

JUILLET 2022

VERSION INTERACTIVE

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE

Avis d'experts

**Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans le cancer du sein
Inhibiteurs intracellulaires des récepteurs EGFR et HER2:
lapatinib et tucatinib**

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE

Avis d'experts

**Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans le cancer du sein
Inhibiteurs intracellulaires des récepteurs EGFR et HER2: lapatinib et tucatinib**

Version du 12/04/2022, post commission des expertises

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 04/04/2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut n° 2022-24 en date du 19/04/2022, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut



TABLE DES MATIÈRES

1 PRÉAMBULE

2 INTRODUCTION GÉNÉRALE

3 TOXICITÉS CARDIAQUES DU LAPATINIB

3.1. DIMINUTION DE LA FRACTION D'ÉJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE (FEVG)

3.2. ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

4 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

4.1. DIARRHÉE

4.2. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

4.3. STOMATITE

5 TOXICITÉS HÉPATIQUES

6 TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

6.1. AFFECTIONS DE L'ONGLE INCLUANT PARONYCHIE

6.2. ÉRUPTION CUTANÉE NOTAMMENT DERMATITE ACNÉIFORME

6.3. SÈCHERESSE ET FISSURES CUTANÉES

6.4. RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES DONT SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET NÉCROLYSE
ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

7 TOXICITÉS PULMONAIRES DU LAPATINIB

7.1. PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

7.2. HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

8 FATIGUE

9 MISES EN GARDE SPÉCIALES

9.1. TOXICITÉ EMBRYOFCÉTALE

9.2. AUGMENTATION DE LA CRÉATININE SANGUINE SANS ALTÉRATION DE LA FONCTION RÉNALE

10 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

11 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

12 ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE LAPATINIB ET TUCATINIB

ANNEXE 2 : AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES

ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

1 PRÉAMBULE

Le présent avis d'experts aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de médicaments de la classe des inhibiteurs des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et/ou HER2. Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues médicaux, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens, internes, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par inhibiteurs des récepteurs de l'EGFR/HER2.

Les enjeux sont notamment :

- d'harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et 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 professionnels des établissements de santé et de premier recours;
- d'améliorer l'adhésion et l'observance des patients vis-à-vis des traitements par une bonne information des professionnels, en particulier de ville, sur les effets indésirables de ces médicaments.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



MÉTHODOLOGIE

Pour élaborer ce document, l'Institut national du cancer a réuni un groupe d'experts pluridisciplinaires 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));
- des extraits de recommandations de grands émetteurs internationaux (NCCN, ESMO, ASCO) portant sur certains effets indésirables isolés des médicaments concernés;
- de conduites à tenir issues de précédents travaux de l'INCa portant sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux par voie orale;
- d'articles scientifiques recherchés de façon ponctuelle pour certains effets indésirables.

Le choix a été fait de retenir dans cet avis d'experts, les effets indésirables les plus communément observés lors de l'utilisation d'un inhibiteur de l'EGFR/HER2, 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 effets indésirables 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'INCa, à partir des RCP du lapatinib et du tucatinib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



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) de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Le RCP répertorie notamment l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur une molécule donnée et notamment obtenir une information exhaustive sur sa tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA².

Une déclinaison de l'avis d'experts en fiches par médicament spécifiquement destinées aux professionnels de santé de ville d'une part, et aux patients (collection Cancer Info) d'autre part, a été effectuée en lien avec le groupe de travail, une fois le contenu de l'expertise validé.

RAPPEL DES INDICATIONS DES INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS EGFR/HER2 CONCERNÉS PAR L'AVIS, AU MOMENT DE SA PUBLICATION :

- **Lapatinib TYVERB**: TYVERB est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :
 - en association à la **capécitabine**, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique ;
 - en association au **trastuzumab** chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un(des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie ;

1. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère des Solidarités et de la santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- en association à un **inhibiteur de l'aromatase**, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase. Aucune donnée relative à l'efficacité de cette association par rapport au trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase n'est disponible dans cette population de patientes.

- **Tucatinib TUKYSA**: TUKYSA est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, 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.

RAPPEL DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DE LAPATINIB ET TUCATINIB :

- Liste I
- Médicaments à prescription hospitalière (PH)
- Médicaments de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Les posologies et ajustements posologiques en cas d'effets indésirables sont rappelés en ANNEXE 2.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et gérer certains effets indésirables des inhibiteurs des récepteurs EGFR et/ou HER2 administrés par voie orale.

Lapatinib étant indiqué en association avec le trastuzumab, la capécitabine ou un inhibiteur de l'aromatase et **tucatinib** étant indiqué en association avec le trastuzumab et la capécitabine, les effets indésirables pouvant être causés par ces médicaments doivent également être considérés.

Pour rappel, les patients présentant un **déficit partiel ou complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)** ont un risque accru de toxicité sévère pendant le traitement par fluoropyrimidines comme la capécitabine. En France, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines et conditionne la prescription et la délivrance³.

Le cancer peut aussi être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces effets indésirables. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, notamment les personnes âgées.

L'implication des patients dans leur prise en soins passe notamment par une information quant aux symptômes évocateurs des effets indésirables, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte auprès de l'équipe soignante.

3. Pour plus d'informations, consulter la lettre aux professionnels de santé envoyée par l'ANSM en mai 2020 : Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tégaferur : dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'initiation des traitements pour identifier les patients à risque accru de développer une toxicité sévère.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



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 et pharmacien d'officine, infirmier):

- les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations figurent également dans le programme personnalisé de soins⁴;
- les résultats pertinents des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables.

La mise en place d'entretiens pharmaceutiques spécialisés en officine, articulés avec les consultations pharmaceutiques hospitalières, peut être proposée aux patients.

Le médecin prescripteur est celui qui définira la modification de traitement à réaliser en cas d'effets indésirables nécessitant une évolution du traitement. Il doit être informé de la survenue de ce type d'effet indésirable.

La qualité du dialogue entre le patient et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins.

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 sur le portail de signalement des effets indésirables disponible au lien suivant : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>.

4. Pour plus d'informations, consulter le document « Le nouveau programme personnalisé de soins/Principes généraux d'utilisation et éléments fondamentaux » - octobre 2019, disponible sur le site de l'INCa (Rubrique Professionnels de santé – Parcours de soins des patients – Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer – les outils)



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



BILAN À EFFECTUER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR LAPATINIB OU TUCATINIB :

	lapatinib	tucatinib
Évaluation cardio-oncologique complète (examen clinique, calcul du score de risque cardio-vasculaire, ECG, mesure de la PA, mesure de la FEVG et du SGL + dosage de la troponine de base chez les patients à haut risque de cardiotoxicité)	X	
Ionogramme sanguin (notamment potassium et magnésium)	X	X
Bilan hépatique	X	X
Créatinine sérique	X	X
Examen cutané	X	
Évaluation du transit intestinal	X	X

ECG: électrocardiogramme; PA: pression artérielle; FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche; SGL: strain global longitudinal

PRINCIPALES INTERACTIONS À PRENDRE EN COMPTE AVANT L'INITIATION ET AU COURS DU TRAITEMENT PAR LAPATINIB OU TUCATINIB

Avant toute prescription de ces médicaments, il est notamment nécessaire d'évaluer les risques d'interactions avec les aliments (exemple: jus de pamplemousse) ou 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;
- les produits de phytothérapie, les compléments alimentaires, etc.

Les établissements de santé ayant mis en place le processus de conciliation des traitements médicamenteux sont encouragés à la proposer aux patients traités par lapatinib ou tucatinib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Les principales interactions à prendre en compte à l'initiation du traitement et au cours du traitement sont les suivantes :

Des informations plus détaillées sur ces interactions, issues du RCP de chaque molécule, sont disponibles en ANNEXE 1. Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁵.

EFFETS DES ALIMENTS SUR LAPATINIB/TUCATINIB

- **Lapatinib** doit être pris au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas. Afin de minimiser la variabilité intrapatient, l'administration de lapatinib devra être standardisée par rapport à la prise de nourriture, par exemple, systématiquement une heure avant le repas.
- **Tucatinib** peut être administré indifféremment avec ou sans aliment.

EFFETS D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SUBSTANCES SUR LAPATINIB/TUCATINIB

➤ Interaction avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4

- Avec **lapatinib**, l'administration concomitante d'**inhibiteurs puissants du CYP3A4** doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition au lapatinib.
- L'administration concomitante de **lapatinib** avec des **inhibiteurs modérés du CYP3A4** doit faire l'objet d'une attention particulière avec surveillance étroite des effets indésirables.

➤ Interactions avec les médicaments inducteurs du CYP3A

- Avec **lapatinib**, l'administration concomitante d'**inducteurs du CYP3A4** doit être évitée en raison du risque de diminution de l'exposition au lapatinib.
- Avec **tucatinib**, l'administration concomitante d'**inducteurs puissants du CYP3A** doit être évitée.

5. Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM disponible au lien suivant: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Interactions avec les médicaments inhibiteurs du CYP2C8

- Avec **tucatinib**, l'administration concomitante d'**inhibiteurs puissants du CYP2C8** doit être évitée. Si l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP2C8 ne peut être évitée, la dose initiale de tucatinib doit être réduite à 100 mg deux fois par jour. Après l'arrêt de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 sur une durée correspondant à 3 demi-vies d'élimination, le tucatinib devra être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur.
- La toxicité du **tucatinib** devra faire l'objet d'une surveillance accrue en cas d'utilisation avec des **inhibiteurs modérés du CYP2C8**.

➤ Interaction avec les médicaments inducteurs du CYP2C8

- Avec **tucatinib**, l'administration concomitante d'inducteurs modérés du CYP2C8 doit être évitée.

➤ Interaction avec des substances augmentant le pH gastrique

- La solubilité du **lapatinib** est pH-dépendante. L'administration concomitante d'un **traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique** doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib.

EFFETS DE LAPATINIB/TUCATINIB SUR D'AUTRES MÉDICAMENTS

➤ Interaction avec les médicaments substrats du CYP3A

- Le **tucatinib** est un **puissant inhibiteur du CYP3A**. Le traitement concomitant par le tucatinib et des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite devra être évité. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, la posologie du substrat du CYP3A devra être réduite conformément aux instructions du RCP du médicament co-administré.
- *In vitro*, le **lapatinib inhibe le CYP3A4** à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de lapatinib avec des médicaments administrés par voie orale, substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite doit également être évitée.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Interaction avec les médicaments substrats du CYP2C8

- Le **lapatinib** **inhibe le CYP2C8** à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de lapatinib avec des médicaments administrés par voie orale, substrats du CYP2C8 et ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée.

➤ Interaction avec des médicaments substrats de la P-gp

- Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de **lapatinib** ou **tucatinib** et de médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite. Une réduction de la dose des substrats de la Pgp (y compris les substrats intestinaux sensibles tels que le dabigatran) devra être envisagée conformément aux instructions du RCP du médicament utilisé en concomitance.

➤ Interaction avec des médicaments substrats de MATE1/2K

- Le **tucatinib** inhibe les transporteurs rénaux de la metformine et de la créatinine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



CO-ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS POUVANT ENGENDRER OU AGGRAVER DES EFFETS INDÉSIRABLES LORS DU TRAITEMENT PAR LAPATINIB/TUCATINIB

➤ Médicaments antiarythmiques et autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT et lapatinib

- La co-administration de **lapatinib** avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu tels que les médicaments antiarythmiques et les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être évitée.

➤ Médicaments pouvant être hépatotoxiques

- La prise de médicaments/compléments alimentaires potentiellement hépatotoxiques doit être évaluée avant l'initiation du traitement par lapatinib/tucatinib.

➤ Autres médicaments à déconseiller de façon générale lors d'un traitement par lapatinib ou tucatinib

- Anti-inflammatoire non stéroïdien en automédication.
- Traitements phytothérapeutiques en automédication : les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Dans tous les cas, le patient doit être informé que l'avis d'un pharmacien est indispensable pour évaluer le risque d'interaction avant l'initiation d'un traitement pris en automédication et/ou traitement phytothérapeutique.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité dans cet avis est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont issues du RCP de chaque molécule. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); très rare ($< 1/10\,000$).

La mention « médicaments concernés par cet/ces effet(s) indésirable(s) » détaille les médicaments dont l'effet indésirable en question est inscrit dans les données de leur RCP.

La gradation des toxicités abordées est disponible en ANNEXE 3.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3 TOXICITÉS CARDIAQUES DU LAPATINIB

3.1 DIMINUTION DE LA FRACTION D'ÉJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE (FEVG)

- **Fréquence de l'effet indésirable diminution de la FEVG pour lapatinib (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole)**

Médicament	Fréquence
Lapatinib	Fréquent

La diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est une complication fréquente du traitement par lapatinib. Elle peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'imageries de suivi. Dans certains cas, la diminution de la FEVG peut conduire à une insuffisance cardiaque congestive.

Cette toxicité cardiaque a été davantage observée lors de l'association du lapatinib avec le trastuzumab.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

> Évaluation de la fonction cardiaque avant l'initiation du traitement par lapatinib

- Une **évaluation cardio-oncologique complète**, doit être réalisée préalablement à toute initiation de traitement par lapatinib afin de s'assurer que la valeur de base de la **FEVG soit ≥ 40 %**. Elle doit comprendre :
 - un examen clinique;
 - le calcul du score de risque cardio-vasculaire;
 - un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations;
 - une mesure de la pression artérielle (PA);
 - une échographie cardiaque transthoracique avec mesure de la FEVG et du strain global longitudinal (SGL);
 - le dosage de la troponine de base pour les patients à haut risque de cardiotoxicités (cf. ci-dessous la définition des patients à haut risque de cardiotoxicité et dans la partie gestion la conduite à tenir en cas d'élévation de la troponine cardiaque chez un patient asymptomatique).
- Les facteurs de risque cardiovasculaires identifiés doivent être traités selon les objectifs habituels.
- Lapatinib ne doit pas être initié chez les patients avec une **FEVG < 40 %** sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.
- Chez les patients avec une **FEVG anormale < 50 % mais ≥ 40 %** avant l'initiation du traitement par lapatinib, il est recommandé d'associer un **traitement cardioprotecteur** par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et bêtabloquant (BB).

> Modalités d'évaluation de la fonction cardiaque pendant et après le traitement par lapatinib

- La mesure de la FEVG et du strain global longitudinal (SGL) doit être contrôlée **tous les 3 mois** durant toute la durée du traitement par lapatinib.
- Cette surveillance peut être poursuivie, selon l'état général du patient:



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **après l'arrêt du traitement** par lapatinib de façon régulière jusqu'à **2 ans** après la dernière administration de lapatinib;
- et jusqu'à **5 ans** chez les patients ayant été traités au préalable par une chimiothérapie à base d'anthracycline.

> Patients à haut risque de cardiotoxicité

- L'administration de lapatinib doit faire l'objet d'une attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée (incluant la co-administration de médicaments potentiellement cardiotoxiques).
- Un suivi supplémentaire par troponine peut être considéré en fonction du risque de cardiotoxicité (4).

Les patients à haut risque de cardiotoxicité sont ceux ayant été traités au préalable :

- par radiothérapie à forte dose (≥ 30 Gy) avec présence du cœur dans le champ d'irradiation;
- par des anthracyclines à forte dose (par exemple, doxorubicine ≥ 250 mg/m², épirubicine ≥ 600 mg m²);
- par des anthracyclines à faible dose (par exemple, doxorubicine < 250 mg/m², épirubicine < 600 mg/m²) ou par des inhibiteurs des récepteurs HER ou VEGFR, des inhibiteurs du protéasome ou des inhibiteurs de Bcr-Abl et qui présentent l'un des facteurs de risque suivants:
 - âge ≥ 60 ans;
 - antécédents de radiothérapie à faible dose (< 30 Gy) avec présence du cœur dans le champ d'irradiation;
 - ≥ 2 facteurs de risque, y compris le tabagisme, l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, l'insuffisance rénale chronique et l'obésité;
 - ayant des antécédents de cardiopathies avec FEVG < 50 %;
 - présentant des biomarqueurs cardiaques élevés avant le début du traitement anticancéreux.

> Informations à donner aux patients lors de l'initiation du traitement par lapatinib

- Il est recommandé que les patients prenant lapatinib soient informés 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.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

➤ **En cas d'apparition d'une diminution du strain global longitudinal (SGL) moyen par rapport à l'évaluation initiale (diminution relative $\geq 12\%$ ou diminution absolue $\geq 5\%$), chez un patient asymptomatique présentant une FEVG normale:**

- **répéter** la mesure de la FEVG/SGL **tous les 3 mois** sauf si un examen physique cardiaque est nécessaire ou si des symptômes se développent (si cela se produit, la FEVG/SGL doivent être réévalués avec la toxicité cardiaque);
- ne pas modifier le traitement par lapatinib uniquement sur la base des changements de la déformation du ventricule gauche;
- un traitement par IEC ou ARA-II et/ou BB à visée cardioprotectrice peut être discuté.

➤ **En cas d'apparition d'une élévation de la troponine cardiaque chez un patient asymptomatique:**

- adresser sans urgence le patient à un cardiologue pour la réalisation d'une évaluation cardio-oncologique complète;
- réaliser une évaluation de la FEVG et du SGL avec échocardiographie;
- faire les examens appropriés afin d'exclure une cardiopathie ischémique comme comorbidité;
- envisager la mise en place de traitements cardioprotecteurs (IEC ou ARA-II et/ou BB), s'ils ne sont pas déjà prescrits;
- maintenir le traitement par lapatinib.

➤ **En cas d'altération de la FEVG $< 50\%$ mais $\geq 40\%$ chez un patient asymptomatique:**

- adresser le patient à un cardiologue pour une réévaluation cardiologique précoce (avant les 3 mois) et confirmer la mesure;
- instaurer un traitement cardioprotecteur (IEC ou ARA II et/ou BB);
- maintenir le traitement par lapatinib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Arrêt du traitement par lapatinib

- Le traitement par lapatinib doit être arrêté en cas :

- d'altération de la FEVG < 40 %;
- ou d'apparition de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque congestive.

Dans ces situations, le patient doit être adressé à un cardiologue pour la réalisation d'une évaluation cardio-oncologique complète.

- **Lapatinib pourra être ré-administré à une posologie réduite** (750 mg/jour quand il est administré avec le trastuzumab, 1 000 mg/jour quand il est administré avec la capécitabine ou 1 250 mg/jour quand il est administré avec un inhibiteur de l'aromatase) **après une interruption d'au moins 2 semaines et à condition que la FEVG soit ≥ 40 % et que le patient soit asymptomatique**. Le patient devra également recevoir un traitement cardioprotecteur (IEC ou ARA II et BB) et l'évaluation périodique des biomarqueurs cardiaques et de la FEVG devra être poursuivie.
- **Pour un patient chez qui le traitement par lapatinib a été interrompu et dont les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque ne disparaissent pas et/ou la FEVG reste < 40 %**, la reprise du traitement par lapatinib est théoriquement **contre-indiquée** mais peut être envisagée s'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique existante, en fonction d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque avec l'équipe multidisciplinaire et le patient.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.2 ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

➤ **Fréquence de l'effet indésirable allongement de l'intervalle QT pour lapatinib (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole)**

Effet indésirable	Fréquence
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	Fréquence indéterminée (= effet indésirable provenant de notifications spontanées et de la revue de la littérature)
Arythmies ventriculaires/Torsades de pointes (TdP)	

Le lapatinib peut entraîner une augmentation de l'intervalle QTc qui est concentration dépendante mais qui semble peu fréquente en pratique clinique.

PRÉVENTION

● **Avant l'initiation du traitement par lapatinib :**

- Interroger la patiente sur la prise éventuelle de traitements connus pour allonger l'intervalle QT, y compris en automédication (*liste des substances susceptibles de donner des torsades de pointes consultable dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM*⁶).
- L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée.
- Des électrocardiogrammes (ECG) avec mesure de l'intervalle QTc selon la formule de Fridericia doivent être effectués :
 - **avant le début du traitement;**
 - **et dans la mesure du possible 1 à 2 semaines après le début du traitement par lapatinib.**

6. Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Le traitement par lapatinib ne doit être instauré que chez les patients ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms.

- Des **mesures par ECG** doivent également être envisagées lors des consultations cardiologiques et lors des modifications de doses ou lorsque cela est cliniquement indiqué, par exemple après l'initiation d'un traitement concomitant pouvant affecter l'intervalle QT ou interagir avec le lapatinib.
- **Lapatinib doit être administré avec prudence :**
 - chez les patients ayant des facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QTc (incluant une hypokaliémie, une hypomagnésémie et un syndrome du QT long congénital);
 - en cas de co-administration avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT;
 - ou dans des conditions qui augmentent l'exposition au lapatinib, telles que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou lorsque le lapatinib est pris de façon répétée avec de la nourriture (la biodisponibilité du lapatinib est augmentée jusqu'à environ 4 fois par la nourriture, en fonction par exemple, de la teneur en graisses du repas).
- **Informations à donner aux patients traités par lapatinib :**
 - éviter de s'auto-médicamenter;
 - communiquer aux professionnels de santé qui les suivent la prise de lapatinib afin d'éviter les interactions médicamenteuses;
 - rappeler les symptômes cliniques nécessitant la consultation de leur médecin référent : syncope, lipothymie, perte de connaissance, malaise, palpitations.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Le traitement par lapatinib peut être poursuivi tant :
 - que l'intervalle QTc est ≤ 500 ms ;
 - qu'une variation du QTc reste ≤ 60 ms par rapport à la valeur initiale ;
 - et que le patient ne présente **pas d'arythmie ventriculaire ou de syncope**.
- En cas **d'allongement du QT associé à une symptomatologie clinique**, le traitement par lapatinib doit être suspendu et le patient doit être **orienté vers un cardiologue**.
- **En cas de toxicité de grade ≥ 3** (QTc > 500 ms ou variation > 60 ms par rapport à la valeur initiale du QTc) :
 - interrompre le traitement par lapatinib jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 1 (QTc < 481 ms), puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure ;
 - rechercher un facteur favorisant : réévaluer l'ionogramme sanguin et les traitements associés ;
 - si association avec des torsades de pointes ou avec une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie sévère, arrêter définitivement le lapatinib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

4.1 DIARRHÉE

Médicaments concernés par cet effet indésirable: lapatinib et tucatinib.

➤ **Fréquence de l'effet indésirable diarrhée pour lapatinib** (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole) **et tucatinib** (en association avec capécitabine et trastuzumab).

Médicament	Fréquence
lapatinib	Très Fréquent
tucatinib	Très fréquent

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés lors d'un traitement par lapatinib et tucatinib. Accompagnée d'une déshydratation, d'une hypotension, d'une insuffisance rénale aigüe, d'une neutropénie et/ou de déséquilibres électrolytiques, la diarrhée peut potentiellement menacer le pronostic vital, et des cas d'issue fatale ont été rapportés.

La diarrhée survient généralement en **début de traitement** par lapatinib/tucatinib, avec presque la moitié des patients présentant le premier épisode diarrhéique dans les **6 à 12 premiers jours**. La diarrhée dure en général **4 à 8 jours** et est habituellement de grade peu élevé.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

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

- À l'initiation du traitement, le transit intestinal des patients doit être évalué.
- Il est indispensable d'informer les patients de la survenue très fréquente de cet effet indésirable et de la nécessité de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal afin de pouvoir être traités le cas échéant.
- Il peut également être conseillé au patient d'adapter ou de modifier certaines habitudes alimentaires en restreignant les aliments facilitateurs du transit : café, boissons glacées, lait, céréales, alcool, jus de fruits, fruits et légumes crus.

GESTION

> Principes généraux :

- déterminer le grade de la diarrhée. L'augmentation du nombre de selles par rapport aux habitudes du patient, et les symptômes tels que l'apparition de fièvre ou de vertiges doivent être surveillés;
- suivre le poids et l'état d'hydratation du patient;
- prendre en compte l'éventuelle prise de médicaments autres que lapatinib/tucatinib et pouvant également être à l'origine de la diarrhée;
- exclure une cause infectieuse à l'aide d'une coproculture (recherche de *clostridium difficile*, chez les patients présentant des douleurs abdominales associées et/ou préalablement traités avec une antibiothérapie);
- en cas de diarrhée sanglante, persistante ou fébrile, réaliser une NFS afin d'exclure la présence d'une neutropénie;
- 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;
- 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;
- le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- prendre en compte l'état de déshydratation du patient en cas d'administration de médicaments (ex. : metformine) ou de réalisation d'imagerie avec injection de produit de contraste (défaut d'élimination et risque de surdosage). Les patients sous metformine doivent être informés qu'il est nécessaire de consulter leur médecin référent en cas de survenue de diarrhée sévère afin que celui-ci envisage de suspendre temporairement le traitement par metformine (risque d'acidose lactique).

➤ **Diarrhée non compliquée induite par lapatinib/tucatinib :**

- La diarrhée non compliquée correspond à une diarrhée de grade 1-2 sans autre symptôme ou complication.
- Sa gestion passe par des mesures hygiénodietétiques, et éventuellement un traitement médicamenteux (cf. paragraphes ci-dessous).
- Une prise en charge **proactive** de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En général, une bonne réponse au traitement est observée lors d'une prise en charge précoce.

➤ **Diarrhée compliquée induite par lapatinib/tucatinib :**

- La diarrhée compliquée correspond à :
 - une diarrhée sévère (grade ≥ 3);
 - une diarrhée légère ou modérée (grades 1-2) compliquée par des crampes abdominales d'intensité moyenne à sévère, des nausées et des vomissements, une altération du performance status (PS), une fièvre, un sepsis, une neutropénie, des saignements ou une déshydratation.
- **En cas de diarrhée compliquée induite par lapatinib/tucatinib :**
 - interrompre le traitement le temps de la résolution des symptômes (*se référer au Tableau 1 ci-dessous*);
 - la mesure du taux de neutrophiles et de la température corporelle doit être réalisée;
 - une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse et le recours à des antibiotiques (en particulier si la diarrhée persiste au-delà de 24 heures, en cas de fièvre ou de neutropénie de grade 3 ou 4) peuvent s'avérer nécessaires - les facteurs de déshydratation associés (diurétiques, exposition à la chaleur) doivent être minimisés si possible;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- des examens diagnostiques devront être effectués si le tableau clinique le justifie afin d'exclure des causes infectieuses;
- une hospitalisation peut être nécessaire.

➤ **Mesures hygiénodététiques en cas de diarrhée compliquée ou non :**

- réhydratation orale et modifications du régime alimentaire avec instauration d'un **régime sans résidu**;
- alcool et tabac sont à éviter.

➤ **Traitement médicamenteux en cas de diarrhée compliquée ou non :**

- Le traitement médicamenteux de la diarrhée doit être réalisé selon les recommandations en vigueur et peut comporter :
 - le **lopéramide** (prudence avec le lapatinib, le lopéramide pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes lors de surdosage);
 - la **diosmectite** (à administrer à distance d'au moins 2h d'autres prises médicamenteuses);
 - le **racécadotril** (attention, l'utilisation concomitante de racécadotril et d'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 anti-diarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Tableau 1 : modification de la posologie de lapatinib/tucatinib recommandée selon le grade de la diarrhée
Les informations relatives aux ajustements posologiques pour chaque molécule sont disponibles en ANNEXE 2.

Grade CTCAE	Modification de la posologie
Diarrhée de grades 1 et 2 (augmentation jusqu'à 6 fois du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial)	Aucune modification posologique n'est requise.
Diarrhée de grade 1 ou 2 associée à des complications (crampes abdominales modérées à sévères, nausée ou vomissements de grade 2 ou plus, diminution de l'indice de performance, fièvre, sepsis, neutropénie, saignement avéré ou déshydratation) ou diarrhée de grade 3 (augmentation de 7 fois ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial, incontinence)	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un grade CTCAE ≤ 1. Reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur.
Diarrhée de grade 4 (mise en jeu du pronostic vital)	Arrêter définitivement le traitement.



4.2 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Médicaments concernés par ces effets indésirables: lapatinib et tucatinib.

- **Fréquence des effets indésirables nausées et vomissements pour lapatinib** (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole) **et tucatinib** (en association avec capécitabine et trastuzumab).

Médicament	Fréquence
lapatinib	Très Fréquent
tucatinib	Très fréquent

Lapatinib et tucatinib sont classés comme à risque émétisant faible d'après la classification du NCCN⁷.

PRÉVENTION

- En pratique clinique, les nausées/vomissements sont peu observés et ne nécessitent pas la mise en route d'un traitement prophylactique systématique.
- Le patient doit être informé qu'il est nécessaire d'alerter son professionnel de santé référent en cas de survenue de nausées/vomissements.

7. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (version 1.2021)

GESTION

- Une évaluation régulière des nausées/vomissements doit être réalisée lors des consultations. En cas de survenue de nausées/vomissements chez un patient traité par lapatinib/tucatinib, rechercher au préalable une autre cause et surveiller la variation de poids.
- **Mesures hygiénodététiques à proposer au patient :**
 - privilégier les aliments froids ou tièdes, qui sont moins odorants, faire 5 à 6 petits repas plutôt que 2 repas traditionnels qui sont plus longs à digérer, manger lentement en mastiquant afin de faciliter la digestion, manger léger avant et après la prise de traitement, éviter les repas lourds (aliments frits, gras ou épicés);
 - adapter si besoin l'heure de prise du médicament;
 - boire plutôt avant et après les repas et privilégier les boissons gazeuses fraîches;
 - boire de l'eau très froide ou sucer un glaçon peut soulager les vomissements;
 - maintenir une position assise pendant 30 minutes après le repas; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique;
 - éviter le tabac.
- **Traitement médicamenteux symptomatique :**
 - des antiémétiques, tels que les anti-D2 (métopimazine; métoclopramide) peuvent être utilisés comme traitement des nausées/vomissements;
 - l'utilisation de sétrons en seconde ligne peut se discuter mais ils ne disposent pas de données spécifiques dans cette situation. Une prise quotidienne de sétron au long cours n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'un sétron avec lapatinib peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT;
 - en cas de survenue de nausées/vomissements significatifs, le traitement doit être suspendu. Après récupération, le traitement pourra être repris et une diminution de dose discutée, en cas de récurrence.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4.3 STOMATITE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : lapatinib et tucatinib.

➤ **Fréquence de l'effet indésirable stomatite pour lapatinib et tucatinib** (en association avec capécitabine et trastuzumab)

Médicament	Fréquence
Lapatinib	Très Fréquent <i>* fait partie des effets indésirables qui ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec la capécitabine.</i>
Tucatinib	Très fréquent <i>**le terme de « stomatite » inclut : stomatite, douleur oropharyngée, ulcération buccale, douleur buccale, ulcération labiale, glossodynie, phlyctènes linguales, phlyctènes labiales, dysesthésies buccales, ulcération linguale, ulcère aphteux</i>

En pratique clinique la survenue de stomatite est peu fréquente et souvent associée aux traitements concomitants tels que la capécitabine (Xeloda® et génériques).

PRÉVENTION

- **Informier le patient des recommandations sur les soins bucco-dentaires standards nécessaires :**
 - effectuer un bilan bucco-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 inter-dentaire;
 - nettoyer régulièrement ses appareils dentaires amovibles;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



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

GESTION

- Proposer au patient une adaptation de son alimentation en fonction de sa gêne fonctionnelle.
- Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool.
- Le traitement doit être adapté en fonction du grade CTCAE de la stomatite:
 - **Grades 1 et 2**: bain de bouche à base de bicarbonate de sodium;
 - **Grade 2** si douleurs et en l'absence de surinfection: corticoïdes locaux à prendre avant le repas en bain de bouche (ex.: prednisolone ou dexaméthasone, en recrachant après chaque bain de bouche) ou en gel/ crème (ex.: clobetasol 0,05 %);
 - **Grade 3**: suspendre le traitement par lapatinib/tucatinib puis reprendre au même palier ou palier de dose inférieur. Possibilité d'utiliser d'autres traitements topiques.
 - Si le traitement local ne suffit pas (douleur de palier 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique), il est possible de prescrire des **antalgiques** y compris des antalgiques du palier 2 voire palier 3 si une résistance au palier 2 est constatée.
- En cas de suspicion de **surinfection**, des prélèvements à visée microbiologique peuvent être réalisés. La surinfection peut être prise en soins par:
 - des traitements antifongiques à action locale ou systémique;
 - des traitements antiviraux;
 - ou une antibiothérapie selon le cas.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



5 TOXICITÉS HÉPATIQUES

Médicaments concernés par ces effets indésirables : lapatinib et tucatinib.

- **Fréquence des EI hépatiques pour lapatinib** (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole) **et tucatinib** (en association avec capécitabine et trastuzumab).

Médicament	Fréquence
Lapatinib	Fréquent (<i>hyperbilirubinémie, hépatotoxicité</i>)
Tucatinib	Très fréquent (<i>élévation du taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine sanguine</i>)

Une augmentation des enzymes hépatiques et des cas d'hépatotoxicité parfois sévères sont survenus lors de l'utilisation de lapatinib et tucatinib. L'hépatotoxicité peut survenir quelques jours à plusieurs mois après l'initiation du traitement.

PRÉVENTION

- Avant l'initiation de lapatinib ou tucatinib, les facteurs de risque d'hépatotoxicité et d'hépatopathies chroniques doivent être dépistés.
- La fonction hépatique (**transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines**) doit être évaluée **avant l'initiation de lapatinib/tucatinib** puis **toutes les 3 semaines ou si le tableau clinique le justifie**. 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.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- Les patients doivent être informés du risque d'hépatotoxicité avec ces médicaments et des risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie.
- L'administration de **lapatinib** chez les patients ayant une **insuffisance hépatique modérée à sévère** doit être envisagée avec prudence. Les données chez les patients insuffisants hépatiques sont actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations en termes d'adaptation posologique.
- L'administration de **tucatinib** chez les patients atteints **d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)** doit faire l'objet d'une réduction de dose : il est recommandé de réduire la dose initiale à **200 mg deux fois par jour** par voie orale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

GESTION

- Il est important de déterminer la cause de la toxicité hépatique détectée.
- Des examens d'imagerie peuvent être nécessaires pour exclure une cause autre que le traitement anticancéreux (exemples : compression tumorale, obstruction des voies biliaires, infection virale).
- Une surveillance biologique peut être mise en place.
- Selon la sévérité de la toxicité hépatique, il convient de suspendre voire d'arrêter définitivement le traitement par lapatinib/tucatinib (*se reporter au Tableau 2 ci-dessous*).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Tableau 2: modification de la posologie de lapatinib/tucatinib recommandée lors de la survenue d'une toxicité hépatique

Les informations relatives aux ajustements posologiques pour chaque molécule sont disponibles en Annexe 2.

Grade CTCAE	Modification de la posologie
Grades 1 et 2 pour l'ALAT ou ASAT (> LSN à 5 x LSN) ou grade 1 pour la bilirubine (> LSN à 1,5 x LSN)	Aucune modification de la dose n'est nécessaire.
Grade 2 pour la bilirubine (> 1,5 à 3 x LSN) :	Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement au même palier de dose.
Grade 3 pour l'ALAT ou l'ASAT (> 5 à 20 x LSN) OU Grade 3 pour la bilirubine (> 3 à 10 x LSN) :	Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur.
Grade 4 pour l'ALAT ou l'ASAT (> 20 x LSN) OU Grade 4 pour la bilirubine (> 10 x LSN) :	Arrêter définitivement le traitement.
ALAT ou ASAT > 3 x LSN ET Bilirubine > 2 x LSN	Arrêter définitivement le traitement.



6 TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

- **Fréquence des effets indésirables cutanés pour lapatinib** (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole)

Effets indésirables	Fréquence
Rash (<i>incluant dermatite acnéiforme</i>), sècheresse cutanée ^{*†} , érythrodysesthésie palmo-plantaire [*] , alopecie [†] , prurit [†]	Très Fréquent
Affections de l'ongle (incluant paronychie)	Fréquent
Réactions cutanées graves, dont syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)	Fréquence indéterminée (=effets indésirables provenant de notifications spontanées et de la revue de la littérature)

^{*}Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec la capécitabine.

[†] Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec le létrozole.

- **Fréquence des effets indésirables cutanés pour tucatinib** (en association avec la capécitabine et le trastuzumab)

Effets indésirables	Fréquence
Éruption cutanée <i>incluant éruption cutanée maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, exfoliation cutanée, urticaire, dermatite allergique, érythème palmaire, érythème plantaire et toxicité cutanée</i>	Très fréquent



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Les toxicités dermatologiques associées au lapatinib apparaissent liées à l'inhibition du récepteur EGF. Toutefois, ces toxicités dermatologiques sont à la fois moins fréquentes et moins sévères qu'avec les autres traitements de la classe des anti-EGFR.

Le tucatinib ciblant principalement le récepteur HER2 (1 000 fois plus sélectifs vis-à-vis de l'HER2 en comparaison avec le récepteur EGF) qui n'est pas exprimé dans la peau, une toxicité dermatologique moindre est attendue pour ce médicament.

Certaines toxicités dermatologiques observées avec le lapatinib et le tucatinib peuvent être induites par la molécule associée (ex. : syndrome main pied en association avec la capécitabine).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6.1 AFFECTIONS DE L'ONGLE INCLUANT PARONYCHIE

Médicament concerné par ces effets indésirables: lapatinib.

Des paronychies et/ou des granulomes pyogéniques résultant de lésions du périonychium sont fréquemment observés avec le lapatinib surtout lorsqu'il est associé à la capécitabine.

La paronychie induite par le lapatinib 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 dus à des microtraumatismes répétés. Des surinfections bactériennes secondaires ou des surinfections mycologiques sont présentes dans plus de 25 % des cas, parfois associées à un écoulement purulent.

PRÉVENTION

- Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de cette atteinte de l'ongle et de la nécessité d'en informer l'équipe d'oncologie qui le suit le cas échéant.
- **L'éducation des patients, avec des mesures préventives, doit être systématiquement encouragée:**
 - mesures rigoureuses d'hygiène;
 - correction préventive de la courbure de l'ongle avec consultation d'un podologue (si nécessaire); une consultation podologique systématique peut être proposée aux patients ayant des facteurs de risques avérés d'ongles incarnés;
 - porter des chaussures confortables, bien ajustées et des chaussettes en coton;
 - éviter les frottements répétés et les traumatismes/pressions excessives;
 - porter des gants lors du ménage, vaisselle ou tous travaux en milieu humide;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- couper régulièrement les ongles en veillant à ce qu'ils soient droits et pas trop courts;
- application quotidienne d'émollients topiques sur les paumes, les plantes et les tissus péri-unguéaux;
- les patients doivent être étroitement surveillés pour identifier les premiers symptômes évocateurs de paronychies et granulomes pyogéniques.

GESTION

- Si les lésions restent limitées (**grades 1-2**), une **prise en soin conservatrice** doit être privilégiée afin d'éviter une chirurgie de l'ongle : corticostéroïdes topiques puissants seuls ou associés à des antibiotiques topiques, traitement par timolol L.P. 0,5 % collyre en solution à appliquer localement 2 fois par jour sous occlusion (utilisation hors AMM) (11-13), cautérisation chimique au nitrate d'argent ou physique par cryothérapie. Un accompagnement podologique régulier est également utile en concertation avec l'équipe d'oncologie. La méthode de « taping » ou méthode de fixation par bande adhésive pour le traitement de l'ongle incarné peut aussi être proposée.
- Un traitement par **antibiotiques topiques ou systémiques** doit être proposé **en cas d'infection documentée**.
- En cas de paronychie/granulome pyogénique intolérable ou persistant de **grade 2 ou 3** et si le traitement inducteur est poursuivi (lapatinib/capécitabine), un **traitement chirurgical, sous anesthésie locale**, par avulsion partielle de la tablette de l'ongle (ou retrait d'un segment longitudinal de l'ongle avec la matrice) avec destruction physique du tissu de granulation excessif est indiqué. Ceci doit être réalisé en milieu spécialisé.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6.2 ÉRUPTION CUTANÉE NOTAMMENT DERMATITE ACNÉIFORME

Médicaments concernés par ces effets indésirables : lapatinib et tucatinib.

Les éruptions cutanées sont décrites essentiellement avec le lapatinib et sont principalement de type dermatite acnéiforme. Des exanthèmes maculo-papuleux (EMP) sont également rapportés mais de façon beaucoup moins fréquente (*se reporter au Tableau 3 pour les signes cliniques et biologiques de gravité à rechercher devant toute éruption cutanée*).

En général, les éruptions ont été considérées de **grade faible (1 ou 2)** et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Leur incidence apparaît également moindre par rapport aux inhibiteurs exclusifs du récepteur de l'EGF.

L'éruption acnéiforme induite principalement par le lapatinib est caractérisée par une éruption, constituée de papules et de pustules, pouvant être associée à des signes fonctionnels (brûlure, prurit) douloureux, et qui se différencie d'une véritable acné par l'absence de lésions rétentionnelles ou microkystes.

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

PRÉVENTION

- Il est recommandé aux médecins prescripteurs d'effectuer un examen cutané **avant** le traitement puis **régulièrement** pendant le traitement.
- Le patient doit être informé de l'éventuelle survenue de ces éruptions et de la nécessité d'en informer son médecin référent si cela survient.
- Les patients doivent également être informés qu'il faut éviter :
 - toute irritation par des facteurs physiques (chaud, froid...);
 - les irritants cutanés (tels que les traitements anti-acné disponibles sans ordonnance, les solvants ou désinfectants);



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- une exposition solaire excessive notamment lors de l'association avec la capécitabine (utiliser une photoprotection vestimentaire et un écran solaire UVA/UVB sur les zones exposées).
- Les corticoïdes et les traitements locaux de l'acné n'ont pas d'intérêt en prévention primaire.
- Les conseils à donner aux patients décrits dans la partie 6.3 (sècheresse et fissures cutanées) sont également utiles à rappeler.

GESTION DE L'ÉRUPTION ACNÉIFORME

- Les patients avec des réactions cutanées étendues ou persistantes doivent être orientés vers un dermatologue.
- Les patients présentant des réactions cutanées 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 1 et 2**: initiation ou augmentation des **corticostéroïdes topiques**; en cas de persistance ou de formes sévères, initiation de **tétracyclines orales pendant au moins 6 semaines** (en privilégiant la doxycycline à 100 mg/j ou la lymécycline à 300 mg/j).
 - Éruption cutanée de **grade 3**: **interrompre le traitement** jusqu'à ce que l'éruption revienne à un grade ≤ 1 et mise en place d'un traitement par tétracyclines au moment de la réintroduction du traitement anticancéreux.

En cas de grade 2 sévère ou grade 3, rechercher systématiquement une surinfection à *staphylocoque aureus* à l'aide d'une culture bactérienne et traiter par antibiotiques (à adapter à l'antibiogramme).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6.3 SÈCHERESSE ET FISSURES CUTANÉES

Médicament concerné par ces effets indésirables: lapatinib.

PRÉVENTION

Conseiller le patient sur les mesures préventives à prendre:

- La peau doit rester propre et doit être protégée. L'utilisation de 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 émollient (crème ou baume hydratant sans alcool) à appliquer une fois par jour sur peau humide est conseillée pour éviter les irritations.
- Privilégier les douches aux bains, celles-ci ne doivent pas être trop longues, ni trop chaudes ni trop fréquentes. Sécher la peau en tamponnant avec une serviette douce sans frotter.
- Utiliser une protection solaire adaptée (photoprotection vestimentaire et écran solaire UVA/UVB d'indice de protection ≥ 30).
- 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 prévenir ou à traiter la sécheresse cutanée.

- **En cas de sécheresse cutanée et/ou prurit léger ou localisé (grade 1):**
 - maintenir la même dose de traitement;
 - utiliser une crème émolliente sans parfum.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **En cas de prurit étendu et intermittent, lésions de grattage comme dème – papules, excoriations – lichénification – croûtes, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (grade 2):**
 - maintenir la même dose de traitement;
 - utiliser une crème émolliente sans parfum;
 - un traitement par **dermocorticoïde fort** peut être proposé (ex. : bétaméthasone);
 - un **antihistaminique H1 per os** peut être un apport supplémentaire (ex. : desloratadine, cétirizine, lévocétirizine qui ne sont pas associées à un allongement significatif de l'intervalle QT).
- **En cas de prurit étendu et constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil (grade 3):**
 - **un avis dermatologique est nécessaire;**
 - en l'absence d'amélioration, une diminution de dose peut être discutée avec l'oncologue référent.
- **En cas de survenue de fissures cutanées (doigts, talons principalement), une prise en soin complémentaire apparaît nécessaire. En pratique, les options suivantes peuvent être proposées:**
 - émollients à galénique grasse (appliqués seuls ou sous occlusion), crèmes cicatrisantes, dermocorticoïdes;
 - crème à base d'oxyde de zinc ou de cuivre;
 - recours à une colle cutanée cyanoacrylate (si absence d'allergie) ou à des pansements en bandes types sutures cutanées adhésives parfois utiles;
 - pansement occlusif sur des zones adaptées (hydrocolloïde);
 - préconiser un suivi par un podologue pour les fissures du talon;
 - une prescription de semelles orthopédiques peut être proposée.

Toutes ces mesures sont d'autant plus indispensables en cas de survenue d'un syndrome main pied associé à la capécitabine.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6.4 RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES DONT SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

Médicament concerné par ces effets indésirables: lapatinib.

Des réactions cutanées graves dont des syndromes de Stevens Johnson (SSJ) et des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) ont été rapportées sous traitement par lapatinib.

Devant toute éruption cutanée notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), les signes de gravité présentés dans le tableau ci-dessous doivent être recherchés. S'ils sont présents, ils nécessitent l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. L'oncologue référent doit en être informé.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Tableau 3: symptômes et signes cliniques et biologiques de gravité à rechercher devant toute éruption cutanée et nécessitant l'arrêt immédiat et l'orientation urgente du patient vers un spécialiste et/ou une hospitalisation

Signes généraux	■ Fièvre ≥ 39 °C ■ Malaise général ■ Adénopathies ■ Nausées, vomissements ■ Arthralgies, myalgies
Signes dermatologiques	■ Exanthème très étendu voire érythrodermie (> 90 %) ■ Infiltration, œdème (en particulier du visage) ■ Douleurs, brûlures cutanées ■ Desquamation, suintement ■ Décollement cutané (signes de Nikolsky), bulles ■ Atteinte muqueuse (oculaire, orale, anogénitale)
Signes biologiques	■ Hyperéosinophilie (> 1 500), ■ Lymphocytose hyperbasophile ■ Neutropénie (< 500) ■ Transaminases > 3 fois la normale ■ Créatininémie > 1,5 fois la valeur de base



7 TOXICITÉS PULMONAIRES DU LAPATINIB

➤ **Fréquence des effets indésirables respiratoires pour lapatinib** (seuls ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole)

Effets indésirables	Fréquence
Toux*, dyspnée*	Très Fréquent
Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielle	Peu fréquent
Hypertension artérielle pulmonaire	Fréquence indéterminée <i>Effet indésirable provenant de notifications spontanées et de la revue de la littérature</i>

* Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec le létrozole



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7.1 PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

L'utilisation de lapatinib a été associée à des cas de toxicité pulmonaire, notamment des atteintes pulmonaires et des pneumopathies interstitielles. La toxicité pulmonaire peut être sévère et conduire à une insuffisance respiratoire. Des cas de décès ont été rapportés, la causalité de ces décès étant cependant incertaine.

Les pneumopathies interstitielles iatrogènes semblent survenir plus fréquemment chez les patients asiatiques (notamment japonais) que chez les patients caucasiens et davantage également chez les sujets âgés. Les patients avec une atteinte interstitielle de base, liée par exemple aux différents traitements du cancer (chimiothérapie, radiothérapie), sont aussi plus à risque.

PRÉVENTION

- Il n'existe pas de mesures de prévention connues pour réduire l'incidence ou diminuer la gravité de la pneumopathie interstitielle sous lapatinib.
- Afin de permettre une détection et une intervention précoce, les patients doivent être informés de la nécessité de **signaler sans délai** à leur oncologue ou spécialiste référent **l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires** (dyspnée, toux sèche, fièvre).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Une **apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires** (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement nécessitent un bilan diagnostique et l'orientation **sans délai** du patient vers une consultation spécialisée en **pneumologie** en cas de suspicion d'une pneumopathie médicamenteuse. **Le traitement par lapatinib doit être interrompu** pendant l'exploration de ces symptômes.
 - En première intention, une **tomodensitométrie thoracique** doit être réalisée avec produit de contraste afin d'écarter les autres causes qu'un effet iatrogène (par exemple une embolie pulmonaire, une infection ou une progression tumorale) et d'objectiver les signes de toxicité liée au médicament (syndrome interstitiel).
 - La démarche diagnostique étant complexe, une **endoscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire** peut être indiquée.
- Si la pneumopathie immuno-allergique liée au médicament est confirmée, le traitement doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée. La décision d'arrêt du traitement doit être prise en concertation entre l'oncologue et le pneumologue.
- Selon le grade et le caractère initialement symptomatique ou non (découverte fortuite ou scannographique), il sera discuté de la possibilité de réintroduire le traitement à dose moindre sous stricte surveillance.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7.2 HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

- Le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) doit être évoqué en cas de **dyspnée d'apparition rapide non expliquée**.
- Le lapatinib doit être interrompu et une échographie cardiaque doit être réalisée en urgence.
- La confirmation diagnostique d'HTAP repose ensuite sur le cathétérisme cardiaque droit en milieu spécialisé.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



8 FATIGUE

Médicament concerné par cet effet indésirable : lapatinib.

➤ **Fréquence de la fatigue pour lapatinib** (seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole)

Effets indésirables	Fréquence
Fatigue	Très fréquent

La fatigue, multifactorielle, peut être aggravée par les inhibiteurs de l'EGFR/HER2. Une fatigue importante imputée à un inhibiteur de l'EGFR/HER2 peut nécessiter l'arrêt du traitement anticancéreux.

PRÉVENTION

- La recherche de la fatigue doit être **systématique** lors des consultations médicales.
- Si le patient ressent une fatigue, **une évaluation de son intensité** est réalisée grâce à l'utilisation de l'indice de performance de l'OMS ou du score de Karnofsky et s'appuie également sur la classification CTCAE.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient :**
 - état de fatigue antérieur au cancer ;
 - stade de la maladie ;
 - présence d'une anémie ;
 - traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses) ;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient: apparition, signes, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, interférence avec le quotidien;
- lien social et disponibilité de l'entourage;
- ressources économiques.
- 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.

GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple:**
 - comorbidités;
 - douleur;
 - hypothyroïdie;
 - dépression et anxiété;
 - anémie;
 - infection;
 - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes;
 - dénutrition;
 - perturbation du sommeil.
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner au patient:**
 - 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 1h 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.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



9 MISES EN GARDE SPÉCIALES

9.1 TOXICITÉ EMBRYOFŒTALE

Médicaments concernés : lapatinib et tucatinib.

Lapatinib et tucatinib ne doivent pas être pris pendant la grossesse. Une **contraception non hormonale et efficace** (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) doit être recommandée aux patientes en âge de procréer :

- avant de débiter le traitement;
- pendant toute la durée du traitement;
- pendant au moins 5 jours après avoir reçu la dernière dose de lapatinib;
- ou pendant au moins 7 jours après avoir reçu la dernière dose de tucatinib.

Il doit être recommandé aux patients de sexe masculin traités par ces médicaments et ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 7 jours après avoir reçu la dernière dose de traitement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



9.2 AUGMENTATION DE LA CRÉATININE SANGUINE SANS ALTÉRATION DE LA FONCTION RÉNALE

Médicament concerné: tucatinib.

- Il est important de noter que les élévations de la créatinine sérique peuvent ne pas refléter une véritable baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une insuffisance rénale.
- Un dosage de la créatinine sérique doit être effectué avant l'initiation du traitement. Un dosage de la cystatine C peut être proposé en bilan initial afin d'avoir une valeur de référence (examen non remboursé en ville).
- En cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé de discuter une évaluation plus approfondie afin d'exclure une insuffisance rénale.

Si le DFG est approprié (c'est-à-dire, le DFG est typique ou non en accord avec la créatinine élevée), les réductions de dose ou interruptions de traitement ne sont pas indiquées.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



10 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

- 1 Résumés des caractéristiques du produit – lapatinib; tucatinib. 2022. Disponibles sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- 2 Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- 3 Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15; 9 (18): e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403.
- 4 Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1966-1983. doi: 10.1002/ehf.2017.
- 5 INCa. Chimiothérapies orales conventionnelles: informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2020. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/CHIMIOTHERAPIES-ORALES-CONVENTIONNELLES-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables>
- 6 INCa. Médicament ciblant EGFR: erlotinib, géfitinib, afatinib – informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2016. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-EGFR-erlotinib-gefitinib-afatinib>
- 7 Antiemesis. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (version 1.2021). Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 8 Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2782-2797. doi: 10.1200/JCO.20.01296.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- 9 Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2017, May; 25 (5): 1713-1739. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.
- 10 Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Apr;114(3):485-93. doi: 10.1007/s10549-008-0020-7.
- 11 Cubiró X, Planas-Ciudad S, Garcia-Muret MP, Puig L. Topical Timolol for Paronychia and Pseudopyogenic Granuloma in Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Capecitabine. *JAMA Dermatol*. 2018 Jan 1; 154 (1): 99-100. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4120.
- 12 Sibaud V, Casassa E, D'Andrea M. Are topical beta-blockers really effective “in real life” for targeted therapy-induced paronychia. *Support Care Cancer*. 2019 Jul;27(7):2341-2343. doi: 10.1007/s00520-019-04690-8.
- 13 Sollena P, Mannino M, Tassone F, et al. Efficacy of topical beta-blockers in the management of EGFR-inhibitor induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesions: case series and review of the literature. *Drugs Context*. 2019 Nov 6; 8:212613. doi: 10.7573/dic.212613.
- 14 Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



11 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

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

GROUPE DE TRAVAIL

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

Chaque expert a renseigné une déclaration publique d'intérêts (DPI) préalablement à sa participation à l'expertise. L'Institut a analysé la DPI de chacun préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁸. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTE.⁹

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

9. <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GROUPE DE TRAVAIL

- **AUVRAY Etienne**, pneumologue, Centre Hospitalier Métropole Savoie, Aix-les-Bains
- **CARBONNEL Franck**, hépato-gastro-entérologue, Hôpital Bicêtre - AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre (jusqu'au 25/03/2021)
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, Hôpital Nord – APHM, Marseille
- **COUSSY Florence**, gynécologue et oncologue médicale, Institut Curie, Paris
- **DE LA MOTTE ROUGE Thibault**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **DELUCHE Elise**, oncologue médicale, CHU Dupuytren, Limoges
- **DUBOIS Elianne**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FABIE Nathalie**, pharmacien, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy
- **FULCRAND Julie**, pharmacien hospitalier, CH Valenciennes
- **GORY Guillaume**, pharmacien d'officine, Restinclières
- **MATHELIN Carole**, gynécologue obstétricien, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg

- **MATHIVON Delphine**, infirmière de coordination, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **MILPIED-HOMSI Brigitte**, dermatologue, Hôpital St André, Bordeaux
- **MONZAT Doreya**, pharmacien, OMEDIT Normandie, Rouen
- **PIRAUX Arthur**, pharmacien d'officine, Angers
- **PROVENÇAL Jocelyne**, oncologue médical, GHT Savoie Belley, Chambéry
- **RODRIGUES Manuel**, oncologue médical, Institut Curie, Paris (contribution écrite)
- **SIBAUD Vincent**, dermatologue, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse Oncopôle
- **TESSERAU Jean-Yves**, pharmacien hospitalier, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **FRAGNE Anne**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM
- **VIDIL Faustine**, évaluatrice pharmacovigilance, ANSM (jusqu'au 31/05/2021)
- **MATTON Alexandre**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM (à partir du 08/11/2021)



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PANEL DE RELECTEURS

Sur 62 relecteurs, 3 ont souhaité ne pas être cités.

- **Dr ABDEDDAIM Cyril**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille Dr AL-AUKLA Nidal, Oncologue médical, CHR Metz-Thionville - Hôpital Bel-Air, Thionville
- **Dr BENGRIE LEFEVRE Leïla**, Oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
- **Dr BERNARD MARTY Chantal**, Oncologue médical, clinique Pasteur, Toulouse
- **Pr BREILH Dominique**, Pharmacien hospitalier, CHU, Bordeaux
- **Dr CARRABIN Nicolas**, Gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon
- **Dr CHAIGNEAU Loïc**, Oncologue médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Pr CHARLES Julie**, Dermatologue, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr CHARLETY Dominique**, Pharmacien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr CHAUMARD BILLOTEY Natacha**, Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr CLAIRET Anne-Laure**, Pharmacien hospitalier, CHRU Jean Minjoz, Besançon

- **Dr CURTIT Elsa**, Oncologue médical, CHRU Minjoz, Besançon
- **Dr DAHER Nagib**, Médecin généraliste, Soins Service HAD et cabinet libéral, Amiens
- **Pr DALENC Florence**, Oncologue médical, Institut Claudius Regaud - IUCT Oncopole, Toulouse
- **Mme DE COMTE Sylvie**, Patiente ou proche, Biarritz
- **Mme DE FREMONT Marie**, IDE, Centre de Traitement Hautes Énergies, Amiens
- **Dr DELALOGUE Suzette**, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr DELVALLEE Julie**, Gynécologue obstétricien, CHRU Bretonneau, Tours
- **Dr DERBEL Olfa**, Oncologue médical, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon
- **Mme DUFLLOT BOUKOBZA Adeline**, IDE, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr EDERHY Stéphane**, Cardiologue, Hôpital Saint Antoine, Paris
- **Dr EMILE George**, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen
- **Dr FABBRO Michel**, Oncologue médical, Institut du Cancer, Montpellier
- **Mme FETY Delphine**, Patiente ou proche, Saint-Palais-sur-Mer



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **Dr FIGNON Alain**, Gynécologue obstétricien, Clinique NCT + Saint-Gatien – Alliance, Saint-Cyr-sur-Loire
- **Dr FORESTIER Catherine**, Pharmacien officinal, Pharmacie De Losa, Sanguinet
- **Dr GILLES-AFCHAIN Laurence**, Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr HAMID David**, Gynécologue obstétricien, AGYL, Strasbourg
- **Pr JACOT William**, Oncologue médical, ICM, Montpellier
- **Dr LAURENT Robert**, Médecin généraliste, Cabinet libéral, Alixan
- **Dr LE TOHIC Alexis**, Pharmacien officinal, Pharmacie de Sèvres, Paris
- **Dr LEHEURTEUR Marianne**, Oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **Dr LOIRAT Delphine**, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **Dr LORGIS Véronique**, Oncologue médical, Institut Cancérologie de Bourgogne, Dijon
- **Dr LUPORSI Elisabeth**, Oncologue médical, CHR Metz-Thionville, Metz
- **Mme MAHE Sandrine**, IDE, Centre hospitalier Compiègne-Noyon, Compiègne
- **Dr MAILLIEZ Audrey**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr MARIE Guillaume**, Médecin généraliste, Centre Hospitalier, Boulogne-sur-Mer
- **Pr MAZIERES Julien**, Pneumologue, Hôpital Larrey - CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr MILLE Dominique**, Oncologue médical, Médipôle de Savoie, Challe-les-Eaux
- **Dr MINARY Anaïs**, Pharmacien hospitalier, Centre hospitalier du Pays Charolais-Brionnais, Paray-le-Monial
- **Dr MINNE Floriane**, Oncologue médical, Centre hospitalier de la Côte Basque, Bayonne
- **Dr MONTAUDIE Henri**, Dermatologue, CHU de Nice - Hôpital L'Archet, Nice
- **Dr MUSTUN Sabine**, Médecin vasculaire, Centre Hospitalier Ouest Réunion, Saint-Paul, La Réunion
- **Dr NOIREZ Véronique**, Pharmacien hospitalier, CHR Metz-Thionville - Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy/Metz
- **Dr PEUVREL Lucie**, Dermatologue, ICO René Gauducheau CLCC, Saint-Herblain
- **Mme RAMA Nicole**, Cadre de santé, Centre de formation, Toulouse
- **Dr RUETSCH Marcel**, Gériatre, Cabinet libéral Méd Dess, Dessenheim
- **Dr SCHMITT Antonin**, Pharmacien hospitalier, Centre Georges-François Leclerc, Dijon



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **Dr SELMANI Zohair**, Biologiste médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Dr SENECHAL Claire**, Gynécologue médical, Institut Bergonié/Cabinet libéral, Bordeaux
- **Pr SERGENT Fabrice**, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie, Amiens
- **Dr SIARY Alain**, Médecin généraliste, retraité après 39 ans d'exercice libéral - Intervenant dans les DPC sur le cancer du sein, Genouillé
- **Dr STREICHER Caroline**, Pharmacien hospitalier, centre Hospitalier, Brive

- **Dr STROBBE Geoffrey**, Pharmacien hospitalier, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr TRUFFLANDIER Nathalie**, Oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle
- **Dr VAN PRAAGH-DOREAU Isabelle**, Oncologue médical, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **Dr VINCENT Isabelle**, Pharmacien hospitalier, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



12 ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE LAPATINIB ET TUCATINIB

Cette partie reprend les principales informations de la rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction du RCP de chaque molécule.

➤ Effets d'autres médicaments sur les inhibiteurs lapatinib/tucatinib

	Lapatinib	Tucatinib
Métabolisme principal	Le lapatinib est essentiellement métabolisé via le cytochrome CYP3A.	Le tucatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8. Le tucatinib induit une inactivation du CYP3A basée sur son métabolisme et inhibe les transporteurs rénaux de la metformine et de la créatinine. Le tucatinib est un substrat de la P – gp.

	Lapatinib	Tucatinib
Effet des inhibiteurs du CYP3A	Chez les volontaires sains recevant du kétoconazole, puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4, à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours, l'exposition systémique au lapatinib (100 mg par jour) a été augmentée d'environ 3,6 fois et la demi-vie de 1,7 fois. ■ La co-administration de Tyverb avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (par exemple : ritonavir, saquinavir, télichromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, néfazodone) doit être évitée. ■ La co-administration de Tyverb avec des inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 devra faire l'objet d'une attention particulière et les effets indésirables devront être étroitement surveillés.	Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib en concomitance avec l'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A) entraînait une augmentation des concentrations du tucatinib (d'un facteur 1,3 pour la Cmax [IC à 90 % : 1,2 ; 1,4] et d'un facteur 1,3 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,3 ; 1,4]). ■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Effet des inhibiteurs du CYP2C8		Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib en concomitance avec le gemfibrozil (un puissant inhibiteur du CYP2C8) entraînait une augmentation des concentrations du tucatinib (d'un facteur 1,6 pour la Cmax [IC à 90 % : 1,5 ; 1,8] et d'un facteur 3,0 pour l'ASC [IC à 90 % : 2,7 ; 3,5]). ■ L'administration du tucatinib en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP2C8 tels que le gemfibrozil doit être évitée, car elle pourrait augmenter le risque de toxicité du tucatinib (voir rubrique 4.4 du RCP).

	Lapatinib	Tucatinib
Effet des inducteurs du CYP3A/ CYP2C8	Chez les volontaires sains recevant de la carbamazépine, un inducteur du cytochrome CYP3A4, à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours et 200 mg deux fois par jour pendant 17 jours, l'exposition systémique au lapatinib a été diminuée d'environ 72 %. ■ La co-administration de Tyverb avec les inducteurs connus du cytochrome CYP3A4, par exemple : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) doit être évitée.	Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib en concomitance avec la rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A et un inducteur modéré du CYP2C8) entraînait une réduction des concentrations du tucatinib (d'un facteur 0,6 pour la C_{max} [IC à 90 % : 0,5 ; 0,8] et d'un facteur 0,5 pour l'ASC [IC à 90 % : 0,4 ; 0,6]). ■ L'administration du tucatinib en concomitance avec de puissants inducteurs du CYP3A ou des inducteurs modérés du CYP2C8 tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis ou la carbamazépine doit être évitée car elle pourrait entraîner une diminution de l'activité du tucatinib (voir rubrique 4.4 du RCP).
Effet des inhibiteurs et inducteurs de la P-gp et de la BCRP	Le lapatinib est un substrat des protéines de transport P-gp et BCRP. Les inhibiteurs (kétoconazole, itraconazole, quinidine, vérapamil, ciclosporine et érythromycine) et les inducteurs (rifampicine et millepertuis) de ces protéines peuvent altérer l'exposition et/ou la distribution du lapatinib.	
Effet des substances augmentant le pH gastrique/ inhibiteur de la pompe à protons	La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. ■ L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib. Un traitement préalable par un inhibiteur de la pompe à proton (ésoméprazole) a diminué l'exposition au lapatinib de 27 % en moyenne (extrêmes : 6 % à 49 %). Cet effet diminue lorsque l'âge des patients augmente entre 40 et 60 ans environ.	D'après les études d'interactions médicamenteuses cliniques menées avec le tucatinib, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lorsque le tucatinib a été associé à l'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons). ■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Effets de lapatinib/tucatinib sur les autres médicaments

	Lapatinib	Tucatinib
Interaction avec les substrats du CYP3A4	<i>In vitro</i>, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de Tyverb et du midazolam par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam d'environ 45 %. Aucune augmentation cliniquement significative n'a été observée après administration du midazolam par voie intraveineuse. ■ La co-administration de lapatinib et de médicaments, administrés par voie orale, ayant une marge thérapeutique étroite et substrats du CYP3A4 (par exemple : cisapride, pimozide et quinidine) doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).	Le tucatinib est un puissant inhibiteur du CYP3A. Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que la co-administration de tucatinib et de midazolam (un substrat sensible du CYP3A) entraînait une augmentation des concentrations du midazolam (d'un facteur 3,0 pour la Cmax [IC à 90 % : 2,6 ; 3,4] et d'un facteur 5,7 pour l'ASC [IC à 90 % : 5,0 ; 6,5]). L'administration du tucatinib en concomitance avec des substrats sensibles du CYP3A tels que l'alfentanil, l'avafil, la buspirone, la darifénacine, le darunavir, l'ébastine, l'évérolimus, l'ibrutinib, le lomitapide, la lovastatine, le midazolam, le naloxéol, le saquinavir, la simvastatine, le sirolimus, le tacrolimus, le tipranavir, le triazolam et le vardénafil pourrait augmenter l'exposition systémique à ces substances, ce qui pourrait augmenter la toxicité associée au substrat du CYP3A. ■ L'utilisation concomitante du tucatinib et de substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite doit être évitée. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, la posologie du substrat du CYP3A devra être réduite conformément aux instructions du RCP du médicament co-administré.



	Lapatinib	Tucatinib
Interaction avec les substrats du CYP2C8	<i>In vitro</i>, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP2C8 à des concentrations cliniquement pertinentes. ■ La co-administration de Tyverb et de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et substrats du CYP2C8 (par exemple : répaglinide) doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).	Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration concomitante de tucatinib et de répaglinide (un substrat du CYP2C8) entraînait une augmentation des concentrations du répaglinide (d'un facteur 1,7 pour la Cmax [IC à 90 % : 1,4 ; 2,1] et d'un facteur 1,7 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,5 ; 1,9]). ■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Interaction avec le paclitaxel	La co-administration de lapatinib et de paclitaxel par voie intraveineuse a augmenté l'imprégnation en paclitaxel de 23 % en raison de l'inhibition du cytochrome CYP2C8 et/ou de la P-gp par le lapatinib. Une augmentation de l'incidence et de la sévérité des diarrhées et neutropénies a été observée avec cette association dans les études cliniques. La prudence est recommandée lors de la co-administration de lapatinib et de paclitaxel.	
Interaction avec le docétaxel	La co-administration de lapatinib et de docétaxel administré par voie intraveineuse n'a pas entraîné de modification significative de l'ASC ou de la Cmax pour aucune de ces deux substances actives. Toutefois, une augmentation des neutropénies induites par le docétaxel a été observée.	

	Lapatinib	Tucatinib
Interaction avec l'irinotécan	La co-administration de Tyverb et d'irinotécan (administré dans le cadre du protocole de chimiothérapie FOLFIRI) a entraîné une augmentation de l'ASC du SN-38, le métabolite actif d'irinotécan, d'environ 40 %. Le mécanisme précis de cette interaction n'est pas connu, mais est supposé résulter de l'inhibition par le lapatinib d'une ou plusieurs protéines de transport. En cas de co-administration de Tyverb et d'irinotécan, les effets indésirables doivent être étroitement surveillés et une diminution de la posologie d'irinotécan doit être envisagée.	
Interaction avec les substrats de la P-gp	<i>In vitro</i>, le lapatinib inhibe la protéine de transport P-gp à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de lapatinib et de digoxine administrée par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'environ 80 %. ■ Il faudra faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de lapatinib et de médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite et une diminution de la dose du substrat de la Pgp devra être envisagée.	Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration concomitante de tucatinib et de digoxine (un substrat sensible de la P-gp) entraînait une augmentation des concentrations de la digoxine (d'un facteur 2,4 pour la Cmax [IC à 90 % : 1,9 ; 2,9] et d'un facteur 1,5 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,3 ; 1,7]). L'utilisation concomitante du tucatinib et d'un substrat de la P-gp pourrait augmenter les concentrations plasmatiques du substrat de la P-gp, ce qui peut augmenter la toxicité associée au substrat de la P-gp. ■ Une réduction de la dose des substrats de la Pgp (y compris les substrats intestinaux sensibles tels que le dabigatran) devra être envisagée conformément aux instructions du RCP du médicament utilisé en concomitance et les substrats de la Pgp à marge thérapeutique étroite devront être administrés avec prudence (voir rubrique 4.4).

	Lapatinib	Tucatinib
Interaction avec les substrats de la BCRP et OATP1B1	<i>In vitro</i> , le lapatinib inhibe les protéines de transport BCRP et OATP1B1. La pertinence clinique de cet effet n'a pas été évaluée. Il ne peut être exclu que le lapatinib affecte la pharmacocinétique des substrats de la BCRP (par exemple : topotécan) et l'OATP1B1 (par exemple : rosuvastatine) (voir rubrique 5.2 du RCP).	
Interaction avec les substrats de MATE1/2K		Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration concomitante de tucatinib et de metformine (un substrat de MATE1/2-K) entraînait une augmentation des concentrations de la metformine (d'un facteur 1,1 pour la Cmax [IC à 90 % : 1,0 ; 1,2] et d'un facteur 1,4 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,2 ; 1,5]). Le tucatinib a réduit la clairance rénale de la metformine sans affecter le débit de filtration glomérulaire (DFG) tel que mesuré d'après la clairance de l'iohexol et la concentration sérique de la cystatine C. ■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.



ANNEXE 2 : AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES

Source : RCP

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction posologique. Si une réduction de la dose est nécessaire, les recommandations de réductions de dose sont indiquées dans les tableaux ci-dessous :

➤ Lapatinib TYVERB

Pour les toxicités autres que les événements cardiaques, atteintes pulmonaires/pneumopathies interstitielles et diarrhée (dont la prise en soin est détaillée dans les parties dédiées) :

- Une interruption ou un arrêt du traitement par lapatinib doit être envisagé chez les patients présentant une toxicité de **grade 2 ou plus** selon la classification du NCI-CTCAE.
- Après diminution de la toxicité, soit un **retour au grade 1 ou à la normale**, la reprise du traitement pourra être envisagée à une posologie de **1000 mg/jour** en association avec le trastuzumab, **1250 mg/jour** en association avec la capécitabine ou **1500 mg/jour** en association avec un inhibiteur de l'aromatase.
- **En cas de réapparition de la toxicité**, le traitement par lapatinib pourra être repris à une posologie réduite (**750 mg/jour** en association avec le trastuzumab, **1000 mg/jour** en association avec la capécitabine ou **1250 mg/jour** en association avec un inhibiteur de l'aromatase).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



> **Tucatinib TUKYSA**

Réductions de la dose de tucatinib recommandée en cas d'effets indésirables

Palier de dose	Dose de tucatinib
Dose initiale recommandée	300 mg deux fois par jour
Première réduction de la dose	250 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de la dose	200 mg deux fois par jour
Troisième réduction de la dose	150 mg deux fois par jour ¹

¹ Le traitement par TUKYSA doit être définitivement arrêté si la dose orale de 150 mg deux fois par jour n'est pas tolérée.

Modifications de la dose de tucatinib recommandée en cas d'effet indésirable autres que diarrhée et élévation des taux d'ALAT, ASAT ou bilirubine

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la posologie de tucatinib
Autres effets indésirables	Grades 1 et 2	Aucune modification de la dose n'est nécessaire.
	Grade 3	Suspendre le tucatinib jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre le tucatinib au palier de dose immédiatement inférieur.
	Grade 4	Arrêter définitivement le tucatinib.



Une autre recommandation d'adaptation de dose est également mentionnée dans le RCP de tucatinib :

- Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2C8: si l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP2C8 ne peut être évitée, la dose initiale de tucatinib doit être réduite à 100 mg deux fois par jour par voie orale. Après l'arrêt du puissant inhibiteur du CYP2C8 sur une durée correspondant à 3 demi-vies d'élimination, le tucatinib devra être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur. La toxicité de tucatinib devra faire l'objet d'une surveillance accrue en cas d'utilisation d'inhibiteurs modérés du CYP2C8.
- Lors de l'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C): il est recommandé de réduire la dose initiale de tucatinib à 200 mg deux fois par jour par voie orale.



Se référer aux RCP du trastuzumab, de la capécitabine ou de l'inhibiteur de l'aromatase co-administré pour connaître les modifications de dose recommandées en cas de toxicités suspectées d'être dues à ces traitements.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 (nov 2017)

Affections cardiaques					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche	-	-	Diminution symptomatique de la fraction d'éjection répondant au traitement	Insuffisance cardiaque réfractaire ou mal contrôlée due à une diminution de la fraction d'éjection ; traitement par dispositif d'assistance ventriculaire, amines vasopressives IV ou transplantation cardiaque	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par l'incapacité du ventricule gauche à assurer un débit nécessaire. Voir aussi investigation : diminution de la fraction d'éjection.</i>					
Intervalle QT corrigé prolongé à l'électrocardiogramme	QTc moyen = 450 - 480 ms	QTc moyen = 481 - 500 ms	QTc moyen $\geq$ 501 ms ; différence $>$ 60 ms par rapport à la valeur de base	Torsade de pointes ; tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/symptômes d'arythmie grave	-
<i>Définition : signe de trouble du rythme cardiaque caractérisé par un intervalle QT corrigé anormalement long.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections gastro-intestinales					
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport 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	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Définition : trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.					
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	-	-
Définition : trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.					

Affections gastro-intestinales					
Mucosite orale	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun Traitement	Douleur modérée ou ulcère sans modification de la prise alimentaire ; nécessitant un modification diététique	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Définition : Trouble caractérisé par une inflammation de la muqueuse buccale.					
Vomissement	Intervention non indiquée	Hydratation intraveineuse en ambulatoire ; intervention médicale indiquée	Sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Définition : trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.					



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopécie	Perte des cheveux = > 50 %, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque	Perte de cheveux > 50 %, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer 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 donné et une localisation donnée.					
Paronychie	Œdème ou érythème du repli cutané de l'ongle ; rupture de la cuticule	Nécessitant un traitement local ou oral (ex. : antibiotique, antifongique ou antiviral) ; œdème ou érythème douloureux du repli cutané de l'ongle ; associé à un écoulement ou à la séparation des couches de la plaque unguéale ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Nécessitant une chirurgie ou une antibiothérapie IV ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Définition : trouble caractérisé par un processus infectieux au niveau des tissus mous du tour de l'ongle.					

Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Rash acnéiforme	Papules et/ou pustules couvrant < 10 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée	Papules et/ou pustules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; impact psychosocial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital	Décès
Définition : trouble caractérisé par une éruption de papules et pustules, apparaissant classiquement sur la face, le cuir chevelu, le haut du tronc et le dos.					
Rash maculo- papuleux	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes (prurit, brûlure, tiraillements)	Macules/papules couvrant 10-30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; associés à un impact psychosocial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; macules/ papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans légers symptômes	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées à des symptômes modérés ou sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Définition : trouble caractérisé par la présence de macules (plates) et de papules (élevées). Également connu sous le nom d'éruption cutanée morbilliforme, il s'agit de l'un des événements indésirables cutanés les plus courants, affectant fréquemment la partie supérieure du tronc, se propageant de manière centripète et associée à un prurit.					

Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Syndrome de Stevens-Johnson	-	-	Desquamation cutanée couvrant < 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Desquamation cutanée couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Décès
Définition : trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de moins de 10 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.					
Nécrolyse épidermique toxique	-	-	-	Desquamation cutanée couvrant ≥30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, ou décollement épidermique)	Décès
Définition : trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de plus de 30 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.					



Affections respiratoires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dyspnée	Essoufflement lors d'un effort modéré	Essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires.</i>					
Pneumonite	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex. : trachéotomie ou intubation)	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire.</i>					



Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales 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.					



Investigations					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alanine aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale ;	-
Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.					
Aspartate aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN si valeur de base normale ; 1,5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale ;	-
Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin					
Fraction d'éjection diminuée	-	Fraction d'éjection au repos de 50-40 % ; baisse de 10 à 19 % par rapport à la valeur de base	Fraction d'éjection au repos de 39 - 20 % ; baisse ≥ 20 % par rapport à la valeur de base	Fraction d'éjection au repos < 20 %	-
Définition : pourcentage calculé lorsque la quantité de sang éjectée pendant la contraction ventriculaire est comparée à la quantité présente avant la contraction.					
Créatinine augmentée	> LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valeur de base ;	> 3,0 x valeur de base ; > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	-
Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de créatinine dans un échantillon biologique.					

