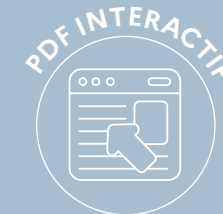


JANVIER 2026



RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

# PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX INJECTABLES CIBLANT HER2

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab/pertuzumab,  
trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécán

AVIS D'EXPERTS

## L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers.

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 28/01/2026.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2026-14 en date du 9/03/2026, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

Ce document doit être cité comme suit : © Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux injectables ciblant HER2 : trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécán / Avis d'experts, Institut national du cancer, avril 2026.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur [cancer.fr](https://cancer.fr).

### INFORMATION

Le présent avis d'experts constitue un support d'information qui n'a pas vocation à se substituer aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments. Le RCP répertorie l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et en post-commercialisation ainsi que les règles de bon usage. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné et notamment obtenir une information exhaustive sur sa tolérance. Il est à noter que les RCP font l'objet de révisions individuelles par molécule, ce qui peut expliquer une hétérogénéité entre les différents médicaments. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments<sup>1</sup> ou sur le site de l'European Medicines Agency (EMA)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère chargé de la santé : [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)

<sup>2</sup> [ema.europa.eu/en/medicines](https://ema.europa.eu/en/medicines)

## SOMMAIRE

<b>PRÉAMBULE</b>	<b>04</b>
------------------	-----------

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	<b>10</b>
------------------------------	-----------

Bilan à effectuer avant l'initiation du traitement par anticancéreux injectables ciblant HER2

Interactions à prendre en compte avant l'initiation et au cours du traitement par anticancéreux injectables ciblant HER2

Fertilité, grossesse et allaitement

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>60</b>
-------------------------------	-----------

<b>ANNEXES</b>	<b>61</b>
----------------	-----------

<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>70</b>
----------------------	-----------

<b>GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET</b>	<b>73</b>
--	-----------

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

<b>1</b>	<b>CARDIOTOXICITÉ : ALTÉRATION DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>	<b>14</b>
----------	---	-----------

<b>2</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES HEMATOLOGIQUES</b>	<b>19</b>
----------	---	-----------

<b>3</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES PULMONAIRES</b>	<b>24</b>
----------	--	-----------

<b>4</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX</b>	<b>30</b>
----------	---	-----------

<b>5</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉO-MUQUEUX</b>	<b>37</b>
----------	--	-----------

<b>6</b>	<b>RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION</b>	<b>46</b>
----------	---	-----------

<b>7</b>	<b>HÉPATOTOXICITÉ</b>	<b>50</b>
----------	-----------------------	-----------

<b>8</b>	<b>NEUROPATHIES PÉRIPHERIQUES</b>	<b>53</b>
----------	-----------------------------------	-----------

<b>9</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES OPHTALMOLOGIQUES</b>	<b>54</b>
----------	---	-----------

<b>10</b>	<b>AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>56</b>
-----------	-----------------------------------	-----------



## PRÉAMBULE

### INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

### 1 CARDIOTOXICITÉ

### 2 HÉMATOLOGIQUES

### 3 PULMONAIRES

### 4 GASTRO-INTESTINAUX

### 5 CUTANÉO-MUQUEUX

### 6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

### 7 HÉPATOTOXICITÉ

### 8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

### 9 OPHTALMOLOGIQUES

### 10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

### LISTE DES ABRÉVIATIONS

### ANNEXES

### BIBLIOGRAPHIE

### GROUPE DE TRAVAIL

## PRÉAMBULE

Le présent avis d'experts aborde les effets indésirables (EI) les plus communément associés à la prise de thérapies ciblées injectables dirigées contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*)<sup>1</sup>. Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues médicaux, spécialistes d'organe, radiothérapeutes, chirurgiens, médecins généralistes, pharmaciens, internes en médecine, internes en pharmacie, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par thérapies ciblées.

Les médicaments concernés par ces conduites à tenir cliniques sont les suivants :

- **les anticorps monoclonaux anti-HER2** : HERCEPTIN® et biosimilaires (trastuzumab), PERJETA® (pertuzumab) et PHESGO® (trastuzumab + pertuzumab) ;
- **les anticorps drogue-conjugués anti-HER2** : KADCYLA® (trastuzumab emtansine) et ENHERTU® (trastuzumab déruxtécane).

**Remarque : l'anticorps bispécifique zanidatamab (ZIIHERA®) ciblant HER2 n'est pas inclus dans cet avis d'experts, car au moment de l'initiation du projet, il disposait uniquement d'une autorisation d'accès précoce<sup>2</sup>. Depuis juin 2025, il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle dans le cancer des voies biliaires et n'est pas encore évalué par la Haute Autorité de santé (HAS) au moment de la validation de la présente expertise<sup>3</sup>. Il sera traité lors de la mise à jour de ce document.**

1 En situation métastatique, près de la moitié des cancers du sein ont une faible surexpression de la protéine HER2 et près de 20 % des cancers du sein ont une surexpression de HER2. Concernant les cancers digestifs, entre 12 à 23 % des adénocarcinomes gastriques et entre 4 et 45 % des tumeurs de la jonction œsogastrique (JOG) surexpriment HER2. Avis de la HAS sur le trastuzumab déruxtécane adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023 (cancer du sein HER2 positif) et le 24 mai 2023 (cancer du sein HER2-faible et adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2 positif).

2 Décision n° 2024.0322/DC/SEM du 20 novembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZIIHERA (zanidatamab). Disponible sur [has-sante.fr](https://www.has-sante.fr).

3 Informations complémentaires à consulter sur le site de l'European Medicines Agency. Disponible sur [ema.europa.eu](https://ema.europa.eu).

Les enjeux sont notamment :

- d'harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et de gestion des effets indésirables de ces traitements, et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées) ;
- de mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les différents professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin.

## MÉTHODOLOGIE

Pour élaborer ce document, l'Institut national du cancer a réuni un groupe de travail pluridisciplinaire qui a travaillé sur la base d'une synthèse des données bibliographiques disponibles constituée :

- des documents réglementaires des médicaments concernés (résumé des caractéristiques du produit [RCP] ; plan de gestion des risques [PGR], mesures additionnelles de réduction du risque [MARR]) ;
- des extraits de recommandations de grands émetteurs internationaux (*National Comprehensive Cancer Network [NCCN]*, *European Society for Medical Oncology [ESMO]*, *American Society of Clinical Oncology [ASCO]*, *European Society of Cardiology [ESC]*) et nationaux (Association francophone des soins oncologiques de support [AFSOS]) portant sur certains effets indésirables isolés des médicaments concernés ;
- de conduites à tenir issues de précédents travaux de l'Institut portant sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux ;



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

- d'articles scientifiques recherchés de façon ponctuelle pour certains effets indésirables.

Le choix a été fait de retenir, dans cet avis d'experts, les EI les plus communément observés lors de l'utilisation de ces thérapies ciblées, ou plus rares mais graves, et pour lesquels des modalités de prévention et de gestion peuvent être proposées ou, à défaut, pour lesquels un impact important sur la vie quotidienne des patients peut être observé.

La liste finale des EI traités dans cet avis d'experts a été discutée et validée avec le groupe de travail, sur la base d'une première proposition rédigée par le département Médicament de l'Institut, à partir des RCP des médicaments concernés et du corpus bibliographique.

**TABLEAU 1. MÉDICAMENTS CONCERNÉS PAR L'AVIS D'EXPERTS ET INDICATIONS AYANT UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN FRANCE, FIGURANT DANS LES RCP EN VIGUEUR AU 30/12/2025**

DCI	SPÉCIALITÉS	INDICATIONS AYANT UNE AMM EN FRANCE
Trastuzumab	HERCEPTIN® et biosimilaires : HERZUMA®, KANJINTI®, OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®	<b>CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE</b> (perfusion intraveineuse ou voie sous-cutanée)  Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : <ul style="list-style-type: none"> <li>en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;</li> <li>en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;</li> <li>en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab ;</li> <li>en association avec la capécitabine et le tucatinib pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2 ;</li> <li>en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas (indication obsolète non remboursée en France).</li> </ul>

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

DCI	SPÉCIALITÉS	INDICATIONS AYANT UNE AMM EN FRANCE
Trastuzumab	HERCEPTIN® et biosimilaires : HERZUMA®, KANJINTI®, OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®.	<p><b>CANCER DU SEIN PRÉCOCE</b> (perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée)</p> <p>Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)</li> <li>• après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ;</li> <li>• en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine ;</li> <li>• en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.</li> </ul> <p>Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.</p>
		<p><b>CANCER GASTRIQUE MÉTASTATIQUE</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.</p> <p>Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par un résultat IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées.</p> <p>Trastuzumab en association au pembrolizumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.</p>

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

DCI	SPÉCIALITÉS	INDICATIONS AYANT UNE AMM EN FRANCE
Pertuzumab	PERJETA®	<p><b>CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p>
		<p><b>CANCER DU SEIN PRÉCOCE</b> AMM valide mais indication non remboursée en France (perfusion intraveineuse)</p> <p><i>Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence ;</li> <li>• le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence.</li> </ul>
Trastuzumab + Pertuzumab	PHESGO®	<p><b>CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE</b> (injection sous-cutanée)</p> <p>Phesgo est indiqué en association au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p>
		<p><b>CANCER DU SEIN PRÉCOCE</b> AMM valide mais indication non remboursée en France (injection sous-cutanée)</p> <p><i>Phesgo est indiqué en association à une chimiothérapie dans :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence ;</li> <li>• le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence.</li> </ul>

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

DCI	SPÉCIALITÉS	INDICATIONS AYANT UNE AMM EN FRANCE
Trastuzumab emtansine (TDM-1)	KADCYLA®	<p><b>CANCER DU SEIN PRÉCOCE</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.</p>
		<p><b>CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou</li> <li>• avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.</li> </ul>
Trastuzumab dérxutécan (T-DXd)	ENHERTU®	<p><b>CANCER DU SEIN HER2-POSITIF</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.</p>
		<p><b>CANCER DU SEIN HER2-FAIBLE</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.</p>

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

DCI	SPÉCIALITÉS	INDICATIONS AYANT UNE AMM EN FRANCE
Trastuzumab dérxutécan (T-DXd)	ENHERTU®	<p><b>CANCER DU SEIN HER2-FAIBLE ET ULTRAFABLE</b> AMM valide mais indication non remboursée en France (perfusion intraveineuse)</p> <p><i>Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein non résecable ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs (RH+), HER2-faible ou HER2-ultrafaible ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique et qui ne sont pas éligibles à une hormonothérapie en ligne de traitement suivante.</i></p>
		<p><b>CANCER DE L'ESTOMAC</b> (perfusion intraveineuse)</p> <p>Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab.</p> <p>AMM valide mais indication remboursée en France uniquement « chez les patients ayant reçu préalablement au moins <b>deux lignes</b> de traitement comportant le trastuzumab. »</p>
		<p><b>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</b> AMM valide mais indication non remboursée en France (perfusion intraveineuse)</p> <p><i>Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie.</i></p>



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

**Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et gérer certains EI des anticancéreux injectables ciblant HER2, prescrits dans les indications mentionnées dans le tableau 1.**

Les EI pouvant être causés par les médicaments associés aux anticancéreux injectables ciblant HER2 doivent également être considérés. Le **trastuzumab** peut être associé, selon son indication, à d'autres thérapies anticancéreuses telles que le **paclitaxel**, le **docétaxel**, le **carboplatine**, la **capécitabine**, le **5-fluoro-uracile**, le **cisplatine**, le **tucatinib** ou un **inhibiteur de l'aromatase**. Le **pertuzumab** est indiqué en association au **trastuzumab** et au **docétaxel**.

L'identification des EI repose sur un diagnostic d'élimination. Le cancer peut aussi être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces EI. Il est important de tenir compte des traitements antérieurs (médicamenteux, radiothérapie) et des éventuels EI survenus. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, notamment les personnes âgées.

### Patients âgés

- D'après les RCP des médicaments, aucun ajustement de la posologie de l'anti-HER2 injectable n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus restent néanmoins limitées.
- Avant l'initiation du traitement par anti-HER2 injectable et au cours du suivi, un **repérage de la fragilité gériatrique** doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est préconisée pour valider l'indication et le schéma posologique.
- Les diverses toxicités des anti-HER2 injectables peuvent induire des complications nutritionnelles qui sont à gérer et surveiller attentivement.

Le médecin prescripteur du traitement ciblant HER2 et tous les professionnels de santé accompagnant le patient dans son parcours de soins doivent évaluer régulièrement la tolérance du traitement. La qualité du dialogue entre le patient et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins globale favorisant une qualité de vie préservée.

À l'instauration du traitement, le service d'oncologie référent ou le service de spécialité traitant du cancer communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier) :

- les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations peuvent figurer dans le programme personnalisé de soins<sup>4</sup> ;
- les résultats pertinents des bilans qui ont été effectués à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des EI.

Si disponibles, des entretiens infirmiers ou pharmaceutiques d'éducation thérapeutique peuvent être proposés aux patients.

Une information peut également être faite auprès des patients concernant la plateforme nationale d'information Cancer Info (notamment guides par cancer, dossiers web et ligne téléphonique), et l'offre locale de soins de support. Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support doit être suffisamment précoce. Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, gestion de la fatigue, soutien social, accompagnement des proches, préservation de la santé sexuelle, etc. Les besoins sont identifiés par l'équipe hospitalière en lien avec le médecin généraliste et l'équipe pluridisciplinaire paramédicale de ville tout au long du parcours de soins.

<sup>4</sup> Pour plus d'informations, consulter le site internet de l'Institut, [cancer.fr](http://cancer.fr).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

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), sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ; rubrique « Déclarer un effet indésirable » ou bien sur le portail de signalement dédié [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr).

TABLEAU 2. BILAN À EFFECTUER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX INJECTABLES CIBLANT HER2

	TRASTUZUMAB	PERTUZUMAB	TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTANSINE	TRASTUZUMAB DÉRUXTÉCAN
<b>Dosage de la <math>\beta</math>-HCG</b> chez les femmes en âge de procréer	X	X	X	X	X
<b>Bilan cardiovasculaire</b> • Clinique : PA, ECG • Imagerie (ETT) : FEVG, SGL* • Biologique : biomarqueurs cardiaques (troponine, NT pro-BNP ou BNP)**; bilan lipidique et glucidique	X	X	X	X	X
<b>NFS incluant les plaquettes</b>	X	X	X	X	X
<b>Bilan hépatique</b> : ALAT, ASAT, PAL, GGT et bilirubine	X	X	X	X	X
<b>Bilan rénal</b> : ionogramme sanguin, créatinémie	X	X	X	X	X
<b>Tomodensitométrie thoracique</b>					X

\* SGL : strain global longitudinal

\*\* Pour le calcul du score HFA-ICOS, voir la partie 1 « Effets indésirables cardiaques ».



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## INTERACTIONS À PRENDRE EN COMPTE AVANT L'INITIATION ET AU COURS DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX INJECTABLES CIBLANT HER2

- Avant toute prescription, il est notamment nécessaire d'évaluer les risques d'interactions avec les traitements habituellement pris par les patients, avec ou sans prescription médicale, en particulier les médicaments pris dans le contexte de prise en soins d'une autre pathologie chronique.
- Informer le patient des complications possibles lors de l'utilisation de produits de phytothérapie, compléments alimentaires, etc.

### Pour le trastuzumab emtansine (TDM-1)

Des études de métabolisme *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains suggèrent que le DM1, un composant du trastuzumab emtansine, est principalement métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5.

- Éviter l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) avec le trastuzumab emtansine en raison d'une potentielle augmentation de l'exposition au DM1 et de la toxicité. Envisager à la place un médicament alternatif sans ou avec un potentiel d'inhibition du CYP3A4 minimal.
- Si l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est inévitable, envisager si possible de retarder le traitement par trastuzumab emtansine jusqu'à ce que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 aient été éliminés de la circulation (environ 5 demi-vies d'élimination des inhibiteurs).
- Si un puissant inhibiteur du CYP3A4 est administré de façon concomitante et que le traitement par trastuzumab emtansine ne peut être retardé, surveiller étroitement les patients pour des réactions indésirables.

Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses

<sup>5</sup> Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr).

de l'ANSM<sup>5</sup> ou contacter le centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement.

## FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### Fertilité

- Une consultation pour information auprès d'un centre de préservation de la fertilité ou d'un centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS) doit être proposée au patient dans son parcours de soin.
- Aucune étude toxicologique sur la reproduction et le développement n'a été menée avec les anti-HER2 injectables.
- Selon les résultats des études de toxicologie, le **trastuzumab déruxtécan peut altérer les fonctions de reproduction et la fertilité masculines**. Les patients ne doivent pas faire de don de sperme ni demander de congélation du sperme pendant toute la période de traitement par **trastuzumab déruxtécan** et pendant au moins **4 mois** après la fin du traitement.

### Grossesse

- **Trastuzumab** : depuis la commercialisation, des **cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale foetale avec oligohydramnios** ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant du **trastuzumab**. Certains de ces cas ont été associés à une **hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus**.
- **Trastuzumab emtansine** : les études de la maytansine chez l'animal, une entité chimique apparentée au DM1, suggèrent que le DM1, le composant cytotoxique du trastuzumab emtansine, pourrait être **tératogène** et potentiellement embryotoxique.
- **Trastuzumab déruxtécan** : sur la base des observations chez l'animal et du mécanisme d'action du DXd, le composant cytotoxique du trastuzumab déruxtécan, une **toxicité embryonnaire et foetale** est également prévisible en cas d'administration à une femme enceinte.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

- Éviter l'administration de tous les médicaments anti-HER2 injectables durant la grossesse.
- Informer les patientes en âge de procréer ainsi que les patients ayant une partenaire en âge de procréer de la possibilité d'atteinte du fœtus en cas de grossesse durant le traitement par anti-HER2 injectable. Les informer de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement pour les hommes. Cette information doit être tracée dans le dossier médical.
- En cas de grossesse pendant le traitement par anti-HER2 injectables ou dans les 7 mois suivant la dernière administration du traitement, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée<sup>6</sup>.

### Allaitement

Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu.

- L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par anti-HER2 injectable et durant les 7 mois qui suivent la dernière administration compte tenu du fait que, dans l'espèce humaine, les IgG passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu.

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité dans cet avis d'experts est précisée dans chaque partie d'après les données issues du RCP de chaque médicament au sein duquel les fréquences sont classifiées comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ). Le groupe d'experts a précisé, pour certains EI, la fréquence de l'EI observée en pratique clinique et d'après les données de la littérature.

La gradation CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des toxicités est disponible en Annexe 3.

<sup>6</sup> Ces cas peuvent être discutés en réunions de concertation pluridisciplinaire organisées par le réseau CALG (Cancer associé à la grossesse).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 1

## CARDIOTOXICITÉ : ALTÉRATION DE LA FRACTION D'ÉJECTION DU VENTRICULE GAUCHE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

La **diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche** (FEVG) est une complication des traitements par anti-HER2. Elle peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'imageries de suivi. Une diminution de la FEVG à une valeur absolue de 40 à 50 % correspond à une dysfonction ventriculaire gauche qui est rarement symptomatique mais peut conduire à une insuffisance cardiaque (IC).

La dysfonction ventriculaire gauche survient majoritairement **au cours des 3 premiers mois de traitement par anti-HER2**. Elle est réversible dans la majorité des cas sous traitement bien conduit et après un diagnostic précoce.

Ces évènements ont été observés chez les patients traités par anti-HER2 avec un risque accru chez ceux ayant reçu au préalable une chimiothérapie contenant une **anthracycline** (doxorubicine ou épirubicine).

TABLEAU 3. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Diminution de la FEVG / dysfonction ventriculaire gauche	Très fréquent	trastuzumab, trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine
Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent	trastuzumab, trastuzumab + pertuzumab

### PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

#### BILAN CARDIOVASCULAIRE À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ANTI-HER2 INJECTABLE

- Réaliser une **évaluation cardiaque initiale** préalablement à toute initiation de traitement par anti-HER2 injectable afin de stratifier le risque d'insuffisance cardiaque d'origine toxique et de **quantifier la fonction ventriculaire gauche préthérapeutique**.

## Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux injectables ciblant HER2

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

### Médicaments concernés :

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

### • L'évaluation cardiaque initiale doit comprendre :

- **une anamnèse et un examen clinique systématique** avec recherche des facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, antécédents de traitement par anthracycline ou radiothérapie thoracique et antécédents de cardiotoxicité ;
- **une mesure de la tension artérielle au repos, sur trois mesures en moyenne ; demande d'automesure tensionnelle en ambulatoire en cas de chiffres élevés en mesure clinique ;**
- **le calcul du score de risque de cardiotoxicité** (score de risque HFA-ICOS<sup>7</sup> – *Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society* – qui peut se calculer via le calculateur de l'ESC disponible sur l'application smartphone dédiée) ;
- **un bilan lipidique, glucidique, dosage de la troponine (I ou T) et des peptides natriurétiques (NT proBNP ou BNP) et calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) ;**
- **un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations ;**
- **une échographie cardiaque transthoracique (ETT) avec notamment mesure de la FEVG et du strain global longitudinal (SGL) en première intention :**
  - en cas d'échogénicité suboptimale, possibilité de recours à une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque sans injection de produit de contraste gadoliné,
  - en l'absence d'accès à l'IRM, la tomодensitométrie cardiaque multiphase permet de quantifier la FEVG et si besoin de réaliser un coroscaner,
  - la ventriculographie isotopique (MUGA) n'est pas recommandée en première intention, car elle fournit moins d'informations cardiologiques que les autres techniques d'imagerie susmentionnées.
- **Une consultation de cardio-oncologie** est recommandée chez les patients identifiés comme à haut risque ou très haut risque de cardiotoxicité d'après le score HFA-ICOS, sans retarder la mise en route du traitement anti-HER2 injectable.

### Suite aux résultats du bilan cardiovasculaire initial

- **Traiter les facteurs de risque cardiovasculaires identifiés** selon les objectifs habituels : contrôle strict de l'hypertension artérielle (HTA), traitement du diabète, traitement d'une dyslipidémie, rappel des règles hygiénodététiques, dont le sevrage tabagique, encouragement à la pratique d'une activité physique régulière adaptée.
- **Ne pas initier le traitement par anti-HER2 injectable chez les patients présentant une FEVG < 40 %** sauf en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante. **Ces patients doivent être adressés à un cardiologue pour prise en soins spécialisée et faire l'objet d'une décision concertée pluridisciplinaire, si possible via une réunion de concertation multidisciplinaire de cardio-oncologie.**

7 Lyon AR, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies : a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov ;22(11):1945-1960. doi : 10.1002/ehjhf.1920.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### Informations à donner aux patients lors de l'initiation du traitement par anti-HER2 injectable

- Informer les patients des principaux **signes d'alerte d'une insuffisance cardiaque** (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs) et de la nécessité de consulter leur médecin traitant, leur oncologue médical ou spécialiste référent en cas de survenue de ces signes.

### SURVEILLANCE CARDIOVASCULAIRE À RÉALISER AU COURS ET APRÈS L'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR ANTI-HER2 INJECTABLE

- **Répéter la mesure de la FEVG et du SGL**, si possible sur le même échographe (même constructeur) ou même type d'examen que pour l'évaluation cardiaque initiale :
  - **tous les 3 mois** durant toute la durée du traitement par anti-HER2 injectable :
    - organiser un suivi plus fréquent chez les patients à haut risque ou très haut risque de cardiotoxicité ;
    - la fréquence du suivi écho-cardiographique peut être réduite à **tous les 6 mois** après la 1<sup>re</sup> année chez les patients traités par anti-HER2 pour un cancer du sein métastatique et qui sont restés asymptomatiques sans toxicité cardiovasculaire.
  - **12 mois** après l'arrêt du traitement par anti-HER2 injectable ou **3 mois et 12 mois** chez les patients à haut risque ou très haut risque et plus tôt en cas de signes d'appel clinique.
- **Une réévaluation du niveau de risque cardiovasculaire du patient est à envisager annuellement.** Cette évaluation annuelle est l'occasion de répéter l'information quant à la prévention primaire cardiovasculaire en renforçant les règles hygiéno-diététiques, la pratique sportive et le sevrage tabagique, le cas échéant.

### GESTION

La cardiotoxicité liée aux traitements anticancéreux incluant les anti-HER2 injectables est à stratifier selon la classification de l'ESC<sup>8</sup> présentée dans le tableau page suivante.

8 Lyon AR, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1 ;43(41):4229-4361. doi : 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in : Eur Heart J. 2023 May 7 ;44(18):1621. doi : 10.1093/eurheartj/ehad196.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 **CARDIOTOXICITÉ**

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

**TABLEAU 4. STRATIFICATION DE LA CARDIOTOXICITÉ LIÉE AUX TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX SELON L'ESC 2022**

CARDIOTOXICITÉ SYMPTOMATIQUE (INSUFFISANCE CARDIAQUE)	Très sévère	IC nécessitant un support inotrope, une assistance circulatoire mécanique ou considération d'une transplantation
	Sévère	IC nécessitant une hospitalisation
	Modérée	Nécessité d'une intensification du traitement diurétique ambulatoire et traitement de l'IC
	Minime	Symptômes légers d'IC, sans nécessité d'intensification du traitement
CARDIOTOXICITÉ ASYMPTOMATIQUE	Sévère	Nouvelle diminution de la FEVG < 40 %
	Modérée	Nouvelle diminution de la FEVG ≥ 10 points de pourcentage d'une FEVG comprise entre 40 et 49 % OU Nouvelle diminution de la FEVG < 10 points de pourcentage d'une FEVG comprise entre 40 à 49 % et : • soit nouvelle baisse relative de la SGL > 15 % par rapport à la valeur initiale • ou nouvelle augmentation des biomarqueurs cardiaques*
	Minime	FEVG ≥ 50 % ET nouvelle diminution relative de la SGL > 15 % par rapport à la valeur initiale ET/OU nouvelle augmentation des biomarqueurs cardiaques*

\* cTnl/cTnT > 99e percentile, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL ou nouvelle augmentation significative par rapport à la valeur initiale au-delà de la variation biologique et analytique du test utilisé.

### En cas de cardiotoxicité asymptomatique minime liée au traitement anticancéreux (voir le tableau 4)

- Réaliser un ECG à 12 dérivations.
- Adresser le patient à un cardiologue avant la prochaine cure pour :
  - la réalisation d'une évaluation cardio-oncologique complète incluant une confirmation de la FEVG et du SGL avec échocardiographie et réalisation des examens appropriés afin de rechercher d'autres étiologies cardiovasculaires ;
  - envisager la mise en place d'un traitement de l'insuffisance cardiaque s'il n'est pas déjà prescrit.
- Maintenir le traitement par anti-HER2 injectable.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### En cas de cardiotoxicité asymptomatique modérée liée au traitement anticancéreux (voir le tableau 4)

- Réaliser un ECG à 12 dérivations.
- Adresser le patient à un cardiologue avant la prochaine cure pour :
  - la réalisation d'une évaluation cardio-oncologique complète incluant une confirmation de la mesure de la FEVG et du SGL ;
  - la mise en œuvre d'un traitement de l'insuffisance cardiaque ;
- Envisager l'interruption temporaire du traitement par anti-HER2 injectable selon la situation oncologique après discussion entre cardiologues et oncologues.
- Définir le rythme de la surveillance cardiologique conjointement avec le cardiologue ou le référent en cardio-oncologie.

### En cas de cardiotoxicité asymptomatique sévère (altération de la FEVG < 40 %) après confirmation de la mesure de la FEVG dans les 3 semaines ou apparition de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque

- Interrompre le traitement par anti-HER2 injectable.
- Adresser le patient à un cardiologue pour :
  - la réalisation d'une évaluation cardio-oncologique complète ;
  - la mise en œuvre d'un traitement de l'insuffisance cardiaque (à initier ou à poursuivre).
- Discuter de façon pluridisciplinaire la réinstauration du traitement par anti-HER2.

### SUIVI

- Chez les patients ayant développé une cardiotoxicité asymptomatique faible, envisager un **contrôle plus fréquent de la fonction cardiaque** (par exemple toutes les 6 à 8 semaines).
- Chez les patients ayant développé une cardiotoxicité ayant nécessité l'interruption de l'anti-HER2 injectable, réaliser une **échocardiographie** et un **dosage des biomarqueurs sériques cardiaques** (troponine, NT-pro BNP) **tous les 2 cycles pendant les 4 premiers cycles suivant la reprise** du traitement ciblant HER2. Ces contrôles itératifs permettent de s'assurer de l'absence de survenue d'insuffisance cardiaque, de dégradation sévère de la FEVG < 40 % et de la bonne tolérance du traitement cardiologique. La fréquence peut ensuite être réduite si la fonction cardiaque et les taux de biomarqueurs restent stables ou se normalisent.
- La poursuite du **traitement cardioprotecteur** chez les patients ayant développé une cardiotoxicité sous anti-HER2 injectable relève d'un avis cardiologique.
- En cas de cardiotoxicité symptomatique ou asymptomatique grave ou modérée, envisager d'adresser le patient en réadaptation cardiovasculaire pour limiter le risque d'insuffisance cardiaque sévère, lutter contre la sarcopénie, améliorer la capacité à l'effort, et améliorer les paramètres de qualité de vie.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 2

## EFFETS INDÉSIRABLES HÉMATOLOGIQUES

Des évènements de myélotoxicité (anémie, thrombopénie, leuco-neutropénie voire neutropénie fébrile) ont été fréquemment rapportés avec les traitements par anti-HER2 injectables, notamment au cours des premiers cycles et ont parfois conduit au décès du patient.

Ces EI hématologiques sont plus spécifiques des anticorps conjugués (ADC) anti-HER2 : le **trastuzumab déruxtécan** est davantage associé au risque de neutropénie et neutropénie fébrile et le **trastuzumab emtansine** davantage associé au risque de thrombopénie pouvant accroître le risque hémorragique.

### SURVEILLANCE

- **Pour trastuzumab emtansine et trastuzumab déruxtécan** : réaliser un **hémogramme** (NFS) complet **avant l'initiation** du traitement, **avant chaque perfusion** et si cliniquement indiqué.
- **Pour trastuzumab en monothérapie** : un hémogramme avant chaque perfusion n'est pas indiqué.
- Surveiller étroitement les patients au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie associée afin d'identifier des complications de neutropénie. Pour les modifications des chimiothérapies, se référer aux RCP des médicaments correspondants.

Médicaments concernés :  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab+pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### ANÉMIE

TABLEAU 5. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Anémie	Très fréquent	trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab (en association avec une chimiothérapie), trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)

Le groupe d'experts précise qu'en pratique clinique, l'anémie est principalement observée avec les **ADC** ou bien avec le trastuzumab et le pertuzumab lorsqu'ils sont **associés à une chimiothérapie**.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab+pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- **Avant d'initier un traitement par anti-HER2 injectable**, il convient :
  - de déterminer la présence d'une anémie préexistante et le cas échéant d'en définir la cause (carencielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.) et de la traiter ;
  - d'informer le patient et son entourage sur les symptômes évocateurs (fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges).

Toute anomalie hématologique, en particulier une anémie, peut-être un signe de progression tumorale.

### DIAGNOSTIC

- **Éliminer les causes d'anémie autre que iatrogènes** liées aux ADC ou aux cytotoxiques délivrés avec les anti-HER2 injectables.

### GESTION

#### **En cas de survenue d'une anémie liée à un anti-HER2 injectable**

- Traiter l'anémie selon les recommandations en vigueur. Des mesures générales sont indiquées en Annexe 2.
- Il n'y a pas de variation du seuil transfusionnel avec les anti-HER2 injectables par rapport aux autres indications de transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).
- Envisager le recours aux agents stimulant l'érythropoïèse (EPO) au cas par cas en fonction de la molécule, de la situation oncologique du patient et selon les recommandations en vigueur sur les EPO.

### NEUTROPÉNIE, NEUTROPÉNIE FÉBRILE ET RISQUE INFECTIEUX

Le tableau 6 « Fréquence (RCP) » est à consulter page suivante.

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab+pertuzumab,  
trastuzumab déruxtécan



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

Médicaments concernés :  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab+pertuzumab,  
trastuzumab déruxtécan

TABLEAU 6. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Neutropénie	Très fréquent	trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab (en association avec une chimiothérapie), trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie) trastuzumab emtansine
Neutropénie fébrile	Très fréquent	trastuzumab, pertuzumab
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en association avec une chimiothérapie), trastuzumab déruxtécan (dosage 6,4mg/kg)
	Peu fréquent	trastuzumab déruxtécan (dosage 5,4mg/kg)
	Indéterminée	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)
Neutropénie avec sepsis	Fréquent	trastuzumab

Le groupe d'experts précise que le risque de neutropénie et de neutropénie fébrile est plus fréquent avec les **ADC** ou bien lorsque le **trastuzumab et pertuzumab sont associés à un taxane**.

### PRÉVENTION

#### • Facteurs de risque de neutropénie liés au patient à prendre en compte :

- âge (> 65 ans) ;
- présence d'une forte masse tumorale notamment présence de métastases osseuses ;
- antécédents de neutropénie ou myélosuppression ;
- envahissement tumoral médullaire ;
- antécédents d'irradiation médullaire.
- Être vigilant aux traitements concomitants, autres immunosuppresseurs notamment les corticoïdes, bien que le traitement par anti-HER2 injectable n'impose **pas de prophylaxie anti-infectieuse** en systématique.
- Mettre en œuvre une **prophylaxie primaire par facteurs de croissance (G-CSF)** en cas de traitement à haut risque de neutropénie fébrile comme l'**association trastuzumab-carboplatine-docetaxel**.
- Mettre en œuvre, pour tous les autres protocoles, une **prophylaxie secondaire par G-CSF** (ou une prophylaxie primaire selon les facteurs de risque de neutropénie du patient).
- Discuter une **prophylaxie anti-pneumocystose** en cas de facteurs de risque et/ou de traitement prolongé par corticoïdes.
- **Vérifier systématiquement le statut vaccinal des patients** en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers, et le mettre à jour, le cas échéant.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GRUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab+pertuzumab,  
trastuzumab déruxtécan

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, trastuzumab  
emtansine, trastuzumab  
déruxtécan

## GESTION

**La neutropénie fébrile est une situation d'urgence thérapeutique, qui nécessite l'arrêt momentané du traitement par anti-HER2 injectable, ainsi que la mise en place le plus rapidement possible d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre.**

### Pour le trastuzumab déruxtécan et le trastuzumab emtansine

- **Interrompre le traitement** chez les patients développant une **neutropénie de grade CTCAE 3 ou 4** (numération des neutrophiles < 1 000/mm<sup>3</sup>) ou une **neutropénie fébrile**.
- Une fois le **retour à un grade CTCAE ≤ 2**, reprendre le traitement par **anticorps conjugué** :
  - à la même dose après une neutropénie de grade 3 ;
  - à la dose immédiatement inférieure après une neutropénie de grade 4, conformément aux recommandations de réduction de dose des ADC rappelées en Annexe 1 ;
  - et l'associer si besoin à une prophylaxie secondaire par G-CSF.

**Pour le trastuzumab et le pertuzumab :** aucune adaptation de dose ne doit être faite.

## THROMBOPÉNIE

TABLEAU 7. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Thrombopénie	Très fréquent	trastuzumab, trastuzumab + pertuzumab (en association avec une chimiothérapie), trastuzumab emtansine*, trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)

\* La thrombopénie a été rapportée chez 28,6 % des patients dans les études cliniques dans le cancer du sein précoce avec le trastuzumab emtansine et a été l'EI le plus fréquent conduisant à un arrêt, une réduction de dose et une interruption du traitement.

Le groupe d'experts précise que la thrombopénie est principalement observée avec le **trastuzumab emtansine** et dans une moindre mesure avec le **trastuzumab déruxtécan**.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

Médicaments concernés :  
trastuzumab, trastuzumab  
emtansine, trastuzumab  
déruxtécan

## PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Il n'y a pas de contre-indication des **anti-HER2 administrés par voie sous-cutanée** chez les patients sous anticoagulation curative. Cependant, il est nécessaire d'envisager une surveillance.

### Lors d'un traitement par trastuzumab emtansine

- Surveiller étroitement les patients avec un risque plus important de thrombopénie notamment ceux :
  - présentant déjà une thrombopénie ( $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ ) avant l'initiation du traitement ;
  - sous traitement anticoagulant ;
  - recevant une radiothérapie combinée à une chimiothérapie.
- Informer les patients** des risques de saignement, des symptômes évocateurs d'une thrombopénie (exemples : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie) et du seuil plaquettaire à partir duquel ils doivent contacter l'équipe soignante.

## GESTION

**La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate. Un syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux nécessite une information sans délai du médecin.**

- Interrompre le traitement** chez les patients développant une thrombopénie de **grade CTCAE  $\geq 3$**  (taux de plaquettes  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ).
- Une fois le retour à un grade  $\leq 1$**  (taux de plaquettes  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), **repandre le traitement à la même dose ou à la dose immédiatement inférieure selon le contexte clinique et le rapport bénéfice/risque attendu du médicament.**
- Le recours à la **transfusion plaquettaire** varie selon les situations cliniques et les comorbidités. L'objectif de la transfusion plaquettaire curative est de réduire les saignements excessifs.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 3

## EFFETS INDESIRABLES PULMONAIRES

**Médicaments concernés :** trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

Des réactions indésirables pulmonaires sévères, y compris d'issue fatale, ont été associées aux traitements par anti-HER2 injectables. Des cas de **pneumopathie interstitielle** ont notamment été rapportés incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire.

Le **trastuzumab déruxtécan** est particulièrement associé au risque de pneumopathie interstitielle et fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque<sup>9</sup>.

TABLEAU 8. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Dyspnée, toux	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en association à une chimiothérapie) ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	Trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)
Pneumopathie interstitielle diffuse / maladie pulmonaire interstitielle	Très fréquent	trastuzumab déruxtécan
	Peu fréquent	Pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie) ; trastuzumab emtansine
	Fréquence indéterminée	trastuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en association à une chimiothérapie)

### PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES SOUS TRASTUZUMAB DÉRUXTÉCAN

Le terme générique de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) désigne un ensemble hétérogène d'affections pulmonaires parenchymateuses diffuses, liées à des mécanismes variés (infectieux, néoplasiques, inflammatoires) et à des causes multiples (idiopathiques, médicamenteuses, infectieuses, néoplasiques, environnementales, cardiaques...), parfois intriquées.

<sup>9</sup> Les MARR concernant le trastuzumab déruxtécan sont accessibles sur le site de l'ANSM, [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

Cliniquement, les PID se manifestent par des symptômes aspécifiques, tels qu'une **toux sèche**, une **dyspnée** et parfois une **fièvre**, sans association constante entre eux. Leur sévérité est très variable, allant de formes asymptomatiques à une insuffisance respiratoire aiguë. L'évolution peut se faire vers une récupération complète, spontanément ou sous traitement adapté, Certaines PID évoluent cependant vers une fibrose pulmonaire, quelle qu'en soit l'étiologie.

Des cas de PID/ pneumopathies inflammatoires, dont des cas mortels, ont été rapportés avec le trastuzumab déruxtécan. Dans les études cliniques, une PID est survenue chez environ 15 % des patients bien que les taux varient selon les types de cancers dont étaient atteints les patients. Dans la majorité des cas (> 80%), la PID rapportée avec le trastuzumab déruxtécan était de grade 1 ou 2 mais des PID mortelles sont survenues chez environ 2 % des patients.

Les mécanismes exacts d'apparition d'une PID sous trastuzumab déruxtécan ne sont pas encore élucidés. Néanmoins, la gravité semble dépendante de la dose de trastuzumab déruxtécan administrée et liée à la charge cytotoxique dans les macrophages alvéolaires. Le risque de développer une PID est majoré en cas d'antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle (voir les facteurs de risque page suivante).

Bien que la PID liée au trastuzumab déruxtécan puisse être potentiellement grave et mortelle, la plupart des cas de bas grade peuvent être traités grâce à une **approche multidisciplinaire** comprenant un diagnostic précoce et précis, une gestion efficace, une surveillance étroite et l'administration rapide de corticoïdes.

**Délai d'apparition :** la grande majorité des événements de PID sous **trastuzumab déruxtécan** surviennent **au cours de la première année de traitement et notamment au cours des 6 premiers mois**. Cependant, la vigilance doit être maintenue tout au long du traitement.

### PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Avant l'initiation du traitement par trastuzumab déruxtécan :
  - réaliser une **tomodensitométrie (TDM) thoracique** pour disposer d'une imagerie de référence et éliminer une pathologie pulmonaire sous-jacente ;
  - **évaluer le risque potentiel de PID** pour le patient lors de l'examen clinique (voir les facteurs de risque ci-dessous) :
    - **chez les patients présentant des antécédents de PID avec un autre traitement :** discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire et après avis pneumologique, l'initiation du traitement par trastuzumab déruxtécan ;
    - **de manière générale et à l'exception d'une dyspnée sévère préexistante, d'une hypersensibilité au médicament et de signes radiologiques actifs :** aucun des facteurs de risque connus de PID n'est considéré comme une contre-indication au traitement par trastuzumab déruxtécan.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

- Remettre à tous les patients traités par trastuzumab déruxtécan une « **carte patient** » d'information sur le risque spécifique de problèmes pulmonaires associés à ce médicament et leur rappeler de la garder en permanence avec eux.
- **Informers les patients** des risques et facteurs de risque de PID et leur demander de **signaler immédiatement à l'oncologue ou au spécialiste référent toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires** (ex : toux sèche, dyspnée, fièvre, douleur à la poitrine, diminution de la SpO2). Les sensibiliser à la manifestation lente ou aiguë de symptômes non spécifiques : fatigue, fièvre et perte d'appétit.
- **Surveiller étroitement les patients** afin de détecter les signes et symptômes de PID notamment ceux ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire ou ceux atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère.
- **Réaliser une TDM thoracique, a minima toutes les 9 semaines.**

### Facteurs de risque

La physiopathologie et les facteurs de risque de développement d'une PID médicamenteuse sont encore mal connus et varient en fonction de la maladie, du médicament et de la population considérée. Peuvent être cités :

- les antécédents de PID ou de comorbidités pulmonaires (asthme, BPCO, fibrose pulmonaire, emphysème, pneumopathie radique) ;
- une altération de l'état général (atteinte métastatique, performance status élevé) ;
- un tabagisme ;
- un âge avancé (> 60 ans) ;
- certains groupes ethniques : patients asiatiques ou afro-américains ;
- le sexe masculin ;
- des traitements antérieurs ou concomitants par chimiothérapie, radiothérapie thoracique, ou une association de plusieurs thérapies ciblées avec ou sans médicament cytotoxique ;
- une dose élevée de T-DXd ;
- la présence d'une insuffisance rénale modérée ou sévère.

### DIAGNOSTIC

**Une approche multidisciplinaire incluant l'avis de différents professionnels de santé est conseillée pour un diagnostic précis.**

Actuellement, les critères diagnostiques d'une PID induite par le trastuzumab déruxtécan comprennent :

- les opacités pulmonaires nouvellement identifiées ;
- la relation entre l'apparition des symptômes et le début du traitement ;
- et l'exclusion d'autres causes de PID.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

### Médicaments concernés :

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

### Examens à réaliser

Toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires (ex : toux sèche, dyspnée, fièvre, fatigue inexpliquée) durant le traitement nécessite un bilan diagnostique :

- anamnèse rigoureuse, examen physique et mesure des signes vitaux ;
- TDM thoracique haute résolution ;
- examens complémentaires à discuter en équipe pluridisciplinaire :
  - bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire (LBA), avec ou sans biopsie pulmonaire transbronchique, si cliniquement indiquée,
  - épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) incluant la capacité vitale forcée, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone et l'oxymétrie de pouls,
  - analyses biologiques :
    - gazométrie artérielle (si cliniquement indiquée),
    - hémoculture, hémogramme, CRP,
    - test PCR viral multiplex.

**Diagnostiques différentiels :** rechercher notamment une cause infectieuse, une maladie auto-immune, des métastases pulmonaires, une PID induite par un autre traitement, une hémorragie alvéolaire, un embolisme pulmonaire, une pneumopathie radique, une cardiopathie etc.

### GESTION

La gestion de la PID est un processus complexe visant la suppression de l'inflammation et la prévention de la fibrose pulmonaire.

**En cas de signes de PID :** réaliser rapidement des **investigations complémentaires** (voir la partie « Diagnostic » page précédente) et envisager une **consultation pneumologique**.

**En cas de PID asymptomatique de grade CTCAE 1** (asymptomatique, observations cliniques ou diagnostiques uniquement)

- **Interrompre le traitement par trastuzumab déruxtécan et surveiller le patient de façon rapprochée jusqu'à résolution de l'EI au grade 0.**
- **Envisager une nouvelle TDM dans les 1 à 2 semaines ou si cliniquement indiquée.**
- **Discuter l'instauration d'une corticothérapie** (par exemple  $\geq 0,5$  mg/kg par jour de prednisolone ou équivalent) jusqu'à résolution, suivie d'une diminution progressive de la dose sur au moins 4 semaines, en particulier chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque de PID.
- **Une fois l'évènement résolu au grade 0, reprendre le traitement par trastuzumab déruxtécan :**
  - à la même dose, en cas de résolution de l'évènement dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition ;



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

- à la dose immédiatement inférieure (voir l'Annexe 1) en cas de résolution de l'évènement plus de 28 jours après la date d'apparition.
- **Arrêter le traitement par trastuzumab déruxtécan** si des réductions de dose supplémentaires sont nécessaires ou si la PID survient au-delà du 22<sup>e</sup> jour après l'administration et n'a pas été résolue dans les 49 jours suivant la dernière perfusion.

### En cas de PID symptomatique de grade CTCAE ≥ 2 (symptomatique)

- **Arrêter définitivement le traitement par trastuzumab déruxtécan.**
- **Demander un avis spécialisé** soit par un pneumologue soit par une équipe pluridisciplinaire.
- **Instaurer rapidement une corticothérapie** (par exemple ≥ 1 mg/kg par jour de prednisolone ou équivalent) pendant au moins 14 jours, jusqu'à complète résolution radiologique et clinique, suivie d'une diminution progressive de la dose sur au moins 4 semaines.
- Mettre en œuvre une **surveillance clinique rapprochée du patient**, conseillée tous les 3-5 jours jusqu'à résolution.
- **En l'absence d'amélioration ou si altération de l'état général dans les 5 jours, envisager une augmentation de la dose de la corticothérapie (2 mg/kg/jour) et une administration intraveineuse après discussion avec un spécialiste ou une équipe pluridisciplinaire.** Reconsidérer également les étiologies alternatives.

En cas de PID symptomatique de grade ≥ 3 (symptômes sévères, limitation des activités de la vie quotidienne, oxygénothérapie)

- **Arrêter définitivement le traitement par trastuzumab déruxtécan.**
- **Hospitaliser le patient et instaurer rapidement un bolus IV de méthylprednisolone** (ex : 500-1 000 mg/jour pendant 3 jours), suivi d'un traitement par prednisone ≥ 1 mg/kg/jour pendant au moins 14 jours ou jusqu'à complète résolution radiologique et clinique, suivie d'une diminution progressive de la dose sur au moins 4 semaines.
- **En l'absence d'amélioration ou si altération de l'état général dans les 3 à 5 jours, reconsidérer les étiologies alternatives et envisager un traitement immunosuppresseur additionnel.**

Les contre-indications et la surveillance clinique à appliquer lors de la corticothérapie sont indiquées en Annexe 2.

### SUIVI

- Chez les patients ayant présenté une PID et reprenant le traitement par trastuzumab déruxtécan, mettre en place une surveillance pneumologique rapprochée après discussion multidisciplinaire en RCP.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

## PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES LIÉES AUX AUTRES ANTI-HER2 INJECTABLES

Des pneumopathies dont des pneumopathies interstitielles diffuses peuvent également survenir avec le trastuzumab, le pertuzumab, l'association trastuzumab + pertuzumab et le trastuzumab emtansine. Certains cas rapportés dans les essais cliniques ont conduit à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou à une issue fatale.

Des complications respiratoires peuvent également être observées lors d'une réaction liée à la l'administration, et peuvent aussi survenir de façon retardée (voir la partie 6 « Réactions liées à l'administration »).

**Le traitement par trastuzumab est contre-indiqué chez les patients présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénodépendante.**

### PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Informer les patients des risques et facteurs de risque de PID et leur demander de **signaler immédiatement à l'oncologue ou au spécialiste référent toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires** (ex : toux sèche, dyspnée, fièvre, douleur à la poitrine, diminution de la SpO<sub>2</sub>).

### GESTION

- La gestion des PID survenant avec les autres anti-HER2 injectables est **similaire à celle proposée pour le trastuzumab déruxtécan** (voir la sous-partie « Pneumopathies interstitielles diffuses sous trastuzumab derux tecan »).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 4 EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

Les anti-HER2 injectables, à l'exception du trastuzumab en monothérapie, sont très fréquemment associés à des EI digestifs en particulier des nausées et vomissements et de la diarrhée. Le **pertuzumab** est particulièrement associé au risque de diarrhée qui peut être sévère. Le risque de nausées et vomissements est plus important avec les **ADC** et notamment le **trastuzumab déruxtécan** qui est le plus émétisant et qui doit faire l'objet d'une prophylaxie primaire.

D'autres EI digestifs ont également été rapportés avec les anti-HER2 injectables incluant notamment la constipation, la dyspepsie et la dysgueusie.

## NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

TABLEAU 9. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Nausées, vomissements	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en association à une chimiothérapie) ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan*
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)

\* La nausée fait partie des EI les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec le trastuzumab déruxtécan (72,2 à 75 % selon dosage) et la fréquence des vomissements était de 40,1 à 42,1 %.

Le niveau émétisant des anti-HER2 injectables est classé comme :

- **modéré à élevé** pour le **trastuzumab déruxtécan** : modéré (fréquence des vomissements comprise entre 30 % et 90 %) d'après la classification de l'ASCO<sup>10</sup> et niveau haut des modérément émétisants selon la classification de l'ESMO<sup>11</sup>. Le trastuzumab déruxtécan a été plus récemment classé comme à potentiel émétisant **élevé** (fréquence des vomissements > 90 %) d'après la classification du NCCN<sup>12</sup>. Ce médicament peut aussi induire des nausées et/ou vomissements retardés ;

10 Antiemetics : ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Aug 20 ;38(24):2782-2797.

11 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open. 2024 Feb ;9(2):102195.

12 NCCN Guidelines Version 1.2025. Antiemesis



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

- **faible** (fréquence des vomissements < 30 %) pour le **trastuzumab emtansine** d'après la classification de l'ESMO, du NCCN et de l'ASCO ;
- **très faible** (fréquence des vomissements < 10 %) pour le **trastuzumab** et le **pertuzumab** d'après la classification de l'ESMO, du NCCN et de l'ASCO. Le groupe d'experts précise que pour ces traitements, les nausées et vomissements sont principalement associés aux médicaments concomitants.

### Les facteurs de risque de nausées/vomissements induits par les anticancéreux sont :

- âge jeune (< 60 ans) ;
- sexe féminin ;
- antécédents de nausées et vomissements chimio-induits, mal des transports, nausées matinales, nausées gravidiques ;
- anxiété/ nausées anticipées ;
- faible ou non-consommation d'alcool.

### PRÉVENTION

La **prophylaxie** des nausées et vomissements dépend du niveau émettant de chaque molécule (détaillé plus haut) et des facteurs de risque spécifiques du patient :

- la molécule la plus émettante donne le niveau global du protocole anticancéreux ;
- les niveaux émettants ne s'ajoutent pas ;
- en fonction de la tolérance du patient, le protocole antiémétique peut être revu à la baisse pour les cycles suivants.

### Prophylaxie des nausées / vomissements chez les patients traités par trastuzumab déruxtécan

- Gérer les nausées et vomissements de façon **proactive** est important afin d'éviter des événements prolongés ou plus sévères de nausées/vomissements susceptibles d'entraîner des complications telles qu'une déshydratation ou une hospitalisation.
- Avant chaque administration de trastuzumab déruxtécan, administrer des **antiémétiques à des fins prophylactiques** en tenant compte des facteurs de risque individuels :
  - association de **3 médicaments** incluant un **corticoïde** de type dexaméthasone ou autre équivalent en dose (ex. : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone), un **antagoniste des récepteurs 5-HT3** et un **antagoniste des récepteurs NK1 pour les premières cures**.  
Le protocole antiémétique est à moduler pour les cures suivantes en fonction de la tolérance ;
  - chez les patients présentant des vomissements anticipés, envisager l'utilisation de benzodiazépines avant le traitement telles que le **lorazépam** ainsi que des mesures de relaxation (ex. : yoga, acupuncture).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### Prophylaxie des nausées / vomissements chez les patients traités par trastuzumab emtansine

- Envisager un traitement antiémétique par un **corticoïde** de type dexaméthasone ou autre équivalent en dose (ex. : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) ou un **anti-dopaminergique** tel que le métoclopramide ou un **antagoniste des récepteurs 5-HT3**.

### Chez les patients traités par trastuzumab, pertuzumab ou l'association de trastuzumab et pertuzumab

- Un traitement prophylactique systématique n'est pas nécessaire.

Mesures hygiéno-diététiques à proposer aux patients et applicables à tous les anti-HER2 injectables :

- favoriser l'hydratation ;
- fractionner l'alimentation (6 à 8 petits repas et/ou collations par jour) ;
- prendre des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs ;
- privilégier les aliments faciles à digérer ;
- manger lentement ;
- boire plutôt avant et après les repas ;
- maintenir une position assise pendant 30 min après le repas ;
- éviter le tabac.

### **SURVEILLANCE**

- Évaluer régulièrement la survenue de nausées/vomissements lors des consultations avec surveillance de la variation de poids et l'impact sur la qualité de vie.

### **GESTION**

- Des **soins de support** avec conseils nutritionnels et diététiques peuvent être proposés au patient.
- En cas de nausées ou vomissements soudains, **adapter le traitement antiémétique** en combinant le traitement prophylactique avec d'autres classes thérapeutiques.
- Les nausées ou vomissements non contrôlés après un traitement de secours sont considérés comme **réfractaires** et peuvent être traités par **olanzapine** (hors AMM).
- En cas de **vomissements non contrôlés et persistants**, aboutissant à une dégradation de l'état général et à de possibles complications (troubles métaboliques notamment), le patient doit contacter l'équipe soignante hospitalière et une **hospitalisation** peut être nécessaire.
- En cas de vomissements réfractaires aux traitements, proposer une **réduction d'un palier de dose de l'ADC** conformément aux schémas de réduction de dose définis dans les RCP et disponibles en Annexe 1.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

## DIARRHÉE

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés lors du traitement par anti-HER2 injectable et notamment avec le **pertuzumab** et le **trastuzumab déruxtécan**.

TABLEAU 10. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Diarrhée	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab+pertuzumab ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan

Pour le trastuzumab et le pertuzumab, la diarrhée est plus fréquente en cas d'administration concomitante avec un traitement à base de taxane.

### PRÉVENTION

Une information adaptée du patient associée à une attitude préventive permet de diminuer fortement cette complication.

- Évaluer le transit intestinal des patients à l'initiation du traitement.
- Informer le patient de la survenue très fréquente de cet EI et de la nécessité de signaler rapidement toute modification de son transit intestinal afin de pouvoir être traité le cas échéant.
- Les patients âgés ( $\geq 65$  ans) présentent un risque plus élevé de diarrhée, comparé à des patients plus jeunes.
- Une vigilance particulière est à porter aux patients traités par metformine (risque d'acidose lactique en cas de diarrhée sévère).

### SURVEILLANCE

- Examen clinique incluant interrogatoire et suivi du poids et de l'état d'hydratation du patient.

### DIAGNOSTIC

- Déterminer le **grade de la diarrhée** : surveiller l'augmentation du nombre de selles par rapport aux habitudes du patient et les symptômes tels que l'apparition de fièvre ou de vertiges.
- En cas de **diarrhée sanglante, persistante ou fébrile**, réaliser une **NFS** afin d'exclure la présence d'une neutropénie et adresser le patient pour un **avis spécialisé**.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

### Médicaments concernés :

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

### Diagnostic différentiel

En cas de diarrhée, d'autres causes qu'un effet iatrogène de l'anti-HER2 injectable doivent aussi être recherchées :

- exclure une cause infectieuse à l'aide d'une coproculture (recherche de *Clostridioides difficile*, en particulier chez les patients présentant des douleurs abdominales associées et/ou préalablement traitées avec une antibiothérapie) ;
- prendre en compte l'éventuelle prise de médicaments autres que l'anti-HER2 injectable et pouvant également être à l'origine de la diarrhée ;
- exclure la possibilité d'une « fausse » diarrhée chez le patient constipé (risque d'aggravation de la diarrhée en cas de traitement médicamenteux) ou en cas d'occlusion.

### GESTION

#### Principes généraux

- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient.
- Réaliser, si nécessaire, un bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine.
- Prévenir les irritations cutanées engendrées par les selles – une attention particulière est de mise pour les patients incontinents en raison du risque de formation d'escarres. Utiliser, dans ce cas, une barrière cutanée pour éviter l'irritation de la peau causée par les matières fécales.

#### Diarrhée non compliquée induite par un médicament anti-HER2 injectable

La diarrhée non compliquée correspond à une diarrhée de **grade CTCAE 1-2** sans autre symptôme ou complication.

- Mettre en œuvre des **mesures hygiéno-diététiques**, et éventuellement un **traitement médicamenteux** (voir les paragraphes ci-dessous).
- Une prise en charge **proactive** de la diarrhée à l'aide de médicaments antidiarrhéiques est importante. En général, une bonne réponse au traitement est observée lors d'une prise en charge précoce.

#### Diarrhée compliquée induite par un médicament anti-HER2 injectable

- La diarrhée compliquée correspond à :
  - une diarrhée sévère (**grade CTCAE  $\geq 3$** ) ;
  - une diarrhée légère ou modérée (grades CTCAE 1-2) compliquée par des crampes abdominales d'intensité moyenne à sévère, des nausées et des vomissements, une altération du performance status, une fièvre, un sepsis, une neutropénie, des saignements ou une déshydratation.
- **En cas de diarrhée compliquée induite par un médicament anti-HER2 injectable :**
  - **interrompre le traitement anti-HER2** le temps de la résolution des symptômes ;
  - **pour les ADC : discuter une réduction de dose** pour les injections suivantes ;
  - réaliser la mesure du taux de neutrophiles et de la température corporelle ;



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

- si nécessaire, mettre en œuvre une **réhydratation hydro-électrolytique** orale ou intraveineuse, envisager des antibiotiques (notamment en cas de fièvre ou de neutropénie de grade 3 ou 4) et **minimiser les facteurs de déshydratation** associés (diurétiques, exposition à la chaleur) ;
- effectuer des **examens diagnostiques** si le tableau clinique le justifie afin d'exclure des causes infectieuses ;
- envisager une **hospitalisation** si nécessaire.

### Mesures hygiénodiététiques en cas de diarrhée compliquée ou non

- Mettre en œuvre une **réhydratation orale** et des modifications du régime alimentaire avec instauration d'un **régime sans résidu**.
- Éviter alcool et tabac.

### Traitement médicamenteux en cas de diarrhée compliquée ou non

- Mettre en œuvre un traitement médicamenteux de la diarrhée selon les recommandations en vigueur. Celui-ci peut comporter :
  - du **lopéramide**, après avoir éliminé une cause infectieuse ;
  - de la **diosmectite** ;
  - du **racécadotril** (attention, l'utilisation concomitante de racécadotril avec certains médicaments majorant la concentration de bradykinine, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, peut augmenter le risque d'œdème de Quincke).
- L'utilisation des **solutés de réhydratation oraux** (non remboursés) peut être proposée en complément.

L'utilisation de micro-organismes antidiarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.

## CONSTIPATION

TABLEAU 11. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Constipation	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en association à une chimiothérapie) ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)

La constipation de grade 1 ou 2 rapportée avec le trastuzumab déruxtécan est généralement associée à l'utilisation d'antagonistes 5-HT3 contre les nausées.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

## PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Proposer une **prophylaxie par laxatifs** à tous les patients recevant des analgésiques opioïdes concomitants, sauf contre-indication.
- Indiquer au patient de suivre un **régime riche en fibres**.
- Indiquer au patient **d'augmenter ses apports hydriques** en cas de déshydratation et de privilégier les eaux riches en minéraux, surtout en magnésium.

## GESTION

- Si des laxatifs sont nécessaires, privilégier les laxatifs osmotiques (par exemple, PEG, macrogol ou lactulose).
- Si le toucher rectal révèle un rectum plein ou un fécalome, envisager en première intention des suppositoires et des lavements.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 5

## EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉO-MUQUEUX

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

**Médicaments concernés :**  
pertuzumab seul  
ou dans sa formulation  
avec le trastuzumab

Concernant les réactions cutanéomuqueuses en lien avec une réaction à l'injection, consulter la partie 6.

Une fiche à destination des patients intitulée « Prendre soin de soi et de son image pendant et après un cancer : cheveux, ongles et peau » est disponible au téléchargement ou à la commande sur le site [cancer.fr](http://cancer.fr).

### FOLLICULITE INFLAMMATOIRE SOUS PERTUZUMAB

Le **pertuzumab** peut être à l'origine d'une folliculite inflammatoire en raison de son mécanisme d'action qui bloque la dimérisation d'HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER, dont EGFR. Elle se caractérise par une éruption composée de papules et de pustules apparaissant généralement sur le visage, le cuir chevelu, la partie supérieure du thorax et le dos. Ces lésions peuvent être associées à des signes fonctionnels (brûlure, prurit, douleur) et se différencient d'une véritable acné par l'absence de lésions rétentionnelles ou microkyste, et par l'absence d'hyperséborrhée avec plutôt une sécheresse cutanée.

Il est important de considérer le caractère affichant de ces lésions pour les patients.

### PRÉVENTION

- **Informez le patient** de l'éventuelle survenue de cette éruption et de la nécessité d'en informer son médecin référent si cela survient.
- **Conseillez aux patients d'éviter :**
  - les lavages fréquents à l'eau chaude (mains, douches, bains) et toute irritation par des facteurs physiques (chaud, froid...);
  - les irritants cutanés, tels que les médicaments et topiques antiacnéiques disponibles sans ordonnance, les antiseptiques ;
  - une exposition excessive au soleil (utiliser une photoprotection vestimentaire et un écran solaire UVA/UVB SPF50 sur les zones exposées).
- Les corticoïdes et les traitements locaux de l'acné n'ont pas d'intérêt en prévention primaire.
- Rappeler les conseils utiles aux patients décrits dans la sous-partie « Sécheresse cutanée/prurit ».

## Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux injectables ciblant HER2

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

### Médicaments concernés :

pertuzumab seul  
ou dans sa formulation  
avec le trastuzumab

### Médicaments concernés :

trastuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab  
(voie sous-cutanée)

## GESTION

- Orienter vers un **dermatologue** les patients avec des réactions cutanées étendues ou persistantes.
- Informer les patients présentant des réactions cutanées qu'ils doivent éviter de s'exposer au soleil et doivent respecter une **photoprotection optimale** notamment vestimentaire.
- L'instauration d'un traitement pharmacologique dépend du grade de l'éruption :
  - **Éruption cutanée de grades CTCAE 1 et 2**
    - Initier ou augmenter la dose de **corticoïdes topiques d'activité modérée à forte** (désonide crème 0,05 %, bétaméthasone crème 0,05 %).
    - Initier un traitement par **tétracyclines orales pendant au moins 6 semaines** (en privilégiant la doxycycline à 100 mg/j ou la lymecycline à 300 mg/j).
  - **Éruption cutanée de grade CTCAE 3**
    - **Interrompre le traitement anticancéreux** jusqu'à ce que l'éruption revienne à un grade  $\leq 1$  et instaurer un traitement par **tétracycline** et **corticoïdes topiques** au moment de la réintroduction du traitement anticancéreux.
    - **Demander un avis dermatologique** et **rechercher une surinfection** à l'aide d'un écouvillonnage d'une pustule pour culture bactérienne, mycologique et PCR HSV ; traiter par antibiotique, antifongique topique ou antiviral en fonction du résultat.

## RÉACTIONS CUTANÉES AU SITE D'INJECTION SOUS-CUTANÉE

Une réaction inflammatoire locale pouvant inclure un érythème, un prurit, un œdème et une douleur au site d'injection peut être observée lors de l'administration d'anti-HER2 par **voie sous-cutanée**.

## PRÉVENTION

- Informer les patients de l'éventuelle survenue de ces éruptions et de la nécessité d'en alerter son médecin référent si cette éruption persiste.
- Sortir le produit du réfrigérateur à l'avance (entre 30 et 60 minutes avant l'injection) pour diminuer la douleur au site d'injection.
- Réaliser une injection lente du produit à température ambiante.
- Changer régulièrement de site d'injection.

## GESTION

- Cet EI est habituellement spontanément résolu dans les 24 à 48 heures.
- Un traitement par **dermocorticoïde** peut parfois s'avérer utile en cas d'éruptions répétées et symptomatiques.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

## ALOPÉCIE

TABLEAU 12. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Alopécie	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en association avec une chimiothérapie) ; trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab emtansine
	Peu fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie) ;

Le groupe d'experts précise qu'en pratique clinique, l'alopécie semble plus marquée et fréquente avec le **trastuzumab déruxtécan** par rapport aux autres anti-HER2 injectables, avec lesquels elle semble davantage séquentielle des traitements antérieurs (ex. : anthracyclines, taxanes).

### PRÉVENTION

- Donner aux patients des **conseils concernant le soin des cheveux** :
  - se laver les cheveux à l'eau tiède, sans frotter ;
  - utiliser un shampoing doux, en petite quantité ;
  - utiliser une brosse douce ;
  - éviter tout ce qui peut aggraver le cheveu ou le fragiliser (ex. : sèche-cheveux, fer chaud, brushing, coloration avec ammoniaque) ;
  - si la perte de cheveux est totale, continuer à entretenir le cuir chevelu avec un shampoing ou un savon surgras et hydrater régulièrement le cuir chevelu avec une crème émolliente ;
  - si disponibles, proposer des soins d'aide à l'amélioration de l'image de soi.
- Discuter l'utilisation du **casque réfrigérant** pour les patients traités par **trastuzumab déruxtécan**<sup>13</sup> en l'absence de contre-indications médicales.

13 Une étude clinique prospective, randomisée, multicentrique est actuellement en cours (NCT04986579) pour évaluer l'efficacité du casque réfrigérant dans la prévention de la perte de cheveux chez les patients subissant un traitement pour un cancer du sein métastatique avec le trastuzumab deruxitecan ou le sacituzumab govitecan ou eribulin. Informations disponibles sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986579>



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

### Médicaments concernés :

trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

### DIAGNOSTIC

- Éliminer une autre cause associée (carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopecie persistante sous-jacente (par exemple post-taxanes).
- Envisager un avis spécialisé en cas de lésion du cuir chevelu.

### GESTION

- Même si l'alopecie reste de grade 1, un accompagnement peut être proposé pour limiter son impact en termes d'image et de ressenti pour le patient. Si disponibles, des soins de support par une socio-esthéticienne peuvent être proposés.
- Proposer une adaptation des soins capillaires en fonction de l'évolution clinique et de la tolérance du patient. La prescription d'une prothèse capillaire peut être proposée.

## SÉCHERESSE CUTANÉE/PRURIT

Le groupe d'experts indique que la sécheresse cutanée/prurit peuvent être associés aux traitements antérieurs ou concomitants.

TABLEAU 13. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Sécheresse cutanée	Très fréquent	pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ( <i>en association avec une chimiothérapie</i> )
	Fréquent	trastuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ( <i>en monothérapie</i> )
Prurit	Très fréquent	pertuzumab
	Fréquent	trastuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan

### PRÉVENTION

#### Conseiller le patient sur les mesures préventives

- La peau doit rester propre et être protégée.
- Pour éviter les irritations, appliquer une fois par jour sur peau humide des soins dermocosmétiques adaptés (y compris pour les mains) incluant une base lavante sans parfum et de pH voisin de la peau (5,5) associée à un émoullient (crème ou baume hydratant sans alcool).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

- Privilégier les douches aux bains ; celles-ci ne doivent pas être trop longues, ni trop chaudes ni trop fréquentes (maximum 1x/jour).
- Sécher la peau en tamponnant avec une serviette douce sans frotter.
- Éviter les vêtements serrés et préférer les vêtements en coton et fibres naturelles.

## GESTION

Un prurit peut survenir à cause d'une sécheresse cutanée, il est donc important d'appliquer des mesures adéquates visant à la prévenir ou la traiter.

- **En cas de sécheresse cutanée et/ou prurit léger ou localisé (grade CTCAE 1)**
  - maintenir la même dose de traitement anticancéreux ;
  - utiliser un émollient sans parfum en baume ou crème.
- **En cas de prurit étendu et intermittent, lésions de grattage (par exemple œdème – papules, excoriations, lichénification, suintement/croûtes), interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (grade CTCAE 2)**
  - maintenir la même dose de traitement anticancéreux ;
  - utiliser un émollient sans parfum en baume ou crème ;
  - en cas d'échec de ces mesures, demander un **avis dermatologique** pour éliminer un diagnostic différentiel et discuter un traitement par dermocorticoïde fort (ex : bétaméthasone 0,05 % crème 1x/jour).
- **En cas de prurit étendu et constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil (grade CTCAE 3) :**
  - demander un avis dermatologique ;
  - en cas d'évolution vers un prurigo, un traitement par dupilumab pourra être envisagé selon l'avis spécialisé.

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine

## AFFECTIONS UNGUÉALES

TABLEAU 14. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Trouble des ongles/ affection unguéale	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab ; trastuzumab emtansine
Paronychie	Fréquent	pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ;
Onychoclasie	Fréquent	trastuzumab



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine

Des paronychies et/ou des granulomes pyogéniques résultant de lésions du périonychium sont fréquemment observés notamment avec le **pertuzumab** de par son effet inhibiteur d'EGFR. La paronychie induite par le pertuzumab se développe progressivement après plusieurs semaines de traitement. Les lésions se manifestent d'abord par une paronychie aiguë, correspondant à une inflammation érythémateuse douloureuse avec gonflement et sensibilité des plis latéraux de l'ongle. La paronychie peut évoluer vers la formation d'un tissu de granulation friable sur les plis latéraux de l'ongle (granulome pyogénique), pouvant prendre l'aspect d'un ongle incarné. Les gros orteils sont les zones les plus fréquemment concernées, probablement en raison de microtraumatismes répétés. Des surinfections bactériennes secondaires ou des surinfections mycologiques peuvent se développer, parfois associées à un écoulement purulent.

### PRÉVENTION

- Informer les patients de la possibilité de survenue de cette atteinte de l'ongle qui est souvent retardée par rapport à l'initiation du traitement et de la nécessité d'en informer l'équipe d'oncologie.
- **L'éducation des patients, avec des mesures préventives, doit être systématiquement encouragée :**
  - suivre des mesures rigoureuses d'hygiène ;
  - proposer une consultation podologique aux patients ayant des anomalies unguéales préexistantes ;
  - porter des chaussures confortables, bien ajustées et des chaussettes en coton ;
  - éviter les frottements répétés et les traumatismes / pressions excessives ;
  - porter des gants en coton sous les gants ménagers lors des travaux en milieu humide ;
  - couper régulièrement les ongles en veillant à ce qu'ils soient droits et pas trop courts ;
  - éviter les soins de manucurie agressifs ;
  - appliquer quotidiennement un émollient sur les paumes, les plantes et les tissus péri-unguéraux.

### SURVEILLANCE

- Un examen clinique des pieds et des mains peut être réalisé lors des consultations afin d'identifier les premiers symptômes évocateurs de paronychies et granulomes pyogéniques.

### GESTION

- Si les lésions restent limitées (**grades CTCAE 1-2**) :
  - Réaliser le nettoyage et l'antisepsie des lésions (bains d'antiseptique au Dakin dilué ou applications d'hexomédine transcutanée).
  - Proposer l'application de dermocorticoïdes fort ou très forts.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine

- L'utilisation hors AMM du timolol L.P. 0,5 % collyre en solution à appliquer localement 2 fois par jour sous occlusion est suggérée par certains auteurs en tenant compte du risque théorique de passage systémique.
- En cas de granulome pyogénique, des applications locales de nitrate d'argent en bâton pour application cutanée peuvent être proposées, sous surveillance compte tenu du risque caustique.
- Un accompagnement podologique régulier par un podologue spécialisé est également utile en concertation avec l'équipe d'oncologie. Des soins de pédicurie peuvent être remboursés deux fois par an sur prescription de l'oncologue (cotés 48 AMP dans la nomenclature des actes professionnels)<sup>14</sup>.
- **En cas d'infection documentée**, proposer un traitement par **antibiotiques topiques ou systémiques**.
- En cas de **paronychie/granulome pyogénique intolérable** ou persistant de **grade CTCAE 2 ou 3** et si le traitement inducteur est poursuivi, adresser le patient en consultation spécialisée pour envisager un **traitement local éventuellement chirurgical**.

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

## STOMATITE

Le groupe d'experts indique que la stomatite peut être associée aux traitements antérieurs ou concomitants.

TABLEAU 15. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Stomatite	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ( <i>en association avec une chimiothérapie</i> ) ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab ( <i>en monothérapie</i> )

## PRÉVENTION

- Informer le patient des **recommandations sur les soins bucco-dentaires standards** nécessaires :
  - effectuer un bilan dentaire afin d'identifier d'éventuels traumatismes ;
  - brosser ses dents 2 à 3 fois par jour avec une brosse à dents souple et un dentifrice au fluor et sans menthol et procéder à un nettoyage interdentaire ;
  - nettoyer régulièrement ses appareils dentaires amovibles ;

<sup>14</sup> Arrêté du 31 août 2023 portant approbation de l'avenant n° 5 à la convention nationale organisant les rapports entre les pédicures-podologues libéraux et l'assurance maladie signée le 18 décembre 2007. NOR : SPRS2323606A. JORF n° 0206 du 6 septembre 2023. Texte n° 10.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

- éviter le sodium lauryl sulfate, les bains de bouche avec alcool, les antifongiques ou antiseptiques en l'absence d'infection documentée ;
- limiter la consommation d'alcool et de tabac ;
- en cas de dysesthésie orale, réduire les aliments acides, très chauds ou épicés.

### SURVEILLANCE

- Effectuer un examen buccal avant l'initiation du traitement puis régulièrement au cours du traitement par anti-HER2 injectable.

### GESTION

- Proposer au patient une **adaptation de son alimentation** en fonction de sa gêne fonctionnelle avec **surveillance rapprochée du poids et de l'état nutritionnel**.
- Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool.
- Adapter le traitement de la stomatite en fonction du grade CTCAE :
  - **grades 1 et 2** : bain de bouche à base de bicarbonate de sodium ;
  - **grade 2** :
    - le groupe d'experts indique que compte tenu de la faible incidence des stomatites avec les anti-HER2 en monothérapie, il convient dans ces cas, de discuter un **avis spécialisé** pour rechercher un diagnostic différentiel,
    - **en cas de douleurs et en l'absence de surinfection** : corticoïdes locaux à prendre autour des repas en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone, en recrachant après chaque bain de bouche) ou en gel/ crème (ex. : clobétasol 0,05 %),
    - **en cas de douleurs**, proposer l'utilisation de lidocaïne gel à distance des repas ;
  - **grade 3** :
    - adresser le patient pour un **avis spécialisé** et suspendre le traitement par anti-HER2 injectable,
    - **si le traitement local ne suffit pas** (douleur de palier 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique), envisager de prescrire des **antalgiques** y compris de palier 2 voire 3 si une résistance au palier 2 est constatée.
- En cas de suspicion de **surinfection**, réaliser des prélèvements à visée microbiologique (ex. : PCR HSV1 et 2, VZV et culture mycologique) via écouvillonnage d'une érosion. La surinfection peut être prise en soins par :
  - des traitements antifongiques à action locale ou systémique ;
  - des traitements antiviraux.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

## AUTRE EFFET INDÉSIRABLE CUTANÉ

Des cas de télangiectasies cutanées ont été rapportés dans la littérature avec le trastuzumab emtansine<sup>15,16,17</sup>. Cet effet indésirable n'est pas mentionné dans le RCP du trastuzumab emtansine à date et le lien de causalité avec ce médicament n'a pas encore été établi.

15 Sibaud V et al. T-DM1-related telangiectasias : a potential role in secondary bleeding events. *Ann Oncol*. 2015 Feb ;26(2):436-7. doi : 10.1093/annonc/mdu533.

16 Chen E, et al. Post-marketing safety surveillance of ado-trastuzumab emtansine : a real-world data retrospective cohort study using disproportionality analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2025 May ;24(5):565-576. doi : 10.1080/14740338.2024.2438748.

17 Tyburec et al. Management of hereditary hemorrhagic telangiectasia-like symptoms induced by trastuzumab emtansine in a breast cancer patient : case report. *J Chemother*. 2025 Jul ;37(4):383-387. doi : 10.1080/1120009X.2024.2379169.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 6

## RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

Une des caractéristiques des anti-HER2 injectables est la possibilité d'engendrer des **réactions immunitaires non allergiques** provoquées par la libération de cytokines dans les premières heures suivant l'administration. Contrairement aux réactions de type I, les symptômes semblent s'atténuer à chaque dose suivante.

La fréquence des réactions liées à l'administration varie selon la molécule et la définition utilisée, la fenêtre temporelle étudiée et l'évaluation du premier cycle ou des cycles suivants. Ces différences impliquent une prudence particulière dans l'interprétation des chiffres d'incidence pour différents anticorps. Pour le trastuzumab, il est estimé qu'environ 40 % des patients présenteront une forme de réaction liée à l'administration.

La majorité des réactions liées à l'administration sont d'intensité légère à modérée et tendent à survenir en **début de traitement**, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième administration et de façon moins fréquente lors des injections ultérieures. Ces réactions peuvent aussi être graves, voire mortelles. Ces réactions ont été associées à de **multiples symptômes** pouvant inclure entre autres des frissons, de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, une hypertension, des nausées, des vomissements, des céphalées, un bronchospasme, une désaturation en oxygène, etc.

Une amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique et des réactions retardées avec détérioration clinique rapide ont également été rapportées avec le trastuzumab.

**Les patients présentant une dyspnée de repos en relation avec un stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent avoir un risque accru de réactions fatales liée à l'administration de trastuzumab. Ces patients ne doivent pas être traités par trastuzumab.**

**Délai de survenue :** la majorité de ces événements est survenue *au cours de la première administration* ou pour le trastuzumab dans les 2h 30 après le début de la première perfusion. Des cas ont également été rapportés de façon plus tardive.

**Les réactions d'hypersensibilité vraie (dont la sévérité augmente avec les perfusions successives) sont plus rares avec ces traitements et nécessitent l'arrêt du traitement avec avis multidisciplinaire pour compléments du bilan et décision de la reprise.**



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

Médicaments concernés :  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

TABLEAU 16. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Réaction liée à la perfusion	Très fréquent	trastuzumab* ; pertuzumab
	Fréquent	trastuzumab déruxtécan ; trastuzumab emtansine
Réaction d'hypersensibilité / Hypersensibilité médicamenteuse	Fréquent	trastuzumab ; pertuzumab
	Peu fréquent	trastuzumab + pertuzumab
Réaction anaphylactique	Peu fréquent	pertuzumab
	Rare	trastuzumab
	Indéterminée	trastuzumab + pertuzumab
Choc anaphylactique	Rare	trastuzumab ; pertuzumab
	Indéterminée	trastuzumab + pertuzumab

\*Dans le RCP du trastuzumab, il est indiqué que les EI suivants ont été largement rapportés en association à des réactions liées à la perfusion : tremblements, augmentation de la tension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, flutter cardiaque, tachy-arythmie supra-ventriculaire, palpitations, hypotension, râles sibilants, œdème labial, œdème facial, contraction musculaire.

Le groupe d'experts indique qu'en pratique clinique les réactions / chocs anaphylactiques et syndrome de relargage des cytokines peuvent être observés avec **l'ensemble des anti-HER2 injectables**.

### PRÉVENTION

- Alerter les patients sur le risque de survenue tardive de réactions liées à l'administration et leur recommander de contacter leur équipe soignante si ces symptômes surviennent.
- Une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition de ces événements.

### SURVEILLANCE

- Surveiller étroitement les patients selon les modalités définies dans le tableau 17 (page suivante) pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration ou réactions d'hypersensibilité, en particulier au cours de la première administration.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab dérxutécan

**TABLEAU 17. MODALITÉS D'ADMINISTRATION ET DE SURVEILLANCE DES RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION ASSOCIÉES AUX ANTI-HER2 INJECTABLES SELON LE RCP DE CHAQUE MOLÉCULE**

MÉDICAMENT	MODALITÉS D'ADMINISTRATION ET DE SURVEILLANCE DES PATIENTS
Trastuzumab (voie SC)	Durée de l'injection : <b>2 à 5 minutes</b> Durée de la surveillance du patient : • après la 1 <sup>re</sup> injection : <b>30 minutes</b> • injections suivantes : <b>15 minutes</b>
Trastuzumab (voie IV)	Durée de la perfusion IV : • dose de charge : <b>90 minutes</b> • doses suivantes (si bonne tolérance) : <b>30 minutes</b> Durée de la surveillance du patient : • après la 1 <sup>re</sup> injection : <b>au moins 6 heures</b> • injections suivantes : <b>2 heures</b>
Pertuzumab (voie IV)	Durée de la perfusion IV : • dose de charge : <b>60 minutes</b> • doses suivantes (si bonne tolérance) : <b>30 à 60 minutes</b> Durée de la surveillance du patient : • après la 1 <sup>re</sup> injection : <b>60 minutes</b> • injections suivantes : <b>30 à 60 minutes</b>
Pertuzumab + trastuzumab (voie SC)	Durée de l'injection : • dose de charge : <b>8 minutes</b> • doses suivantes : <b>5 minutes</b> Durée de la surveillance du patient : • après la 1 <sup>re</sup> injection : <b>30 minutes</b> • injections suivantes : <b>15 minutes</b>
Trastuzumab emtansine (voie IV)	Durée de la perfusion IV : • dose de charge : <b>90 minutes</b> • doses suivantes (si bonne tolérance) : <b>30 minutes</b> Durée de la surveillance du patient : • après la 1 <sup>re</sup> injection : <b>90 minutes</b> • injections suivantes : <b>30 minutes</b>
Trastuzumab dérxutécan (voie IV)	Durée de la perfusion IV : • dose de charge : <b>90 minutes</b> • doses suivantes (si bonne tolérance) : <b>30 minutes</b> Durée de la surveillance du patient : • après la 1 <sup>re</sup> injection : <b>60 minutes*</b> • injections suivantes : <b>30 minutes*</b>

\*Selon l'avis du groupe d'experts.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### DIAGNOSTIC

- **Réaliser le dosage de la tryptase<sup>18</sup>** entre 30 minutes et 2 h après le début d'une réaction d'hypersensibilité puis réitérer le dosage de la tryptase à distance (> 24 h) une fois l'épisode résolu.
- **Réaliser un bilan allergologique** pour identifier la présence d'une réaction d'hypersensibilité vraie.

### GESTION

- Si une réaction liée à l'administration survient, **interrompre l'injection** et **surveiller** le patient jusqu'à régression complète des symptômes.
- Traiter les symptômes avec un **analgésique/antipyrétique** comme le paracétamol et/ou un **antihistaminique**. Chez la majorité des patients concernés, les symptômes ont été résolus et les injections suivantes ont pu leur être administrées.
- **Arrêter définitivement le traitement en cas de réaction à l'administration de grade CTCAE 4, de bronchospasme ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë.**

### SUIVI

- Discuter un bilan allergologique.
- Surveiller attentivement l'administration des injections suivantes et adapter le traitement selon les résultats du bilan allergologique et l'avis spécialisé (réduction de la vitesse de perfusion, prémédication).

<sup>18</sup> Pour l'interprétation de la tryptasémie consulter les recommandations en vigueur telles que, à date, celles de la Société française d'allergologie (SFA) disponible sur <https://sfa.lesallergies.fr/wp-content/uploads/Tryptasemie.pdf> ainsi que l'article de S. François et al. Tryptase : un dosage, une formule, plusieurs indications. Rev Fr Allergol. Nov 2022. 62(7):604-608. doi.org/10.1016/j.reval.2022.03.011.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 7 HÉPATOTOXICITÉ

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

Une hépatotoxicité, principalement sous la forme d'une **augmentation asymptomatique des concentrations des transaminases sériques**, a été observée pendant le traitement par ADC anti-HER2.

Lors du traitement par **trastuzumab emtansine**, des troubles hépatobiliaires graves, incluant des cas de **maladie porto-sinusoïdale (MPS) (hyperplasie nodulaire régénérative du foie)**, dont des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse avec une issue fatale, ont été observés.

TABLEAU 18. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Augmentation des transaminases	Très fréquent	trastuzumab emtansine trastuzumab déruxtécan
Atteinte hépatocellulaire ; Hépatite ; Sensibilité du foie à la palpation	Fréquent	trastuzumab
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines ; Augmentation de la bilirubine sanguine	Fréquent	trastuzumab emtansine trastuzumab déruxtécan
Hépatotoxicité, Insuffisance hépatique, Hyperplasie nodulaire régénérative, Hypertension portale	Peu fréquent	trastuzumab emtansine

### PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Avant l'initiation du traitement par anti-HER2, **dépister les facteurs de risque** d'hépatotoxicité et d'hépatopathies chroniques.
- **Surveiller la fonction hépatique – transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, gamma-GT – avant l'initiation du traitement et, pour les ADC, avant chaque administration.** Une surveillance plus fréquente peut être proposée aux patients présentant une pathologie hépatique préexistante, un bilan hépatique initial perturbé ou recevant un autre traitement potentiellement hépatotoxique.
- Informer les patients du risque d'hépatotoxicité avec ces médicaments et des risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GRUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab dérxutécan

### DIAGNOSTIC

- Il est important de déterminer la cause de la toxicité hépatique détectée.
- Des examens complémentaires peuvent être nécessaires pour exclure une cause autre que le traitement anticancéreux (exemples : compression tumorale, obstruction des voies biliaires, infection virale).
- Une MPS doit être évoquée chez tous les patients présentant des **symptômes cliniques ou radiologiques d'hypertension portale** mais n'élimine pas la nécessité d'un bilan étiologique complet.
- Le diagnostic de MPS peut être uniquement confirmé par biopsie.

### GESTION

#### En cas d'anomalie du bilan hépatique

- Limiter les traitements concomitants hépatotoxiques et exclure une consommation de complément alimentaire, phytothérapie ou substance récréative potentiellement hépatotoxique.
- Réaliser une surveillance biologique rapprochée incluant ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine et taux de prothrombine dont la décroissance est un marqueur de gravité et d'évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire.
- Réaliser une surveillance clinique pour éliminer une encéphalopathie (confusion, asterixis) qui est également un signe de gravité.
- Selon la sévérité de la toxicité hépatique, suspendre le traitement par anti-HER2 injectable en fonction des données du RCP des médicaments (voir le tableau 19 ci-dessous pour le trastuzumab emtansine) et des discussions en réunion de concertation pluridisciplinaire.

**TABLEAU 19. MODIFICATIONS DE DOSE DU TRASTUZUMAB EMTANSINE EN FONCTION DES ANOMALIES DU BILAN HÉPATIQUE D'APRÈS LES DONNÉES DU RCP DE CETTE MOLÉCULE**

EFFET INDÉSIRABLE	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DU TRAITEMENT
MODIFICATIONS DE DOSE DANS LE CANCER DU SEIN PRÉCOCE		
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	Grade 2-3 (> 3,0 à ≤ 20 × la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ALAT ne revienne à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 × la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

Augmentation du taux d'aspartate Aminotransférase (ASAT)	Grade 2 ( $> 3,0$ à $\leq 5 \times$ la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 ( $> 5$ à $\leq 20 \times$ la LSN le jour de traitement prévu)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT ne revienne à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 ( $> 20 \times$ la LSN à tout moment)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	BILIT $> 1,0$ à $\leq 2,0 \times$ la LSN le jour de traitement prévu	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à $\leq 1,0 \times$ la LSN, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	BILIT $> 2 \times$ la LSN à tout moment	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
<b>MODIFICATIONS DE DOSE DANS LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE</b>		
Augmentation des transaminases (ASAT/ALAT)	Grade 2 ( $> 2,5$ à $\leq 5 \times$ la LSN)	Continuer le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 ( $> 5$ à $\leq 20 \times$ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT/ALAT ne revienne à un grade $\leq 2$ , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 ( $> 20 \times$ la LSN)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 ( $> 1,5$ à $\leq 3 \times$ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 ( $> 3$ à $\leq 10 \times$ la LSN)	Ne pas administrer le trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 ( $> 10 \times$ la LSN)	Arrêter le traitement avec le trastuzumab emtansine.

Les informations relatives aux ajustements posologiques sont disponibles en Annexe 1.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 8

## NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

**Médicaments concernés :** trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine.

D'après le groupe d'experts, seul le **trastuzumab emtansine** est responsable de neuropathies périphériques car il contient un *payload* inhibiteur de microtubules. Les neuropathies périphériques observées avec les autres anti-HER2 sont principalement des neuropathies séquellaires des traitements antérieurs comme les taxanes ou les sels de platine.

Les neuropathies périphériques rapportées avec le trastuzumab emtansine dans les essais cliniques étaient principalement de grade 1 et de type sensoriel.

TABLEAU 20. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Paresthésie	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab
Neuropathie périphérique	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ( <i>en association à une chimiothérapie</i> ) ; trastuzumab emtansine
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab ( <i>en monothérapie</i> )

### SURVEILLANCE

- Surveiller cliniquement les patients de façon permanente pour des signes/symptômes de neurotoxicité en particulier **avant l'initiation du trastuzumab emtansine** pour avoir une référence.

### GESTION

- **En cas de nouvelle neuropathie périphérique de grade CTCAE 3 ou 4 ou en cas de nouvelle aggravation d'une neuropathie préexistante :**
  - interrompre le traitement par trastuzumab emtansine jusqu'à amélioration à un grade  $\leq 2$  ;
  - adresser le patient à un spécialiste qui pourra recommander si besoin un électromyogramme.
- Lors de la reprise du traitement, une réduction de dose peut être envisagée selon le schéma de réduction de dose indiqué en Annexe 1.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 9

## EFFETS INDÉSIRABLES OPHTALMOLOGIQUES

Médicaments concernés :  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

TABLEAU 21. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Conjonctivite	Très fréquent	trastuzumab
	Fréquent	trastuzumab emtansine
Augmentation de la sécrétion lacrymale	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en association à une chimiothérapie) ; trastuzumab emtansine
	Peu fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)
Sécheresse oculaire	Fréquent	trastuzumab ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
Vision floue/trouble	Fréquent	trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
Cédème papillaire ; Hémorragie rétinienne	Fréquence indéterminée	trastuzumab

Tous les anti-HER2 injectables peuvent être associés à des EI ophtalmologiques venant perturber l'homéostasie de la surface oculaire en particulier les anticorps conjugués à un cytotoxique et le trastuzumab et pertuzumab lorsqu'ils sont associés à une chimiothérapie. Cela revient généralement à l'apparition d'une épithéliopathie cornéenne (kératite et/ou de modifications intra-épithéliales microkystiques) en raison de la toxicité des molécules pour les cellules souches épithéliales cornéennes.

En pratique clinique, pour les anti-HER2 injectables, ces EI se limitent essentiellement à une kératite qui est limitée et peu symptomatique (périphérique donc n'entraînant pas vraiment de baisse de vision), mais qui peuvent se majorer en cas de toxicités liées à d'autres molécules (paclitaxel par exemple) ou à des surfaces oculaires fragiles préexistantes. Cette kératite entraîne d'autres signes cliniques (« conjonctivite » qui est en fait probablement une hyperhémie conjonctivale réactionnelle à la kératite, un larmoiement quantitativement augmenté mais de moindre « qualité », d'où le qualificatif de sécheresse oculaire également attribué).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

## PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Possibilité d'instaurer un traitement préventif par larmes artificielles.
- Conseiller au patient une autosurveillance des symptômes ophtalmologiques.

## DIAGNOSTIC

- Un **avis ophtalmologique systématique** est nécessaire en cas de **symptômes oculaires**.
- Un **avis ophtalmologique urgent** est nécessaire en cas de survenue d'une **vision floue**.

## GESTION

- **En cas de symptômes ophtalmologiques entraînant un retentissement sur la qualité de vie du patient :**
  - maintenir le traitement par anti-HER2 injectable ;
  - adresser le patient à un ophtalmologiste qui établira un diagnostic et adaptera le traitement à destination de la surface oculaire : soins de paupières, larmes artificielles et pommade ophtalmique si nécessaire (liste non exhaustive) ;
  - des mesures complémentaires peuvent être proposées aux patients en cas de symptômes oculaires :
    - porter des lunettes solaires offrant une protection contre les UV,
    - éviter le port de lentille de contact,
    - limiter le maquillage.

## SUIVI

- Un contrôle ophtalmologique de réévaluation est à effectuer si nécessaire par l'ophtalmologiste, en fonction de la sévérité de l'EI.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

# 10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

## TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES

TABLEAU 22. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Douleurs musculosquelettiques	Très fréquent	trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
Arthralgie	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ; trastuzumab emtansine
Myalgie	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
Extrémités douloureuses	Très fréquent	pertuzumab ; trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab ; trastuzumab + pertuzumab
Douleur osseuse, dorsalgie, spasme musculaire, cervicalgie	Fréquent	trastuzumab ; trastuzumab déruxtécan
Arthrite	Fréquent	trastuzumab

Le groupe d'experts précise que les troubles musculosquelettiques (notamment myalgies, arthralgies) sont fréquemment rapportés par les patients.

Ces troubles musculosquelettiques sont généralement légers à modérés et rarement limitants, mais peuvent affecter la qualité de vie. Ils peuvent aussi être en lien avec les traitements concomitants ou antérieurs (ex. : hormonothérapies, chimiothérapies).

### PRÉVENTION ET SURVEILLANCE

- Rechercher systématiquement, lors des consultations médicales, les symptômes musculosquelettiques, dont la douleur.
- Encourager les patients à avoir une activité physique régulière.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab,  
trastuzumab + pertuzumab,  
trastuzumab emtansine,  
trastuzumab déruxtécan

### • **Facteurs de risque :**

- douleurs préexistantes avant l'instauration du traitement ;
- antécédent de traitement par taxane ;
- présence d'une arthrose ;
- patiente en aménorrhée hormono-induite.

### DIAGNOSTIC

- Évaluer les autres causes possibles de troubles musculosquelettiques et notamment les traitements concomitants pris par le patient.

### GESTION

- Rassurer les patients sur ces douleurs, expliquer leur étiologie (mécanique, arthrosique...) et les inciter à **maintenir une activité physique régulière adaptée**.
- Discuter les **approches non pharmacologiques** telles que kinésithérapie, physiothérapie, balnéothérapie, acupuncture, techniques de relaxation.
- Si douleurs reliées au traitement anti-HER2, proposer un **traitement antalgique ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens** en cures courtes et en prenant en compte le rapport bénéfice/risque, selon la sévérité des arthralgies.
- **En cas de douleur sévère :**
  - maintenir une activité physique régulière adaptée ;
  - éviter les mouvements répétés ;
  - demander un avis rhumatologique en cas de douleurs articulaires avec manifestations inflammatoires pour éliminer un rhumatisme inflammatoire débutant ;
  - en dernier recours, à visée de test diagnostique, envisager une interruption temporaire du traitement, **encadrée** et en accord avec le médecin prescripteur de l'anti-HER2.

### FATIGUE

La fatigue, multifactorielle, peut être aggravée par les anti-HER2 et notamment le **trastuzumab déruxtécan** en cas d'utilisation prolongée. La fatigue peut aussi être en lien avec les traitements concomitants ou antérieurs (ex. : hormonothérapies, chimiothérapies).



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Médicaments concernés :**  
trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab déruxtécan

TABLEAU 23. FRÉQUENCE (RCP)

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE	MÉDICAMENT
Fatigue	Très fréquent	trastuzumab ; pertuzumab ; trastuzumab + pertuzumab (en association avec une chimiothérapie) ; trastuzumab emtansine ; trastuzumab déruxtécan
	Fréquent	trastuzumab + pertuzumab (en monothérapie)

### PRÉVENTION

- Pratiquer une **activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue et peut être prescrite par le médecin. Elle peut faire l'objet d'une prise en charge financière, notamment pour la réalisation du bilan initial, dans le cadre des soins de support délivrés au patient atteint de cancer.

### SURVEILLANCE

- Rechercher la fatigue  **systématiquement**  lors des consultations médicales.
- Si le patient ressent une fatigue, réaliser  **une évaluation de son intensité**  grâce à l'utilisation du score de Performance status de l'OMS ou du score de Karnofsky et s'appuyer également sur la classification CTCAE.

### GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple :**
  - comorbidités ;
  - douleur ;
  - dépression et anxiété ;
  - anémie ;
  - infection ;
  - hypothyroïdie ;
  - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes ;
  - dénutrition ;
  - perturbation du sommeil.
- **Orienter le patient vers une équipe de soins de support pour une prise en charge multidisciplinaire.**



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner aux patients :**
  - avoir une activité physique régulière, adaptée à sa situation ;
  - prioriser ses activités, prévoir un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 1 h afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne, structurer son quotidien, faire une activité à la fois ;
  - se divertir et varier les activités de loisirs (exemples : jeu, musique, lecture, activités sociales) ;
  - éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.
- Une fatigue importante imputée au **trastuzumab déruxtécan** peut nécessiter une **adaptation de dose ou une interruption du traitement** à discuter de manière collégiale et avec le patient.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**ADC** : anticorps drogue-conjugués

**AFSOS** : Association francophone des soins oncologiques  
de support

**ALAT** : alanine-aminotransférase

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

**ASAT** : aspartate-aminotransférase

**ASCO** : *American Society of Clinical Oncology*

**CGR** : concentrés de globules rouges

**CTCAE** : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**ECG** : électrocardiogramme

**EFR** : épreuves fonctionnelles respiratoires

**EI** : effet(s) indésirable(s)

**EMA** : *European Medicines Agency*

**EPO** : érythropoïétine (agents stimulant l'érythropoïèse)

**ESC** : *European Society of Cardiology*

**ESMO** : *European Society for Medical Oncology*

**ETT** : échocardiographie transthoracique

**FEVG** : fraction d'éjection ventriculaire gauche

**GGT** : gamma-glutamyltranspeptidase

**HAS** : Haute Autorité de santé

**HER2** : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*

**Score HFA-ICOS** : *Heart Failure Association and International  
Cardio-Oncology Society score*

**HNR** : hyperplasie nodulaire régénérative

**HTA** : hypertension artérielle

**HSV** : virus herpes simplex

**IC** : insuffisance cardiaque

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**LBA** : lavage broncho-alvéolaire

**MARR** : mesures additionnelles de réduction du risque

**MPS** : maladie porto-sinusoïdale

**MUGA** : ventriculographie isotopique

**NCCN** : *National Comprehensive Cancer Network*

**NFS** : numération formule sanguine

**PA** : pression artérielle

**PAL** : phosphatase alcaline

**PCR** : réaction en chaîne par polymérase

**PGR** : plan de gestion des risques

**PID** : pneumopathies interstitielles diffuses

**RCP** : résumé des caractéristiques du produit

**SGL** : strain global longitudinal

**TDM** : tomodensitométrie

**VZV** : virus varicelle zona



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : SCHÉMAS DE RÉDUCTION DE DOSE DES ANTICORPS CONJUGUÉS D'APRÈS LES INFORMATIONS DE LEUR RCP

**TABLEAU 24. SCHÉMA DE RÉDUCTION DE DOSE DU TRASTUZUMAB DÉRUXTÉCAN**

SCHÉMA DE RÉDUCTION DE DOSE	CANCER DU SEIN	CANCER DE L'ESTOMAC
Dose initiale recommandée	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Première réduction de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/k
Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Autre réduction de dose nécessaire	Arrêter le traitement	Arrêter le traitement

**TABLEAU 25. SCHÉMA DE RÉDUCTION DE DOSE DU TRASTUZUMAB EMTANSINE**

SCHÉMA DE RÉDUCTION DE DOSE	DOSE À ADMINISTRER
Dose initiale recommandée	3,6 mg/kg
Première réduction de dose	3 mg/kg
Deuxième réduction de dose	2,4 mg/kg
Autre réduction de dose nécessaire	Arrêt du traitement



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## ANNEXE 2 : CONDUITES À TENIR GÉNÉRALES COMPLÉMENTAIRES NON SPÉCIFIQUES DES TRAITEMENTS ANTI-HER2 INJECTABLES

### Traitement de l'anémie induite par un traitement anticancéreux

- Outre la prise du traitement par anti-HER2 injectable, **identifier et traiter toute autre cause possible de l'anémie** (carentielle – fer, vitamines B9, B12 –, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- Gérer l'anémie par des **réductions de dose ou une interruption du traitement si le taux d'hémoglobine est < à 8 g/dL** (grade CTCAE 3) et, le cas échéant, initier un traitement **correcteur de l'anémie**.
- Surveiller régulièrement l'hémogramme.

#### • Objectif du traitement de l'anémie :

- améliorer ou réduire les symptômes de l'anémie, en particulier la fatigue et la dyspnée ;
- améliorer la qualité de vie des patients ;
- permettre la poursuite du traitement anticancéreux ;
- éviter la survenue de complications telle qu'une décompensation cardiaque.

#### • Traitement de l'anémie :

- Si le taux d'hémoglobine est inférieur à **10 g/dL**, envisager un traitement de l'anémie en prenant en compte le caractère symptomatique de l'anémie.
- L'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine **entre 10 et 12 g/dL chez l'adulte**.

Le traitement de l'anémie peut faire appel :

- à la correction de la cause identifiée de l'anémie (ex : supplémentation en fer si carence), en dehors de la prise du traitement anticancéreux,
- ou à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

#### • Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) :

- Objectifs :
  - remontée rapide du taux d'hémoglobine ;
  - amélioration rapide des symptômes de l'anémie.
- Recommandée chez les patients :
  - dont le taux d'hémoglobine est inférieur à **8 g/dL**. Ce seuil peut être augmenté selon les antécédents et les comorbidités du patient (exemple : pathologie cardiovasculaire associée, mauvaise tolérance clinique de l'anémie), sans dépasser 10 g/dL ;
  - et/ou ayant des symptômes sévères ou mal tolérés d'anémie.
- Toutefois, la décision de transfusion de CGR doit tenir compte d'une évaluation individuelle de chaque patient, de la sévérité de l'anémie, de la présence et de la sévérité des comorbidités et de l'appréciation clinique du médecin.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## Contre-indications et surveillance clinique à appliquer lors d'une corticothérapie (introduite pour une PID par exemple)

- Les corticoïdes sont **contre-indiqués** chez les patients présentant des infections aiguës sous-jacentes, en particulier des infections fongiques virales et systémiques.
- Une prudence accrue est de mise lors de l'administration simultanée de corticoïdes et d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques, tels que certains anti-infectieux. Ces agents peuvent augmenter la concentration plasmatique des corticoïdes et leur co-administration peut ainsi entraîner une augmentation des effets indésirables associés aux corticoïdes.

Les EI pouvant être associés à la corticothérapie sont les suivants : hyperglycémie et diabète, dyslipidémie, infections opportunistes, troubles cognitifs et psychiatriques, ostéoporose, inhibition de l'axe corticotrope, aspect cushingoïde et prise de poids, hypertension artérielle, cataracte et glaucome, EI cutanés, EI gastro-intestinaux, obésité, myopathie.

- Les **comorbidités** telles qu'une hypertension artérielle, un diabète, de l'ostéoporose, une infection active, une cataracte et un glaucome préexistants doivent être **identifiées** et **traitées** avant et pendant le traitement par corticoïdes.
- En cas de **prise au long cours d'une corticothérapie** (> 3 mois à une dose de 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone), une évaluation et une surveillance des fonctions suivantes doivent être réalisées :
  - **statut osseux** (se référer à la recommandation sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite<sup>19</sup>) ;
  - **dyslipidémie et risque cardiovasculaire** ;
  - **hyperglycémie et diabète** ;
  - **hypertension artérielle** ;
  - **examen ophtalmologique**.

19 Briot K, et al. Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine. 2014 Dec ;81(6):493-501.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

### Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

TOXICITÉS CARDIAQUES					
CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Dysfonction ventriculaire gauche</b>	-	-	Symptomatique en raison d'une baisse de la fraction d'éjection répondant à l'intervention	Insuffisance cardiaque réfractaire ou mal contrôlée en raison d'une diminution de la fraction d'éjection ; une intervention telle qu'un dispositif d'assistance ventriculaire, un soutien vasopresseur intraveineux ou une transplantation cardiaque est indiquée.	Décès
Définition : trouble caractérisé par l'incapacité du ventricule gauche à produire un débit adéquat.					
<b>Insuffisance cardiaque</b>	Asymptomatique avec des anomalies biologiques (ex. : BNP) ou d'imagerie cardiaque.	Symptômes lors d'une activité ou d'un effort modéré	Symptômes au repos ou lors d'une activité ou d'un effort minimal ; hospitalisation ; nouvelle apparition de symptômes	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente indiquée (par exemple, traitement intraveineux continu ou soutien hémodynamique mécanique).	Décès

TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES					
CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Anémie</b>	Hémoglobine (Hb) <LIN – 10,0 g/dL ; <LIN – 6,2 mmol/L ; <LIN – 100 g/L	Hb <10,0 – 8,0 g/dL ; <6,2 – 4,9 mmol/L ; <100 – 80 g/L	Hb <8,0 g/dL ; <4,9 mmol/L ; <80 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; intervention urgente indiquée	Décès
Définition : trouble caractérisé par une réduction de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes de l'anémie peuvent inclure la pâleur de la peau et des muqueuses, l'essoufflement, des palpitations cardiaques, des souffles systoliques faibles, la léthargie et la fatigabilité.					
<b>Taux de polynucléaires neutrophiles diminué</b>	PNN < LIN – 1 500/mm <sup>3</sup> ; < LIN – 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	PNN < 1 500 – 1 000/mm <sup>3</sup> ; < 1,5 – 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	PNN < 1 000 – 500/mm <sup>3</sup> ; < 1,0 – 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	PNN < 500/mm <sup>3</sup> ; < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	-
Définition : un résultat de laboratoire indiquant une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans un échantillon sanguin.					



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

### TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Taux de plaquettes diminué</b>	< LIN – 75,000/mm <sup>3</sup> ; < LIN – 75,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 75,000 – 50,000/mm <sup>3</sup> ; < 75,0 – 50,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 50,000 – 25,000/mm <sup>3</sup> ; < 50,0 – 25,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 25,000/mm <sup>3</sup> ; < 25,0 x 10 <sup>9</sup> /L	-

Définition : un résultat de laboratoire indiquant une diminution du nombre de plaquettes dans un échantillon sanguin.

### TOXICITÉS PULMONAIRES

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Pneumopathie</b>	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention médicale.	Symptomatique ; nécessitant une intervention médicale ; interférant avec les activités de la vie quotidienne.	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une oxygénothérapie.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en soin en urgence (ex. : trachéotomie ou intubation).	Décès

Définition : trouble caractérisé par une inflammation locale ou diffuse du parenchyme pulmonaire.

### TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Diarrhée</b>	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial. Augmentation légère des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	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 ; interférant avec les activités de la vie quotidienne.	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; nécessitant une hospitalisation ; augmentation importante des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en soin en urgence.	Décès

Définition : trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Alanine aminotransférase augmentée</b>	> LSN – 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 – 3,0 x LSN si valeur de base anormale	> 3,0 – 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 – 5,0 x LSN si valeur de base anormale ;	> 5,0 – 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 – 20,0 x LSN si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20,0 x LSN si valeur de base anormale	-
Définition : trouble caractérisé par des résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.					
<b>Aspartate Aminotransférase augmentée</b>	> LSN – 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 – 3,0 x LSN si valeur de base anormale	> 3,0 – 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 – 5,0 x LSN si valeur de base anormale	> 5,0 – 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 – 20,0 x LSN si valeur de base anormale	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20,0 x LSN si valeur de base anormale	-
Définition : trouble caractérisé par des résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin.					
<b>Bilirubinémie augmentée</b>	> LSN – 1,5 x LSN si valeur de base normale ; > 1,0 – 1,5 x LSN si valeur de base anormale	> 1,5 – 3,0 x LSN si valeur de base normale ; > 1,5 – 3 x LSN si valeur de base anormale	> 3,0 – 10,0 x LSN > 10,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 10,0 x LSN si valeur de base anormale	> 10,0 x LSN si valeur de base normale ; > 10,0 x LSN si valeur de base anormale	
Définition : trouble caractérisé par des résultats biologiques indiquant un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang. Un excès de bilirubine est associé à un ictère.					

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## AFFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Prurit</b>	Légère ou localisée ; intervention topique indiquée	Généralisée et intermittente ; modifications cutanées dues au grattage (par exemple, œdème, papulation, excoriations, lichénification, suintement/croûtes) ; intervention orale indiquée ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Généralisé et constant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil ; corticostéroïde systémique ou traitement immunosuppresseur indiqué.	-	-
Définition : trouble caractérisé par une sensation de démangeaison intense.					
<b>Sécheresse cutanée</b>	Couvrant < 10 % de la surface corporelle et sans érythème ou prurit associé	Couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle et associée à un érythème ou à un prurit ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Couvrant > 30 % de la surface corporelle et associée à un prurit ; limitant l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.	-	-
Définition : trouble caractérisé par une peau floconneuse et terne ; les pores sont généralement fins, la texture est fine comme du papier.					
<b>Alopécie</b>	Perte de cheveux < 50 % de la normale pour l'individu concerné, qui n'est pas évidente de loin mais seulement à l'examen de près ; une coiffure différente peut être nécessaire pour couvrir la perte de cheveux, mais il n'est pas nécessaire d'utiliser une perruque ou un postiche pour la camoufler.	Perte de cheveux ≥ 50 % de la normale pour l'individu et facilement visible pour les autres ; une perruque ou un postiche est nécessaire si le patient souhaite camoufler complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial.	-	-	-
Définition : trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné, à un âge et à un endroit du corps donnés.					

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## AFFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Paronychie</b>	Œdème ou érythème du pli de l'ongle ; rupture de la cuticule	Intervention locale indiquée ; intervention orale indiquée (par exemple, antibiotique, antifongique, antiviral) ; œdème ou érythème du pli de l'ongle avec douleur ; associé à un écoulement ou à une séparation de la plaque de l'ongle ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Intervention chirurgicale indiquée ; antibiotiques IV indiqués ; limitation de l'autonomie en matière d'activités de la vie quotidienne	-	-
Définition : trouble caractérisé par un processus infectieux touchant les tissus mous autour de l'ongle.					

## TOXICITÉS NEUROLOGIQUES

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Neuropathie motrice périphérique</b>	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement	Symptômes modérés ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; intervention urgente indiquée	Décès
Définition : trouble caractérisé par une lésion ou un dysfonctionnement des nerfs moteurs périphériques.					
<b>Neuropathie périphérique sensitive</b>	Asymptomatique	Symptômes modérés ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; intervention urgente indiquée	-
Définition : trouble caractérisé par une lésion ou un dysfonctionnement des nerfs sensoriels périphériques.					

Suite du tableau →



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## TROUBLES GÉNÉRAUX

CTCAE V5.0 TERME	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
<b>Fatigue</b>	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Définition : trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.					
<b>Réaction à la perfusion</b>	Réaction légère et transitoire ; l'interruption de la perfusion n'est pas indiquée ; l'intervention n'est pas indiquée.	Le traitement ou l'interruption de la perfusion est indiqué mais répond rapidement au traitement symptomatique (par exemple, antihistaminiques, AINS, narcotiques, fluides IV) ; les médicaments prophylactiques sont indiqués pour <= 24 h>.	Prolongée (par exemple, ne répondant pas rapidement aux médicaments symptomatiques et/ou à une brève interruption de la perfusion) ; récurrence des symptômes après l'amélioration initiale ; hospitalisation indiquée pour les séquelles cliniques.	Conséquences mortelles ; intervention urgente indiquée	Décès
Définition : trouble caractérisé par une réaction indésirable à la perfusion de substances pharmacologiques ou biologiques.					



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## BIBLIOGRAPHIE

### DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES

- Résumé des caractéristiques du produit HERCEPTIN®, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62712079/extrait#tab-rcp-et-notice> consulté le 1<sup>er</sup> août 2025.
- Résumé des caractéristiques du produit PERJETA® <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60912227/extrait> consulté le 1<sup>er</sup> août 2025.
- Résumé des caractéristiques du produit PHESGO® <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67178992/extrait> consulté le 1<sup>er</sup> août 2025.
- Résumé des caractéristiques du produit KADCYLA® <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64565603/extrait> consulté le 1<sup>er</sup> août 2025.
- Résumé des caractéristiques du produit ENHERTU® <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63648081/extrait> consulté le 1<sup>er</sup> août 2025.
- Avis HAS disponibles pour chaque molécule sur le site <https://www.has-sante.fr/> consulté le 1<sup>er</sup> août 2025.
- Guide destiné aux professionnels de santé – Mesure Additionnelle de Réduction du Risque de pneumopathie ENHERTU® trastuzumab déruxtécan. Version 3. Novembre 2023.
- Carte patient. Risque important de problèmes pulmonaires avec ENHERTU® trastuzumab déruxtécan. Version 3. Novembre 2023.

### RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES, EUROPÉENNES ET FRANÇAISES

- **AFSOS**. Prise en charge des Nausées-Vomissements Anticancéreux-Induits. sept 2024.
- **ASCO** Guideline Update: Antiemetics. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2782-2797. doi: 10.1200/JCO.20.01296.
- **ESC** 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: Eur Heart J. 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196.
- **ESC** Lyon AR, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.
- **ESMO** 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open. 2024 Feb;9(2):102195. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102195.
- **ESMO** Multidisciplinary clinical guidelines in proactive monitoring, early diagnosis, and effective management of trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-induced interstitial lung disease (ILD) in breast cancer patients. ESMO Open. 2023 Dec;8(6):102043. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102043.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

- **ESMO** Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
- **ESMO** Clinical Practice Guidelines: Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.
- **ESMO** Clinical Practice Guidelines: Diarrhoea in adult cancer patients. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv126-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdy145.
- **ESMO** Clinical Practice Guidelines: Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv100-iv118. doi: 10.1093/annonc/mdx216. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv260. doi: 10.1093/annonc/mdy158.
- **NCCN** Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. v2.2024. Sept 2024.
- **NCCN** Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hematopoietic Growth Factors Version 1.2025. Oct 2024.
- **NCCN** Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 3.2024. Aug 2024.

## EXPERTISES DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- Avis d'experts – Effets indésirables des inhibiteurs intracellulaires des récepteurs EGFR et HER2 (lapatinib et tucatinib), septembre 2022. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/inhibiteurs-intracellulaires-des-recepteurs-egfr-et-her2-lapatinib-et-tucatinib>
- Avis d'experts – Effets indésirables des inhibiteurs de PARP, septembre 2022. Disponible sur :
- Référentiel – Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, avril 2023. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/inhibiteurs-de-parp-olaparib-niraparib-rucaparib-talazoparib>
- Référentiel – Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, avril 2023. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/prevention-et-gestion-des-effets-indesirables-des-anticancereux-hormonotherapies-dans-le-traitement-adjuvant-des-cancers-du-sein>

## ARTICLES COMPLÉMENTAIRES PROPOSÉS PAR LES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL OU RELECTEURS

- Chen E, et al. Post-marketing safety surveillance of ado-trastuzumab emtansine: a real-world data retrospective cohort study using disproportionality analysis. Expert Opin Drug Saf. 2025 May;24(5):565-576. doi: 10.1080/14740338.2024.2438748.
- Chiu JWY, et al. Clinical Guidance on the Monitoring and Management of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)-Related Adverse Events: Insights from an Asia-Pacific Multidisciplinary Panel. Drug Saf. 2023 Oct;46(10):927-949.
- Ciruelos E, et al. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: Expert opinion on adverse event management. Clin Transl Oncol. 2024 Jul;26(7):1539-1548.
- Deklerck E, Denys H, Kreps EO. Corneal features in trastuzumab emtansine treatment: not a rare occurrence. Breast Cancer Res Treat. 2019;175(2):525-530.
- Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(10):589-604.
- Elu L. et al. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)-associated interstitial lung disease (ILD) in a large real-world French cohort of patients with HER2-driven breast cancer and other malignancies. European Respiratory Journal. 2024 ; 64(suppl 68) doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA682>.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

- Maurier L, et al. Pneumopathies interstitielles diffuses induites par les anticorps conjugués [Diffuse interstitial lung disease induced by antibody-drug conjugates]. *Rev Mal Respir.* 2025 May;42(5):274-285. French. doi: 10.1016/j.rmr.2025.03.003.
- Pedersini R, et al. Gastrointestinal Toxicity of Antibody Drug Conjugates (ADCs) in Metastatic Breast Cancer: A Pooled Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2024 Jul;24(5):411-420.
- Powell C.A. et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open.* 2022;7(4):100554. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100554.
- Sibaud V et al. T-DM1-related telangiectasias: a potential role in secondary bleeding events. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):436-7. doi: 10.1093/annonc/mdu533.
- Tyburec et al. Management of hereditary hemorrhagic telangiectasia-like symptoms induced by trastuzumab emtansine in a breast cancer patient: case report. *J Chemother.* 2025 Jul;37(4):383-387. doi: 10.1080/1120009X.2024.2379169.



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GRUPE DE TRAVAIL

## GRUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

### ORGANISMES PROFESSIONNELS SOLlicitÉS AYANT PROPOSÉ DES EXPERTS CONVIÉS À TITRE INDIVIDUEL DANS LES GROUPES DE TRAVAIL/RELECTURE

Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC)  
Collège de la médecine générale (CMG)  
Fédération française de cancérologie digestive (FFCD)  
Intergroupe de l'association de recherche sur les cancers dont gynécologiques (ARCAGY) et groupe d'investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens et du sein (GINECO)  
Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO)  
Société française du cancer (SFC)  
Société française de cardiologie (SFC)  
Société française de dermatologie (SFD)  
Société française d'ophtalmologie (SFO)  
Société française de pharmacie clinique (SFPC)  
Société française de pharmacie oncologique (SFPO)  
Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM)  
Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)  
Société de pneumologie de langue française (SPLF)

Ainsi que les dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC) et le réseau des OMEDIT.

### GRUPE DE TRAVAIL

Dr **BLONZ Cyriac**, oncologue médical, Hôpital Privé du Confluent, Nantes  
Dr **COUSSIROU Julie**, pharmacien hospitalier, Institut Sainte-Catherine, Avignon  
Pr **DALENC Florence**, oncologue médical, Oncopole Claudius Regaud – IUCT, Toulouse  
Dr **FRANCOIS Laurent**, cardiologue, Hôpital Louis Pradel – HCL, Bron et Hôpital Lyon Sud – HCL, Oullins Pierre-Bénite  
M<sup>me</sup> **GARCIA Laure**, infirmière en pratique avancée en oncologie, Institut Curie, Saint-Cloud  
M<sup>me</sup> **GAZAGNES-SABLAYROLLES Marion**, infirmière, Oncopole Claudius Regaud – IUCT, Toulouse  
Dr **GRINDA Thomas**, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif  
Dr **JARY Marine**, oncologue médical, CHU de Clermont-Ferrand  
Dr **MANSI Laura**, oncologue médical, CHU de Besançon  
Dr **MAS Léo**, onco-hépto-gastroentérologue, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris  
Pr **MATET Alexandre**, onco-ophtalmologue, Institut Curie, Paris  
Dr **MIRABEL Mariana**, cardiologue, Institut mutualiste Montsouris, Paris



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

**Dr NAHON-ESTEVE Sacha**, ophtalmologue, CHU de Nice  
**Pr PLANCHARD David**, onco-pneumologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif  
**Dr RANDRIAN Violaine**, gastroentérologue, CHU de Poitiers  
**Pr ROUGE BUGAT Marie-Eve**, médecin généraliste, IUCT-Oncopole et Université Paul Sabatier, Toulouse  
**Dr RUELLAN Anne-Lise**, pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance, CHU de Nantes  
**Dr SAKKAL Madona**, onco-dermatologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif  
**Dr SMOLENSCHI Cristina**, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif  
**Dr THOMAS-JEAN Fabienne**, pharmacien biologiste, IUCT-Oncopole et Université Paul Sabatier, Toulouse  
**Dr TOMASINI Pascale**, onco-pneumologue, Hôpital Nord – APHM, Marseille  
**Dr TURPIN Anthony**, oncologue médical, CHU de Lille et CH HAZEBROUCK  
**Dr ZEHOU Ouidad**, onco-dermatologue, Hôpital Henri Mondor – APHP, Créteil

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance.

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence – Santé<sup>20</sup>.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC<sup>21</sup>.

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence – Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTE<sup>22</sup>.

## REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS DU GROUPE DE TRAVAIL

**Dr LE DEROFF POUPEAU Céline**, pharmacien, OMEDIT Bretagne, Quimper  
**Dr LOPEZ Alice**, pharmacien, OMEDIT Nouvelle-Aquitaine, Guadeloupe Guyane, Bordeaux

## COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

**SAGOT Lucie**, cheffe de projets, département médicament, direction des Recommandations et du Médicament  
**DUPERRAY Marianne**, directrice, direction des Recommandations et du Médicament

20 La base de données publique Transparence – Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

21 <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

22 <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GROUPE DE TRAVAIL

## RELECTEURS

4 relecteurs professionnels de santé n'ont pas souhaité être cités.  
3 représentants de patients ont également participé à la relecture.

**Dr ALBRAND Gilles**, gériatre, Hôpital Lyon-Sud – HCL, Oullins-Pierre-Bénite  
**Dr ANCEL Julien**, pneumologue, CHU de Reims  
**Dr ANTOINE Valery**, gériatre, CHU de Caremeau, Nîmes  
**Dr ARBAULT-BITTON Chloé**, cardiologue, Hôpital Européen, Marseille  
**Dr ARNAULT Jean-Philippe**, dermatologue, CHU Amiens-Picardie, Amiens  
**Pr AULIAC Jean Bernard**, pneumologue, CHI de Créteil  
**Dr AVRILLON Virginie**, pneumologue, Centre Léon Bérard, Lyon  
**Dr BAUDET Mathilde**, cardiologue, Hôpital Saint-Joseph, Paris  
**Dr BELLAR CHARIDINE Nadoua**, oncologue médical, Hôpital privé de la Seine Saint Denis, Le Blanc-Mesnil  
**M<sup>me</sup> BENAVENTE Émilie**, infirmier en pratique avancée, GH Bretagne Sud, Lorient  
**Dr BERDAH Jean-François**, oncologue médical, CH d'Ajaccio  
**Dr BRUNET Maxime**, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux  
**Dr CHAIGNEAU Loïc**, oncologue médical, CHU de Besançon  
**Dr CHEVRIER Régine**, pharmacien hospitalier, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand  
**Dr COLIAT Pierre**, pharmacien hospitalier, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg  
**Dr COLLARD Olivier**, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand  
**M<sup>me</sup> COMTE Grâce**, IDE, CH de Roanne  
**Dr CORBAUX Pauline**, oncologue médical, Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne  
**Dr CORNEA CLAUDIU Pavel**, oncologue médical, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille  
**Dr DE PASQUALE Eric**, gériatre, CH de Saintes  
**Dr DEMAREZ-LAMBON Béangère**, dermatologue, Institut Paoli Calmette, Marseille  
**Dr EDERHY Stéphane**, cardiologue, Hôpital Saint Antoine – APHP, Paris  
**Dr ESSNER Christine**, oncologue médical, Hôpitaux Civils de Colmar  
**Dr FAVEYRIAL Audrey**, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen  
**Dr FAVIER Emilie**, médecin généraliste, hôpital privé de la Loire, Saint-Étienne  
**Dr GARNIER Louis**, oncologue médical, clinique du Val d'Ouest, Écully  
**Dr GASPERI Emmanuel**, pharmacien hospitalier, CH St Briec/Paimpol/Tréguier, Paimpol  
**M<sup>me</sup> GEORGEON Vanessa**, IPA, CHI Nord Ardennes, Charleville-Mézières  
**Dr GERAUD Arthur**, oncologue médical, Institut Paoli Calmettes, Marseille  
**Dr GIRARD Antoine**, médecin nucléaire, CHU Amiens-Picardie, Amiens  
**Dr GUARINO Valentina**, pharmacien hospitalier, CH de Troyes  
**Dr HANQUIEZ Thomas**, cardiologue, CHU Amiens-Picardie, Amiens  
**Dr HERRMANN Tressie**, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand,  
**Dr JACQUET Emmanuelle**, oncologue médical, CHU de Grenoble  
**Dr JACQUET Jean-Pierre**, médecin généraliste, retraité, Challes Les Eaux



PRÉAMBULE

INTRODUCTION

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

1 CARDIOTOXICITÉ

2 HÉMATOLOGIQUES

3 PULMONAIRES

4 GASTRO-INTESTINAUX

5 CUTANÉO-MUQUEUX

6 RÉACTIONS LIÉES  
À L'ADMINISTRATION

7 HÉPATOTOXICITÉ

8 NEUROPATHIES  
PÉRIPHÉRIQUES

9 OPHTALMOLOGIQUES

10 AUTRES EFFETS  
INDÉSIRABLES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

GRUPE DE TRAVAIL

**Dr JANELA-LAPERT Raphaël**, dermatologue, CHU de Rouen  
**M<sup>me</sup> LOUVET Aurélie**, IDE, 3C des 3 Caps – CH de Boulogne-sur-Mer  
**Pr MANFREDI Sylvain**, hépato-gastroentérologue, CHU de Dijon  
**Dr MARIE Guillaume**, oncologue médical, CH de Boulogne-sur-Mer  
**M<sup>me</sup> MARTIN Camille**, IPA, CH de Vichy  
**Pr MAZIERES Julien**, pneumologue, CHU de Toulouse  
**Dr MEUNIER Lucy**, hépato-gastroentérologue, CHU de Montpellier  
**Dr NIEMIER Jean-Yves**, gériatre, CHRU de Nancy / Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy  
**Dr PAMART Guillaume**, pneumologue, CHU de Strasbourg  
**Dr PARENT Damien**, pharmacien hospitalier, Institut Godinot, Reims  
**Dr PRULHIERE Karinne**, oncologue médical, Intergroupe de cancérologie et d'onco-radiothérapie du Nord-Est, Reims  
**Dr RANNOU Marianne**, pharmacien hospitalier, CH de Valence  
**Dr SEGURA-DJEZZAR Carine**, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen  
**Dr SOBKENG GOUFACK Enam**, hépato-gastroentérologue, CH de Château-Thierry  
**Dr SPAETH Dominique**, oncologue médical, Centre d'Oncologie de Gentilly, Nancy  
**Dr TRAVERT Camille**, pneumologue, CHU de Montpellier  
**Dr TRUFFLANDIER Nathalie**, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle  
**M<sup>me</sup> VANDERSPEETEN Karen**, IPA, CH de l'Ouest Guyanais, Saint Laurent Du Maroni  
**Pr VIGUIER Manuelle**, dermatologue, Hôpital Robert Debré, Reims  
**Dr WANKPO N'détodji Bill Baron**, Interniste, CHU de Guyane, St Laurent Du Maroni  
**Pr ZAANAN Aziz**, hépato-gastroentérologue, Hôpital Européen Georges Pompidou – APHP, Paris  
**Dr ZEGHONDY Jean**, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif



Édité par l'Institut national du cancer (INCa)  
Tous droits réservés – Siren 185 512 777  
Conception : INCa  
Réalisation : Desk ([www.desk53.com.fr](http://www.desk53.com.fr))

ISBN : 978-2-38559-194-6  
ISBN net : 978-2-38559-195-3

DÉPÔT LÉGAL MAI 2026

Pour plus d'informations

[cancer.fr](https://www.cancer.fr)

Institut national du cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)