;
 - rash.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - alopecie ;
 - altérations des ongles ;
 - sécheresse cutanée ;
 - syndrome mains-pieds ;
 - xérose.

- Les effets indésirables suivants ont été rarement ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) observés :
 - œdème de Quincke.

En clinique, on observe également :

- des exanthèmes maculopapuleux et des éruptions folliculaires papulo-pustuleuses ;
- des paronychies ;
- une atteinte génitale ;
- enfin, un angio-œdème bradykinique est possible en particulier si les patients sont traités de manière concomitante par IEC.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- RASH

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – MESURES PRÉVENTIVES

- Toilette avec pain dermatologique sans savon ou huile lavante.
- Application quotidienne de crèmes émollientes.
- Protection solaire (crème de protection solaire indice 50+ toutes les 2 heures si exposition solaire, vêtements longs, lunettes et chapeau).
- Éviter les topiques irritants.
- Éviter les vêtements serrés, préférer les vêtements en coton ou en fibres naturelles.
- Éviter les topiques occlusifs sur le visage pour réduire le risque de folliculite.

- PRURIT

Hygiène avec savons surgras et émollients.

- SYNDROME MAINS-PIEDS

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – MESURES PRÉVENTIVES

- Éviter les traumatismes et les zones de frottements, porter des gants notamment pour les travaux de jardinage ou encore la vaisselle.
- Porter des chaussures larges et souples, avec des semelles absorbant les chocs.
- Soins de pédicure et manucure avec traitement préventif des zones d'hyperkératose si elles existent avant le traitement : décapage manuel doux, application d'émollients et/ou de topiques kératolytiques à l'urée ou vaseline salicylée.
- Consultation podologique s'il existe des lésions kératosiques plantaires préexistantes ou des troubles de la statique plantaire (intérêt de semelles orthopédiques pour modifier les points d'appui plantaire).

- ALTÉRATION DES ONGLES

Éviter de manipuler les zones péri-unguéales et ne pas couper les ongles trop courts, mais les couper bien droits.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Un appel téléphonique par exemple de l'infirmière de coordination en cancérologie au patient est souhaitable tous les 15 jours le premier mois de traitement, puis tous les mois afin de dépister et de traiter précocement les effets indésirables. En cas de symptomatologie clinique, le patient doit être vu par un dermatologue.





CONDUITES À TENIR

- RASH
- PRURIT
- SYNDROME MAINS-PIEDS
- PARONYCHIES





CONDUITES À TENIR

RASH

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption maculopapuleuse	1	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle.	Traitement : - crèmes émollientes ; - dermocorticoïdes d'activité modérée.
	2	Macules/papules couvrant 10-30 % de la surface corporelle. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Traitement : - crèmes émollientes ; - dermocorticoïdes d'activité forte. Toxicité acceptable sans autre symptôme associé : - aucune adaptation posologique. Toxicité inacceptable : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à la même dose. Récidive de grade 2 : - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption maculopapuleuse	3	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	<p>Avis dermatologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rechercher des signes de gravité : <ul style="list-style-type: none"> • décollement ; • atteinte des muqueuses ; • perturbation du bilan hépatique et rénal ; • éosinophilie ; - en cas de signe de gravité : <ul style="list-style-type: none"> • interrompre le traitement de façon définitive ; - en l'absence de signes de gravité : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : DRESS syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and systemic syndrome), décollement cutané et de syndrome biologique comme une hyperéosinophilie, des lymphocytes hyperbasophiles, augmentation des transaminases, adénopathies... ; <ul style="list-style-type: none"> • interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1. • reprendre le traitement éventuellement au palier inférieur. <p>Si récurrence grade 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - envisager l'arrêt du traitement. <p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - crème émolliente ; - dermocorticoïde d'activité forte ; - réévaluation après 2 semaines de traitement.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption maculo-papuleuse d'hypersensibilité			Rechercher signe de gravité faisant craindre une évolution vers un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS : <ul style="list-style-type: none"> - décollement bulleux ; - atteinte importante des muqueuses ; - signes généraux cliniques (fièvre) et/ou biologiques (hyperéosinophilie, perturbation du bilan hépatique). Si signes de gravité : <ul style="list-style-type: none"> - interrompre le traitement ; - reprise du traitement après avis dermatologique spécialisé.
Atteinte génitale			Éliminer une infection herpétique et mycosique. Soins locaux : <ul style="list-style-type: none"> - crème cicatrisante type cuivre-zinc ; - dermocorticoïdes. Si mauvaise tolérance : <ul style="list-style-type: none"> - diminution de la dose d'évérolimus.

... / ...





CONDUITES À TENIR



Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption papulopustuleuse folliculaire	1	Papules et/ou pustules s'étendant sur moins de 10 % de la surface corporelle.	Traitement local : <ul style="list-style-type: none">- dermocorticoïde d'activité modérée ou ;- crème émolliente (type cuivre ou zinc). Traitement systémique : <ul style="list-style-type: none">- cycline par voie orale jusqu'à disparition des symptômes (si non déjà prescrite en traitement préventif). Poursuite de l'évérolimus à la même posologie. Si symptômes non contrôlés : <ul style="list-style-type: none">- intensifier le traitement (cf grade 2). Toxicité persistante : <ul style="list-style-type: none">- interruption de l'évérolimus ;- reprise ultérieure à dose réduite quand toxicité \leq grade 1.

... / ...





CONDUITES À TENIR



Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption papulopustuleuse folliculaire	2	Papules et/ou pustules s'étendant sur 10 à 30 % de la surface corporelle ou ayant un impact psychosocial ou interférant sur les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Traitement local : - dermocorticoïde d'activité modérée ou forte. Traitement systémique : - cycline par voie orale au moins jusqu'à disparition des symptômes (si non déjà prescrite en traitement préventif). Poursuite de l'évérolimus à la même posologie. Si impact psychosocial majeur et selon l'objectif thérapeutique carcinologique : - arrêt transitoire possible de l'évérolimus. Si symptômes non contrôlés : - intensifier le traitement (cf. grade 3). Toxicité persistante : - interruption de l'évérolimus ; - reprise ultérieure à dose réduite quand toxicité ≤ grade 1.

... / ...





CONDUITES À TENIR



Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Éruption papulopustuleuse folliculaire	3	Papules et/ou pustules s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle.	Avis dermatologique préconisé. Avis cancérologue pour : <ul style="list-style-type: none">- arrêt transitoire d'évérolimus ;- et diminution de posologie éventuelle. Traitement local : <ul style="list-style-type: none">- dermocorticoïde d'activité modérée ou forte ;- antibiotique en crème (érythromycine ou métronidazole). Traitement systémique : <ul style="list-style-type: none">- cycline par voie orale à dose augmentée a minima jusqu'à disparition des symptômes. Toxicité persistante : <ul style="list-style-type: none">- interruption de l'évérolimus ;- reprise ultérieure à dose réduite quand toxicité \leq grade 1.

... / ...





CONDUITES À TENIR

ÉRUPTION MACULOPAPULEUSE

INTERRUPTION OU ADAPTATION DE TRAITEMENT

- >>> Grade 2 (macules/papules couvrant 10-30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
 - si l'éruption ne s'associe à aucun autre symptôme, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
 - en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
- >>> Grade 3 (macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) :
 - avis dermatologique ;
 - rechercher des signes de gravité : décollement, atteinte des muqueuses, perturbation du bilan hépatique et rénal, éosinophilie ;
 - en cas de signe de gravité, interrompre le traitement de façon définitive ;

- en l'absence de signes de gravité [Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and systemic syndrome), décollement cutané et de syndrome biologique hyperéosinophilie, lymphocytes hyperbasophiles, augmentation des transaminases, adénopathies...] : interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Si l'éruption régresse en grade 0 ou 1, reprendre le traitement éventuellement au palier inférieur ;
- si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.

TRAITEMENT DU RASH

- >>> Grade 1 : crèmes émoullientes, dermocorticoïdes d'activité modérée.
- >>> Grade 2 : crèmes émoullientes, dermocorticoïdes d'activité forte.
- >>> Grade 3
 - avis dermatologique, rechercher des signes de gravité (décollement cutané, atteinte muqueuse, signes de DRESS) ;

... / ...





CONDUITES À TENIR

- crèmes émoullientes, dermocorticoïdes d'activité forte ;
- réévaluer après 2 semaines de traitement.

ÉRUPTION MACULO-PAPULEUSE D'HYPERSENSIBILITÉ

Rechercher des signes de gravité faisant craindre une évolution vers un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS :

- décollement bulleux,
- atteinte importante des muqueuses,
- signes généraux cliniques (fièvre) et/ou biologiques (hyperéosinophilie, perturbation du bilan hépatique).

En présence de ces signes de gravité, interrompre immédiatement le traitement et ne le reprendre qu'après avis dermatologique spécialisé.

ATTEINTE GÉNITALE

Une atteinte génitale peut être liée à des infections herpétiques récurrentes. Il faut également éliminer le diagnostic d'infection mycosique.

En l'absence d'infection fongique, des soins locaux avec une crème cicatrisante de type Cuivre-Zinc ou avec des dermocorticoïdes sont réalisés.

En cas de mauvaise tolérance, diminuer ou interrompre le traitement par évérolimus.

ÉRUPTION PAPULOPUSTULEUSE FOLLICULAIRE

>>> Grade 1 (papules et/ou pustules s'étendant sur moins de 10 % de la surface corporelle) :

- utilisation d'un traitement local par dermocorticoïdes d'activité modérée ou d'une crème émoulliente (type cuivre ou zinc) ;
- instauration d'une cycline par voie orale (ou poursuite si déjà prescrite en traitement préventif) et au moins jusqu'à disparition des symptômes ;
- poursuite de l'évérolimus à la même posologie ;
- si les symptômes cutanés ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante, il est préconisé d'intensifier le traitement (cf. grade 2).

... / ...





CONDUITES À TENIR

- >>> Grade 2 (papules et/ou pustules s'étendant sur 10 à 30 % de la surface corporelle ou ayant un impact psychosocial ou interférant sur les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
- utilisation d'un traitement local par dermocorticoïdes d'activité modérée à forte ;
 - instauration d'une cycline par voie orale (si non déjà prescrite en traitement préventif) et au moins jusqu'à disparition des symptômes ; poursuite de l'évérolimus à la même posologie ;
 - arrêt transitoire possible de l'évérolimus si l'impact psychosocial est majeur et selon l'objectif thérapeutique carcinologique ;
 - si les symptômes cutanés ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante, il est préconisé d'intensifier le traitement (cf. grade 3).

- >>> Grade 3 (papules et/ou pustules s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle) ou en cas de grade 2 prolongé :
- à ce stade, un avis dermatologique est préconisé ;
 - un avis du cancérologue ou spécialiste référent est également préconisé afin d'arrêter transitoirement et diminuer éventuellement de la dose de l'évérolimus ;
 - utilisation d'un traitement local par dermocorticoïdes d'activité modérée à forte ou par antibiotique en crème (érythromycine ou métronidazole) ;
 - instauration ou poursuite d'une cycline par voie orale à dose augmentée.
- >>> En cas de persistance de la toxicité, l'évérolimus doit être arrêté et repris ultérieurement à dose réduite lorsque la toxicité est \leq au grade 1.





CONDUITES À TENIR

PRURIT

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Prurit	1	Léger ou localisé.	Maintenir la même dose de traitement. Crèmes émoullientes en cas de peau sèche.
	2	Intense ou étendu. Intermittent. Lésions de grattage (ex : œdème, papules, excoriations, lichénification, croûtes). Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Maintenir la même dose d'évérolimus. Traitement : <ul style="list-style-type: none">- crèmes émoullientes ;- antihistaminique <i>per os</i>.
	3	Intense ou étendu. Constant. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil.	Avis dermatologique nécessaire pour toute toxicité de grade 3. Traitement : <ul style="list-style-type: none">- crèmes émoullientes ;- antihistaminique <i>per os</i>. Discuter une diminution de dose après 2 semaines en cas d'inefficacité.

... / ...





CONDUITES À TENIR

- >>> Grade 1 (léger ou localisé) : maintenir la même dose de traitement, crèmes émoullientes en cas de peau sèche.
- >>> Grade 2 (intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage comme œdème – papules, excoriations – lichénification – croûtes, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) :
 - maintenir la même dose de traitement ;
 - crèmes émoullientes, antihistaminiques *per os*.

- >>> Grade 3 (intense ou étendu, constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil) :
 - avis dermatologique nécessaire pour toute toxicité de grade 3. Crèmes émoullientes, antihistaminique *per os* ;
 - discuter une diminution de dose après 2 semaines en cas d'inefficacité.





CONDUITES À TENIR

SYNDROME MAINS-PIEDS

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Syndrome mains-pieds	1	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur.	Mesures préventives. Maintenir la dose de traitement. Traitement local : <ul style="list-style-type: none">- crèmes émollientes ;- traitements kératolytiques :<ul style="list-style-type: none">• chimiques (urée, vaseline salicylée) ou• mécaniques (ponçage doux puis émollient) ;- dermocorticoïdes possibles ;- semelles orthopédiques absorbant les chocs et diminuant les frottements (consultation chez un podologue).

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Syndrome mains-pieds	2	Modifications cutanées avec douleur. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	<p>Mesures préventives. Suivi hebdomadaire.</p> <p>Traitement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> - crèmes émollientes ; - traitements kératolytiques : <ul style="list-style-type: none"> • chimiques (urée, vaseline salicylée) ou • mécaniques (ponçage doux puis émollient) ; - dermocorticoïdes possibles (activité très forte si lésion très inflammatoire) ; - pansement gras type interface ou hydrocolloïde (en cas de décollement bulleux) ; - antalgiques (pas d'AINS car les patients sont souvent en insuffisance rénale). <p>Toxicité jugée acceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aucune adaptation posologique. <p>Réévaluation après 2 semaines de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si passage en grade ≤ 1 : poursuite des mesures préventives et remonter dose d'évérolimus en cas de diminution éventuelle. <p>En cas de non-amélioration des symptômes après 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - appliquer les mesures de modification de doses du grade 3. <p>Récidive grade 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour. <p>Si plus de 3 récurrences grade 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - envisager de rester au palier de dose inférieur en fonction de la tolérance des patients. <p>En cas d'absence d'amélioration, arrêter le traitement.</p>

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
	3	Modifications cutanées sévères avec douleur. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mêmes mesures symptomatiques. Suivi hebdomadaire. Interrompre temporairement le traitement pendant 1 à 4 semaines après avis dermatologique. Si amélioration des symptômes (grade ≤ 1) : - reprendre au palier inférieur ; - si toxicité grade 3 réapparaît : s'interroger sur l'arrêt du traitement.

Le syndrome mains-pieds est peu fréquemment rencontré sous traitement par évérolimus.

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

>>> Grade 2 (modifications cutanées avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) :

- si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Réévaluer après 2 semaines de traitement : si le grade repasse en 1 ou 0, continuer les mesures préventives et remonter au palier supérieur si la

dose avait été diminuée. Si le syndrome mains-pieds ne repasse pas en grade 1 ou 0 après 4 semaines, appliquer les mesures de modification de doses du grade 3 ;

- en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement d'un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
- à partir du 3^e épisode de grade 2, envisager de rester au palier de dose inférieur en fonction de la tolérance des patients. Si le patient reste en grade 2, arrêter le traitement.

... / ...





CONDUITES À TENIR

>>> Grade 3 (modifications cutanées sévères avec douleur, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) :

- interrompre temporairement pendant 1 à 4 semaines après avis dermatologique. Si la toxicité est revenue à un grade 0 ou 1, reprendre au palier inférieur ;
- si une toxicité de grade 3 réapparaît, s'interroger sur l'arrêt du traitement.

TRAITEMENT DU SYNDROME MAINS-PIEDS

>>> Grade 1 (modifications cutanées minimales sans douleur) :

- poursuivre les mesures préventives ;
- maintenir la dose de traitement ;
- utiliser des crèmes émoullientes et des traitements kératolytiques, si besoin chimiques (urée, vaseline salicylée) ou mécaniques (ponçage doux puis émoullient) ;
- les dermocorticoïdes peuvent également soulager les symptômes.

- Consulter un podologue et utiliser des semelles absorbant les chocs et diminuant les frottements (mousse, silicone...).

>>> Grade 2 :

- suivre le patient toutes les semaines ;
- mêmes mesures préventives et symptomatiques que pour le grade 1 ;
- en cas de lésion très inflammatoire, dermocorticoïdes d'activité très forte sous couvert d'une bonne hygiène ;
- utiliser un pansement gras type interface ou hydrocolloïde en cas de décollement bulleux ;
- antalgiques (pas d'AINS car les patients sont souvent insuffisants rénaux, et les AINS aggravent les infections).

>>> Grade 3 :

- mêmes mesures symptomatiques ;
- suivre le patient toutes les semaines.





CONDUITES À TENIR

PARONYCHIES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Paronychies			<p>Premiers signes d'inflammation des replis péri-unguéraux :</p> <ul style="list-style-type: none">- appliquer des dermocorticoïdes d'activité très forte ou forte ;- prévenir l'infection par une bonne hygiène et un antiseptique. <p>Signes d'infection :</p> <ul style="list-style-type: none">- prélèvement bactériologique et mycologique ;- traiter en fonction des résultats. <p>En cas de bourgeon charnu hypertrophique et douloureux :</p> <ul style="list-style-type: none">- application de nitrate d'argent (crayon de nitrate d'argent) ou d'une solution d'acide trichloro-acétique à 50 % à réaliser par le dermatologue. <p>Si résistance au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">- avis dermatologique spécialisé ;- réaliser une exérèse chirurgicale du bourgeon charnu.

... / ...





CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Dès les premiers signes d'inflammation des replis péri-unguéaux, appliquer des dermocorticoïdes d'activité très forte ou forte en prévenant l'infection par une bonne hygiène et un antiseptique.
- >>> En cas de signes d'infection, faire un prélèvement bactériologique et mycologique et traiter en fonction des résultats.

- >>> En cas de bourgeon charnu hypertrophique et douloureux, application de nitrate d'argent (crayon de nitrate d'argent) ou d'une solution d'acide trichloro-acétique à 50 % à réaliser par le dermatologue. En cas de résistance au traitement, demander un avis dermatologique spécialisé et réaliser une exérèse chirurgicale du bourgeon charnu.





11 TOXICITÉS RÉNALES ET DES VOIES URINAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - protéinurie ;
 - insuffisance rénale (insuffisance rénale aigüe peu fréquente).

La toxicité de l'évérolimus sur le néphron n'est pas d'origine vasculaire.

La néphrectomie est un facteur de risque (insuffisance rénale chronique préexistante).

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Hydratation orale adaptée afin de maintenir la diurèse (volume hydrique à adapter en fonction des comorbidités des patients).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

La fonction rénale doit être évaluée à l'initiation du traitement (calcul de la clairance) et surveillée particulièrement lorsque les patients présentent des facteurs de risque associés qui pourraient altérer davantage leur fonction rénale (antécédents néphrologiques, antécédents d'hypertension artérielle non contrôlée, maladie glomérulaire préexistante, hémorragie aiguë, diarrhées, déshydratation, insuffisance cardiaque, chocs...). En outre, une surveillance accrue doit être réalisée chez les patients néphrectomisés.

Surveillance de l'apparition ou l'aggravation importante d'une protéinurie une fois par mois

Surveillance rapprochée chez les patients à risque (tous les 15 jours notamment en cas d'hypertension artérielle de grade 2), nécessitant un traitement médical, répétée ou persistante (≥ 24 h), d'augmentation symptomatique (> 20 mm Hg (diastolique) ou $> 140/90$ mm Hg si valeurs précédentes dans la normales, nécessitant une monothérapie).

- INSUFFISANCE RÉNALE

La fonction rénale doit être évaluée une fois par mois par le dosage de la créatinine et le calcul de la clairance de la créatinine préférentiellement par la formule de CKD-EPI.

L'urémie doit également être évaluée mensuellement si le taux de créatinine augmente.





CONDUITES À TENIR

● ANOMALIES RÉNALES

INSUFFISANCE RÉNALE

Si une dégradation importante de la fonction rénale est observée :

- demander un avis spécialisé néphrologique ;
- interrompre momentanément l'évérolimus pour juger des capacités de récupération néphrologique et reprendre à doses réduites si besoin.

PROTÉINURIE ET SYNDROME NÉPHROTIQUE

- >>> Évaluer quantitativement la protéinurie sur échantillon avec le calcul du rapport protéinurie/créatininurie, à défaut sur l'urine des 24 heures.
- >>> Devant une protéinurie associée à une hypertension artérielle : avis spécialisé.
- >>> Si la protéinurie est entre 1 et 2 g par 24 heures, avec une tension artérielle normale, l'évérolimus peut être continué à la même dose.
- >>> Chez les patients présentant une protéinurie ≥ 2 g par 24 heures, une réduction de dose ou une interruption temporaire de traitement est recommandée.

- >>> En cas de protéinurie > 3 g par 24 heures, le traitement devra être interrompu. La collection d'urine des 24 heures devra alors être répétée. Un avis néphrologique pour le suivi devra être demandé.
- >>> Après diminution de la protéinurie sous 2 g par 24 heures, après avis néphrologique, le traitement peut être repris à un palier de dose inférieur sous contrôle étroit de la protéinurie.
- >>> Avis spécialisé avec biopsie en cas d'atteinte glomérulaire.
- >>> Le traitement devra être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique (grade 2 ou 3) jusqu'à régression de la protéinurie à moins de 1 g par 24 heures.
- >>> Après l'arrêt de l'évérolimus, la persistance d'une protéinurie > 2 g par 24 heures doit conduire à un suivi néphrologique.





12 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - anémie.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - thrombopénie ;
 - neutropénie ;
 - leucopénie ;
 - lymphopénie.
- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) observés :
 - pancytopénie.
- Les effets indésirables suivants ont été rarement ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) observés :
 - érythroblastopénie.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

POUR TOUTES LES CYTOPÉNIES

La NFS doit être contrôlée régulièrement (à refaire au moins chaque mois et plus fréquemment en fonction de la symptomatologie du patient).





CONDUITES À TENIR

- ANÉMIE
- THROMBOPÉNIE
- NEUTROPÉNIE





CONDUITES À TENIR

ANÉMIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Anémie	1	Hémoglobine < LIN-10.0 g/dL (ou < LIN 6.2 mmol/L).	Rechercher la cause de l'anémie afin de discuter d'un traitement spécifique. Réaliser une NFS en cas de signes cliniques visibles.
	2	Hémoglobine < 8-10 g/dL (ou < 4.9 – 6.2 mmol/L).	Éliminer d'autres causes d'anémie. Toxicité jugée acceptable : - aucune adaptation posologique. Toxicité jugée inacceptable : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à la même dose. Récidive grade 2 : - interrompre temporairement le traitement par évérolimus jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg. Patients symptomatiques ou patients asymptomatiques à haut risque (*) : - transfusion de concentrés de globules rouges (CGR). (*) affection pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronaire, maladie vasculaire cérébrale.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Anémie	3	Hémoglobine < 8 g/dL ou (< 4.9 mmol/L).	Éliminer d'autres causes d'anémie (hémorragies, dysfonctionnement thyroïdien, nutritionnel, rénal...). Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1. Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Récidive grade 3 : - envisager l'arrêt du traitement. Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).
	4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence.	Arrêter le traitement. Éliminer d'autres causes d'anémie (hémorragies, dysfonctionnement thyroïdien, nutritionnel, rénal...). Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

Toute anomalie hématologique, en particulier une anémie, peut être un signe de progression tumorale plus qu'une toxicité du traitement.

Toute anémie doit être analysée de façon rigoureuse d'un point de vue sémiologique et discuter de la recherche d'une hémorragie, hypothyroïdie, d'un

déficit en vitamine B12, folates ou en fer (déficit carenciel ou déficit fonctionnel dans le cadre d'un syndrome inflammatoire).

Si une cause est identifiée, un traitement spécifique doit être discuté.

... / ...





CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

- >>> Grade 2 (Hémoglobine 8-10 g/dL) :
 - si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
 - en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
- >>> Grade 3 (Hémoglobine < 8 g/dL) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
 - si une toxicité de grade 3 réapparaît malgré les mesures thérapeutiques appropriées, envisager l'arrêt du traitement.
- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence) : arrêter le traitement.

TRAITEMENT DE L'ANÉMIE

- >>> Grade 1 : réaliser une NFS en cas de signes cliniques visibles.
- >>> Grade 2 : transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) chez les patients symptomatiques ou les patients asymptomatiques à haut risque (affection pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronaire, maladie vasculaire cérébrale).
- >>> Grade ≥ 3 :
 - transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) ;
 - toujours éliminer d'autres causes d'anémie : hémorragies, dysfonctionnement thyroïdien, nutritionnel ou rénal.
- >>> Discuter de la place des érythropoïétines en cas d'anémie symptomatique avec une Hb < 10 g/dL dans le respect des indications AMM et en tenant compte des risques associés aux EPO en phase active de traitement.





CONDUITES À TENIR

THROMBOPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Thrombopénie	1	Plaquettes $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ (ou 75G/L).	Minimiser les évènements qui pourraient induire des saignements : <ul style="list-style-type: none">- éviter les ASA (dérivés de l'acide 5-aminosalicylique), ibuprofène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;- traiter la constipation.
	2	Plaquettes $< 75\ 000/\text{mm}^3$ - $50\ 000/\text{mm}^3$ (ou < 75 -50 G/L).	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose. Minimiser les évènements qui pourraient induire des saignements. Éviter les ASA, ibuprofène et AINS.

... / ...





CONDUITES À TENIR



Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Thrombopénie	3	Plaquettes < 50 000/mm ³ -25 000/mm ³ (ou 50-25 G/L).	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Minimiser les évènements qui pourraient induire des saignements. Éviter les ASA, ibuprofène et AINS.
	4	Plaquettes < 25 000/mm ³ (25 G/L).	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤1. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Minimiser les évènements qui pourraient induire des saignements. Éviter les ASA, ibuprofène et AINS. En cas de thrombopénie extrême et symptomatique, discuter de la place de la transfusion plaquettaire.

... / ...





CONDUITES À TENIR

- >>> Grade 1 ($\geq 75\text{G/L}$) :
 - minimiser les événements qui pourraient induire des saignements ;
 - éviter les ASA (dérivés de l'acide 5-aminosalicylique), ibuprofène et AINS ;
 - traiter la constipation.
- >>> Grade 2 ($< 75\text{G/L}$ - 50G/L) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
 - minimiser les événements qui pourraient induire des saignements. Éviter les ASA, ibuprofène et AINS.

- >>> Grade 3 ($< 50\text{G/L}$ - 25G/L) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ;
 - réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
- >>> Grade 4 ($< 25\text{G/L}$) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ;
 - réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
 - en cas de thrombopénie extrême et symptomatique, discuter de la place de la transfusion plaquettaire¹.



1. Haute Autorité de santé : recommandation de bonne pratique : transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015.





CONDUITES À TENIR

NEUTROPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade selon la CTCAE 2017	Conduite à tenir
Neutropénie	1-2	Polynucléaires neutrophiles < 1 500-1 000/mm ³ (ou < 1.5-1 G/L).	Donner des conseils en matière de prévention d'infections : - se laver les mains ; - éviter une exposition à une infection. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	3	Polynucléaires neutrophiles < 1 000-500/mm ³ (ou < 1-0.5 G/L).	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2. Réintroduire le traitement à la même dose.
	4	Polynucléaires neutrophiles < 500/mm ³ (ou < 0.5 G/L).	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	3	(< 0.5 G/L et température > 38,3 °C).	NFS quotidienne. Adaptation du traitement par évérolimus : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2 (≥ 1.25 G/L) et absence de fièvre ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Penser à rechercher une infection à germe opportuniste. Antibiotiques à large spectre.
	4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant un traitement en urgence.	NFS quotidienne. Arrêter le traitement.

... / ...





CONDUITES À TENIR

Réaliser une NFS toutes les semaines jusqu'à rétablissement de la formule sanguine.

- >>> Grade 1-2 (> 1 G/L) : donner des conseils en matière de prévention d'infections (se laver les mains, éviter une exposition à une infection...). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- >>> Grade 3 ($< 1-0.5$ G/L) : interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2 . Réintroduire le traitement à la même dose.
- >>> Grade 4 (< 0.5 G/L) : interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.

NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Réaliser une NFS quotidienne.

- >>> Grade 3 (< 0.5 G/L et température $> 38,3$ °C) :
 - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2 (≥ 1.25 G/L) et absence de fièvre. Réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
 - penser à rechercher une infection à germe opportuniste ;
 - antibiotiques à large spectre.
- >>> Grade 4 (mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un traitement en urgence) : arrêter le traitement.





13 TOXICITÉS GÉNÉRALES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - fatigue ;
 - asthénie ;
 - œdème périphérique ;
 - perte de poids.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observés :
 - pyrexie.
- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) observés :
 - douleur thoracique non cardiaque ;
 - altération de la cicatrisation.

La fatigue peut être induite par les insomnies causées par l'évérolimus.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- ALTÉRATION DE LA CICATRISATION DES PLAIES

Une altération de la cicatrisation des plaies est un effet de la classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. La prudence est requise avec l'utilisation de l'évérolimus dans la phase périopératoire.

- FATIGUE

Proposer des conseils d'hygiène de vie adaptés à chaque patient :

- pauses régulières dès que nécessaire, se fixer des priorités, planifier ses activités au moment des pics d'énergie ;
- faire des activités relaxantes telles qu'écouter de la musique ou lire ;
- ne pas conduire en cas de fatigue ;
- faire des marches courtes, faire des exercices doux ;
- éviter de dormir la journée pour mieux dormir la nuit ;
- avoir recours à des techniques de gestion du stress.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- FATIGUE, ASTHÉNIE

Rechercher et le cas échéant traiter une hypothyroïdie, une anémie et une hypotension artérielle.

Exercer une activité physique adaptée.

Utiliser une échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la fatigue (échelle ECOG).





CONDUITES À TENIR

- FATIGUE
- PERTE DE POIDS





CONDUITES À TENIR

FATIGUE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Fatigue	1	Fatigue cédant avec le repos.	-
	2	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Proposer modification des habitudes quotidiennes. Toxicité jugée acceptable : - aucune adaptation posologique. Toxicité devient inacceptable : - interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à la même dose. Récidive grade 2 : - interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 ; - réintroduire le traitement à 5 mg par jour.
	3	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Proposer modification des habitudes quotidiennes. Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour. Récidive grade 3 : - envisager l'arrêt du traitement. En cas de persistance de l'asthénie après arrêt du traitement, rechercher une progression tumorale.

... / ...





CONDUITES À TENIR

INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

>>> Grade 2 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) :

- si la toxicité est jugée acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à la même dose ;
- en cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Réintroduire le traitement à 5 mg par jour.

>>> Grade 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) :

- interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de réintroduire le traitement à 5 mg par jour ;
- si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement ;

- en cas de persistance de l'asthénie après arrêt du traitement, rechercher une progression tumorale.

DEVANT UN PATIENT

PRÉSENTANT DES SIGNES DE FATIGUE

- >>> Déterminer si la fatigue est liée à la maladie ou à l'évérolimus et éliminer une progression rapide de la maladie.
- >>> La fonction thyroïdienne doit également être évaluée de manière plus régulière chez les patients avec une asthénie sévère.
- >>> Traiter les causes sous-jacentes.
- >>> Proposer des modifications des habitudes quotidiennes adaptées à chaque patient :
 - pauses régulières dès que nécessaire, se fixer des priorités, planifier ses activités au moment des pics d'énergie ;
 - faire des activités relaxantes telles qu'écouter de la musique ou lire ;
 - ne pas conduire en cas de fatigue ;

... / ...





CONDUITES À TENIR

- faire des marches courtes, faire des exercices doux ;
 - éviter de dormir la journée pour mieux dormir la nuit ;
 - avoir recours à des supports nutritionnels oraux et des techniques de gestion du stress.
- Mettre en œuvre un projet thérapeutique notamment en prescrivant des thérapeutiques adaptées si nécessaire, en consolidant la relation d'aide et en proposant un suivi afin de réévaluer la situation¹.
- En général, aucune réduction de dose n'est nécessaire. Mais, si la qualité de vie est sévèrement

compromise du fait de la fatigue malgré les conseils d'hygiène de vie, la dose d'évérolimus peut être diminuée d'un palier de dose, voire interrompue transitoirement.

La fatigue est donc traitée de façon individuelle, dans une relation de confiance et de collaboration entre les professionnels, le patient et son entourage. Le guide « fatigue et cancer » qui s'adresse aux patients a pour but de les aider ainsi que leurs proches à comprendre les causes possibles de la fatigue et à faciliter son traitement, afin d'améliorer la qualité de vie².



1. Référentiel métier et compétences des médecins généralistes, document élaboré sous l'égide du Collège national des généralistes enseignants – mars 2009.
2. Fatigue et cancer – Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale contre le cancer, Institut national du cancer ; 2005.





CONDUITES À TENIR

PERTE DE POIDS

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Perte de poids			Éliminer les symptômes qui interfèrent avec les ingestions et d'éventuelles anomalies endocriniennes. Si besoin conseil diététicien. Conseils hygiéno-diététiques adaptés.

DÉTAILS DES CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – CONDUITE À TENIR

- >>> Repas plus petits mais plus fréquents.
- >>> Favoriser des aliments hypercaloriques et hyperprotéinés, compléter éventuellement avec compléments nutritionnels oraux.
- >>> Surveiller les risques de dénutrition.
- >>> Proposer des techniques de relaxation.





14 TOXICITÉS DU SYSTÈME NERVEUX

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ($\geq 1/10$) observés :
 - céphalées.

CONDUITE À TENIR

- CÉPHALÉES

Traitement symptomatique des céphalées en fonction de la sévérité.

Rechercher une hypertension mal contrôlée. Éliminer l'apparition de métastases cérébrales.





15 TOXICITÉS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $\geq /10$) observés :
 - arthralgies.

CONDUITE À TENIR

- ARTHRALGIES

Traitement antalgique selon la sévérité de l'arthralgie.

En cas de douleur sévère :

- éliminer des métastases osseuses par imagerie (scanner ou IRM) de la zone concernée ;
- demander une scintigraphie osseuse ;
- et interrompre le traitement par évérolimus pour permettre un test diagnostique et une amélioration.
Une reprise est possible à dose réduite avec un risque de récurrence.





16 TOXICITÉS SUR LES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DU SEIN

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ($\geq 1/100$ à $\geq /10$) observés :
 - menstruations irrégulières.

CONDUITE À TENIR

Les irrégularités du cycle menstruel doivent être traitées après avis spécialisé de préférence avec un traitement induisant une mise au repos de la fonction ovarienne.





INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Une analyse de l'ensemble des médicaments pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'évérolimus puis en cas de nouvelles co-prescriptions. Toutes les décisions d'initiation du traitement anticancéreux devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement. Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement médicamenteux.

L'ensemble des interactions médicamenteuses n'a pas pu être envisagé dans le cadre de ce travail. Une

information plus exhaustive est disponible dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP¹) des médicaments (évérolimus et médicaments co-prescrits). L'ANSM met également à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc (groupe de travail sur les interactions médicamenteuses de l'ANSM) et regroupées dans un Thésaurus des interactions médicamenteuses².

Ce Thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.

Il doit être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)



Dans ce travail, les principales interactions médicamenteuses du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et les principales informations du RCP d'évérolimus sont traitées.

Ce thésaurus comporte 4 niveaux de contrainte :

Contre-indication : la contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.

Association déconseillée : l'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.

Précaution d'emploi : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.).

À prendre en compte : le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

1 PRINCIPALES INFORMATIONS DU RCP D'AMM DE L'ÉVÉROLIMUS

2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM





1 PRINCIPALES INFORMATIONS DU RCP D'AMM DE L'ÉVÉROLIMUS

L'évérolimus est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (P-gP). De plus, les inhibiteurs/inducteurs du CYP 3A4 et de la PgP peuvent augmenter/diminuer les concentrations sanguines d'évérolimus. L'absorption et l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP 3A4 et/ou la PgP. *In vitro* l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP 3A4 et un inhibiteur mixte du CYP 2D6. L'administration concomitante avec des inhibiteurs (par exemple : kétoconazole, erythromycine, jus de pamplemousse...) et des inducteurs du CYP3A4 ou de la P-gp (par exemple : millepertuis, rifampicine, carbamazépine...) doit être conforme au RCP de l'évérolimus et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la PgP peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'évérolimus en diminuant le métabolisme ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales. Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A4 et de la PgP peuvent diminuer les concentrations sanguines de l'évérolimus en

augmentant le métabolisme de l'évérolimus ou l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales.

Par ailleurs, les patients traités de manière concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être plus à risque de développer un œdème de Quincke.

Enfin, l'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par évérolimus (vaccin antigrippal intranasal, vaccins anti-rougeoleux, contre les oreillons, anti-rubéolique, vaccin antipoliomyélique oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vaccins antiamarile, contre la varicelle et vaccin typhoïde Ty21a).





Le tableau ci-après issu du RCP résume les effets des autres substances actives sur l'évérolimus.

Substances actives par interaction	Interaction – Modifications de AUC/Cmax de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Inhibiteurs puissants DE CYP3A4/PgP		
Kétoconazole	AUC ↑ 15,3 fois (intervalle 11,2-22,5) Cmax ↑ 4,1 fois (intervalle 2,6-7,0)	L'administration concomitante d'Afinitor® avec des inhibiteurs puissants n'est pas recommandée
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Non étudiée, une augmentation importante des concentrations de l'évérolimus est attendue.	
Télithromycine, clarithromycine		
Néfazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibiteurs modérés DE CYP3A4/PgP		
Érythromycine	AUC ↑ 4,4 fois (intervalle 2,0-12,6) Cmax ↑ 2,0 fois (intervalle 0,9-3,5)	Utilisation avec précaution quand l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou de la PgP ne peut être évitée. Si l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP est requise, une réduction de dose à 5 mg par jour ou 2,5 mg par jour peut être envisagée. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'ajustement de dose. En raison de la variabilité entre les sujets, les ajustements de dose recommandés ne peuvent être optimaux pour tous les individus, une surveillance étroite des effets indésirables est donc recommandée. Si l'inhibiteur modéré est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 2 à 3 jours (temps moyen d'élimination des inhibiteurs modérés les plus utilisés) avant de reprendre la dose d'Afinitor® utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Imatinib	ASC ↑ 3,7-fois Cmax ↑ 2,2-fois	
Vérapamil	AUC ↑ 3,5 fois (intervalle 2,2-6,3) Cmax ↑ 2,3 fois (intervalle 1,3-3,8)	
Ciclosporine orale	AUC ↑ 2,7-fois (intervalle 1,5-4,7) Cmax ↑ 1,8 fois (intervalle 1,3-2,6)	
Fluconazole	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Diltiazem		
Dronédarone	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	
Amprenavir, fosamprenavir	Non étudiée. Exposition accrue attendue.	

... / ...





Substances actives par interaction	Interaction – Modifications de AUC/Cmax de l'évérolimus Moyenne géométrique du rapport (intervalle des valeurs observées)	Recommandations pour l'administration concomitante
Jus de pampleousse ou autres aliments ayant un effet sur les CYP 3A4/PgP	Non étudiée. Exposition accrue attendue. (variation élevée des effets)	L'association doit être évitée.
Inducteurs puissants et modérés DE CYP3A4/PgP		
Rifampicine	AUC ↓ 63 % (intervalle 0-80 %) Cmax ↓ 58 % (intervalle 10-70 %)	Éviter l'utilisation concomitante avec les inducteurs puissants du CYP3A4. Si une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 est requise, une augmentation de la dose d'Afinitor® de 10 mg par jour jusqu'à 20 mg par jour en utilisant une augmentation par palier de 5 mg ou moins est appliquée le 4 ^e jour et 8 ^e jour après l'initiation du traitement par l'inducteur. Cette dose d'Afinitor® est établie pour ajuster l'AUC à l'intervalle de valeurs observées sans inducteur. Toutefois il n'existe aucune donnée clinique disponible avec cet ajustement de dose. Lorsque le traitement par l'inducteur puissant est arrêté, envisager une période d'élimination d'au moins 3 à 5 jours (temps raisonnable pour une levée significative de l'induction enzymatique), avant de reprendre la dose d'Afinitor® utilisée avant l'instauration de l'administration concomitante.
Dexaméthasone	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Efavirenz, nevirapine	Non étudiée. Diminution de l'exposition attendue.	
Millepertuis (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non étudiée. Diminution importante de l'exposition attendue.	



2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSARUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM

- Ciclosporine

Précaution d'emploi

Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association.

- Vérapamil

Précaution d'emploi

Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

À prendre en compte

Majoration du risque d'angio-œdème.

L'évérolimus est un **substrat à risque du CYP3A4**.

À ce titre, il interagit notamment avec :

- Crizotinib

Association déconseillée

Risque de majoration de la toxicité de ces molécules par diminution de leur métabolisme et/ou augmentation de leur biodisponibilité par le crizotinib.

- Idélalisib

Association déconseillée

Augmentation des concentrations plasmatiques du substrat par diminution de son métabolisme hépatique par l'idélalisib.

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Association à prendre en compte

Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.





ABRÉVIATIONS

- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ARA 2** : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
- **ASA** : Acide 5-amino salicylique
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **BU** : Bandelette urinaire
- **CGR** : concentrés de globules rouges
- **CRP** : Protéine C réactive
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
- **CYP** : Cytochrome
- **DIU** : Dispositif intra-utérin
- **DRESS** : Drug rash with eosinophilia and systemic syndrome
- **ECBU** : Examen cyto bactériologique des urines
- **ECG** : Électrocardiogramme
- **FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- **Hb** : Hémoglobine
- **HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire
- **HMG COA réductase** : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **LIN** : Limite inférieure de la normale
- **LSN** : Limite supérieure de la normale
- **mTOR** : Mammalian Target of Rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **PA** : Pression artérielle
- **P-gP** : Glycoprotéine P
- **PPJ** : Pneumocystis jiroveci
- **PPC** : Pneumocystis carinii
- **RCP** : résumé des caractéristiques du produit
- **VHB** : Virus de l'hépatite B
- **VHC** : Virus de l'hépatite C
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit AFINITOR® (évérolimus), <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EU Safety Risk Management Plan, évérolimus (AFINITOR®), laboratoire Novartis, version 11.0/10.0, document remis à disposition par l'ANSM

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Classification CTCAE du NIH : https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

PUBLICATIONS DANS LITTÉRATURE MÉDICALE

- Creel PA. Management of mTOR Inhibitor side effects. Clin J Oncol Nurs. 2009 ; 13:19-23.
- Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. Oncologist. 2011;16 (2) :32-44.
- Porta C, Osanto S, Ravaud A, Climent MA, Vaishampayan U, White DA, Creel P, Dickow B, Fischer P, Gornell SS, Meloni F, Motzer RJ. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2011 ; 47(9):1287-98.





- Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, Hörsch D, Lüftner D, Janni W, Geberth M, Weber MM. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie*. 2013;36(5):295-302.
- Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, Izzedine H, Escudier B. Targeted therapies for renal cell carcinoma : review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2012 ;104(2):93-113.
- Alasker A, Meskawi M, Sun M, Ismail S, Hanna N, Hansen J, Tian Z, Bianchi M, Perrotte P, Karakiewicz PI. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(4):388-401.
- Escudier B, Joly F, Soria JC. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : méthodologie des recommandations pour la pratique clinique. *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 3-6.
- Robert C, Gimel P. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques. *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 35-46.
- Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 117-126.
- Davin JL, Ducrotté P, Houédé N. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs. *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 69-78.
- Ederhy S, Duclos B, Mahammedi H, Doublet JD. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires cardiovasculaires. *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 19-34.
- Caron P, Gravis G, Oudard S, Pignot G. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 47-59.
- Massard C, Patard JJ, Hermine O, Ravaud A. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires iatrogéniques. *Bulletin du Cancer*. 2011 ; 98 (3) : 79-94.





- Izzedine H, Négrier S, Neuzillet Y, Zini L. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires néphrologiques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98 (3) : 7-18.
- Girard P, Bergeron A, Soulié M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires pneumologiques. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98 (3) : 95-115.
- Chevreau C, Méjean A, Pocard M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : complications de la chirurgie. Bulletin du Cancer. 2011 ; 98 (3) : 61-67.
- Bohlius J and al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer : a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2009 May 2;373(9674):1532-42.

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Référentiel métier et compétences des médecins généralistes, document élaboré sous l'égide du Collège National des Généralistes Enseignants – mars 2009.
- Fatigue et cancer – Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale contre le cancer, Institut National du cancer ; 2005.
- Haute Autorité de Santé : Recommandation de bonne pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015.





GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET



COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BERMUDEZ Élisabeth**, chef de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament – participation depuis janvier 2017.
- **NEGELLEN Sophie**, responsable du département médicament, Direction des recommandations et du médicament.
- **DAHAN Muriel**, directrice, Direction des recommandations et du médicament – participation depuis octobre 2016.

GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentants d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Conformément à son dispositif de prévention et gestion des conflits d'intérêts¹, l'Institut s'assure, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposent de l'indépendance

nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts. L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts et analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations publiques d'intérêts des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE².

1. <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

2. Avant le 1^{er} mars : DPI disponibles sur le site de l'INCa <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI> et à partir du 1^{er} mars sur le site DPI-SANTE <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>





- **ALLIOT Carol**, oncologue médical, CH Alpes Lemans, Contamine sur Arve – participation jusqu'en octobre 2016
- **BIOUR Michel**, pharmacovigilant, CRPV Saint-Antoine, Paris
- **BONDON Emmanuelle**, pharmacovigilante, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU, Toulouse, – participation jusqu'en octobre 2016
- **CLAIRAZ Béatrice**, pharmacien d'officine, Chatenay-Malabry – participation jusqu'en octobre 2016
- **DUBOIS Éliane**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FRECHE Bernard**, médecin généraliste, Royan
- **GOSSELIN-PAOLI Bérengère**, pharmacien PUI, CH, Mont de Marsan
- **GRUDE Françoise**, pharmacien, OMEDIT Pays de la Loire/Bretagne
- **JEUDY Géraldine**, onco-dermatologue, CHU, Dijon
- **LAINÉ Pascale**, pharmacovigilante CRPV, CHU, Angers – participation jusqu'en octobre 2016
- **LEMOINE Laëtitia**, coordonnateur, Réseau Régional de Cancérologie Oncopaca, Loos – participation jusqu'en octobre 2016
- **NEGRIER Sylvie**, oncologue médical, centre Léon Bérard, Lyon (+ contribution écrite en 2019)
- **PACAUT-VASSAL Cécile**, oncologue médical, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez (+ contribution écrite en 2019)
- **ROUGE-BUGAT Marie-Ève**, médecin généraliste, Cabinet médical de la Providence, Toulouse
- **SAHALI Djilali**, néphrologue, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil – contribution écrite en juillet 2018
- **SALDANA Carolina**, oncologue médical, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil (+ contribution écrite en 2019)
- **SERRATE Camille**, oncologue médical, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, Paris (+ contribution écrite en 2019)
- **THUNY Franck**, cardiologue, AP-HM, Marseille (réunion du groupe de travail 1 : participation – réunion groupe de travail 2 : contribution écrite)





REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **FRAGNE Anne**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation depuis avril 2018
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **PATRAS DE CAMPAIGNO Émilie**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018
- **WILMOUTH Quentin**, évaluateur de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BIGOT Aïda**, interne en pharmacie – participation de mai 2016 à octobre 2016
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction recommandations, médicament et qualité de l'expertise – participation jusqu'en juin 2016
- **DAVOINE Claire**, interne en pharmacie – participation de novembre 2017 à avril 2018
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Direction des recommandations et du médicament
- **ROY Petronille**, interne en pharmacie – participation de mai 2018 à septembre 2018
- **SCEMAMA Olivier**, responsable du département recommandations et bon usage du médicament – participation jusqu'en janvier 2016

RELECTEURS EXTERNES

- **AITICHOU Myriam**, pharmacien PUI, Centre Léon Bérard, Lyon
- **ANGELLIER Élisabeth**, oncologue médical, Institut Curie, Saint-Cloud
- **BARBU Céline**, infirmière, Gustave Roussy, Villejuif
- **BARDIN Christophe**, pharmacien PUI, Hôpital Cochin, Paris





- **BREILH Dominique**, pharmacien PUI, CHU, Bordeaux
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, AP-HM Hôpital Nord, Marseille
- **CHARRA Clément**, médecin généraliste, cabinet privé, Lacroix Serrigny
- **CHEVRIER Régine**, pharmacien PUI, centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **DEBARD Monique**, infirmière, CH, Pau
- **DEBOURDEAU Philippe**, oncologue médical, Institut Sainte Catherine, Avignon
- **DO CAO Christine**, endocrinologue, CHRU Hôpital Claude Huriez, Lille
- **FAGNONI Philippe**, pharmacien PUI, CHU Dijon-OMEDIT Bourgogne-Franche-Comté, Dijon
- **FAROUX Roger**, hépato-gastroentérologue, centre hospitalier départemental, La Roche sur Yon
- **FLECHON Aude**, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
- **GIMEL Pierre**, urologue, cabinet privé, Cabestany
- **GODARD Jean**, médecin généraliste, cabinet privé, Val de Saane
- **GOUERANT Sophie**, oncologue médical, CHU Charles Nicolle, Rouen
- **GRAVIS Gwenaëlle**, oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **GROSS-GOUPIL Marine**, oncologue médical, CHU Hôpital Saint-André, Bordeaux
- **GUILLOT Aline**, oncologue médical, Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Priest-en-Jarez
- **HONORE Stéphane**, pharmacien, AP-HM Hôpital de La Timone, Marseille
- **ILLOUZ Frédéric**, endocrinologue, CHU, Angers
- **JORET-DESCOUT-SOUCHON Perrine-Sandrine**, pharmacien PUI, CH, Villemoutiers
- **LAURENT Robert**, médecin généraliste, cabinet privé, Alixan
- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, cabinet privé, Saint Georges d'Orques
- **LORTAL-CANGUILHEM Barbara**, pharmacien PUI, Institut Bergonié, Bordeaux
- **MADELAINE Isabelle**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris
- **MATEUS Christine**, dermatologue, Gustave Roussy, Villejuif
- **MERAD BOUDIA Zoher**, oncologue médical, CH, Vienne
- **MONSUEZ Jean-Jacques**, cardiologue, AP-HP Hôpital Robert Muret, Sevran
- **MONTAUDIE Henri**, dermatologue, CHU, Nice





- **PARENT Damien**, pharmacien PUI, Institut de cancérologie Jean-Godinot, Reims
- **PLOUSSARD Guillaume**, urologue, Oncopole, Toulouse
- **REBILLARD Xavier**, urologue, Clinique Beau Soleil, Montpellier
- **RICARD Damien**, neurologue, HIA Percy, Clamart
- **ROUGE-BUGAT Vladimir**, médecin généraliste, cabinet privé, Toulouse
- **SASSOLAS Bruno**, dermatologue, CHRU, Brest
- **THIERY-VUILLEMIN Antoine**, oncologue médical, CHU, Besançon
- **TOURANI Jean-Marc**, oncologue médical, CHU, Poitiers





PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un traitement par évérolimus.

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (Résumés des Caractéristiques du Produit et Plan de Gestion de Risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail et des commentaires des relecteurs externes.

Des représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.





Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés à évérolimus.

Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en soins spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA². Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en>

