



INTRODUCTION

Les perforations digestives sont des effets indésirables rares mais bien décrits des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-VEGFR (sorafénib, sunitinib, axitinib, cediranib, pazopanib, vandetanib), les effets anti-angiogéniques de ces molécules étant à l'origine d'une fragilisation de la muqueuse intestinale. Le risque théorique est bien moindre avec les ITK anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib).

Cas LL20173864 : patiente de 72 ans, cancer du poumon métastatique – 5 lignes de traitement

- Géfitinib (IRESSA[®]) pendant 15 mois
- Carboplatine-pemetrexed (ALIMTA[®]) (6 cures)
- Paclitaxel (TAXOL[®]) (arrêté début octobre 2017) – bévacicumab (AVASTIN[®]) (arrêté le 5 juillet 2017)
- Afatinib (GIOTRIF[®]) du 6 octobre au 3 novembre 2017
- Osimertinib (TAGRISSO[®]) depuis le 3 novembre 2017.

Le 4 décembre 2017, prise en charge chirurgicale d'une perforation colique gauche avec péritonite, réalisation d'une colectomie. Pas de cause évidente à cette perforation : pas de diverticules, pas de localisation tumorale.

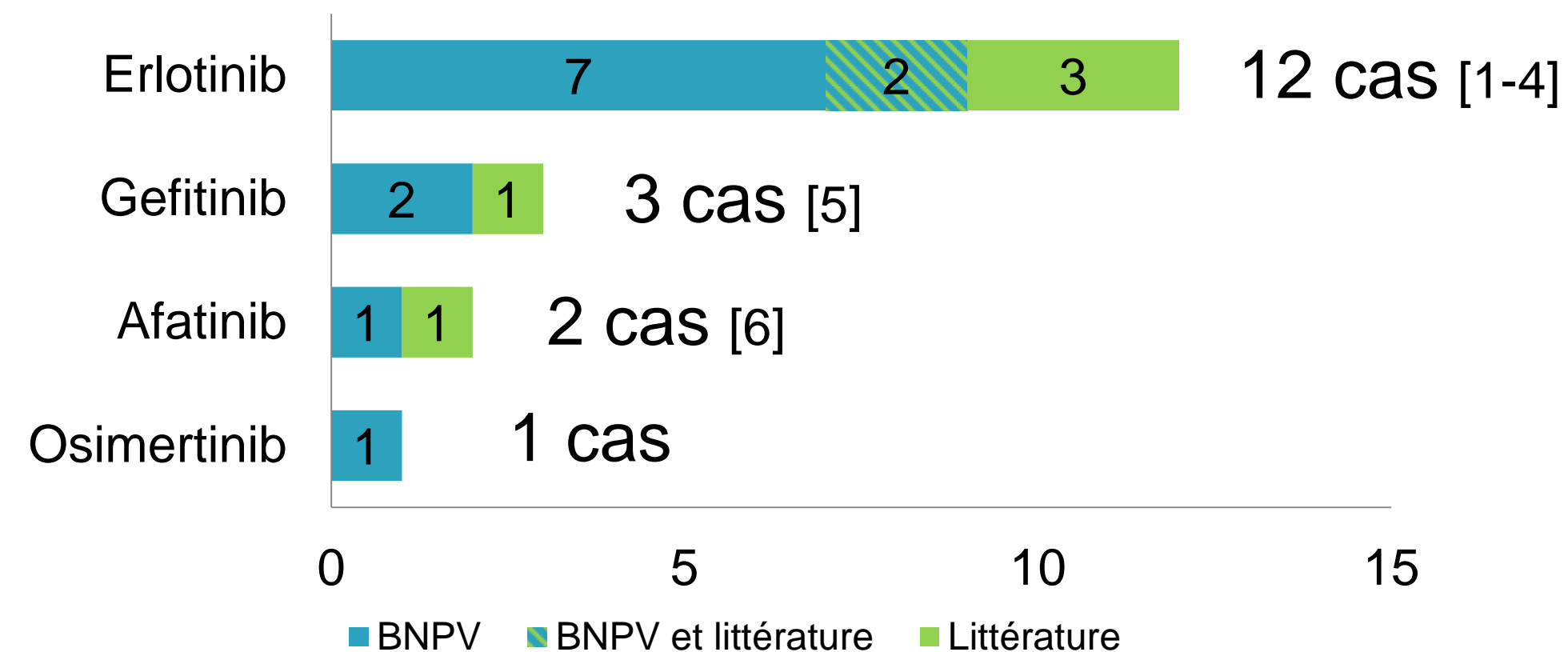
MATERIEL ET METHODES

Une recherche a été conduite dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2017, et dans les bases de données Medline/Pubmed et Embase avec les mots-clés osimertinib, gefitinib, afatinib, erlotinib, digestive perforation.

RESULTATS

18 cas ont été recensés (7 cas dans la littérature, 13 dans la BNPV).

Origine des cas recensés et délai d'apparition

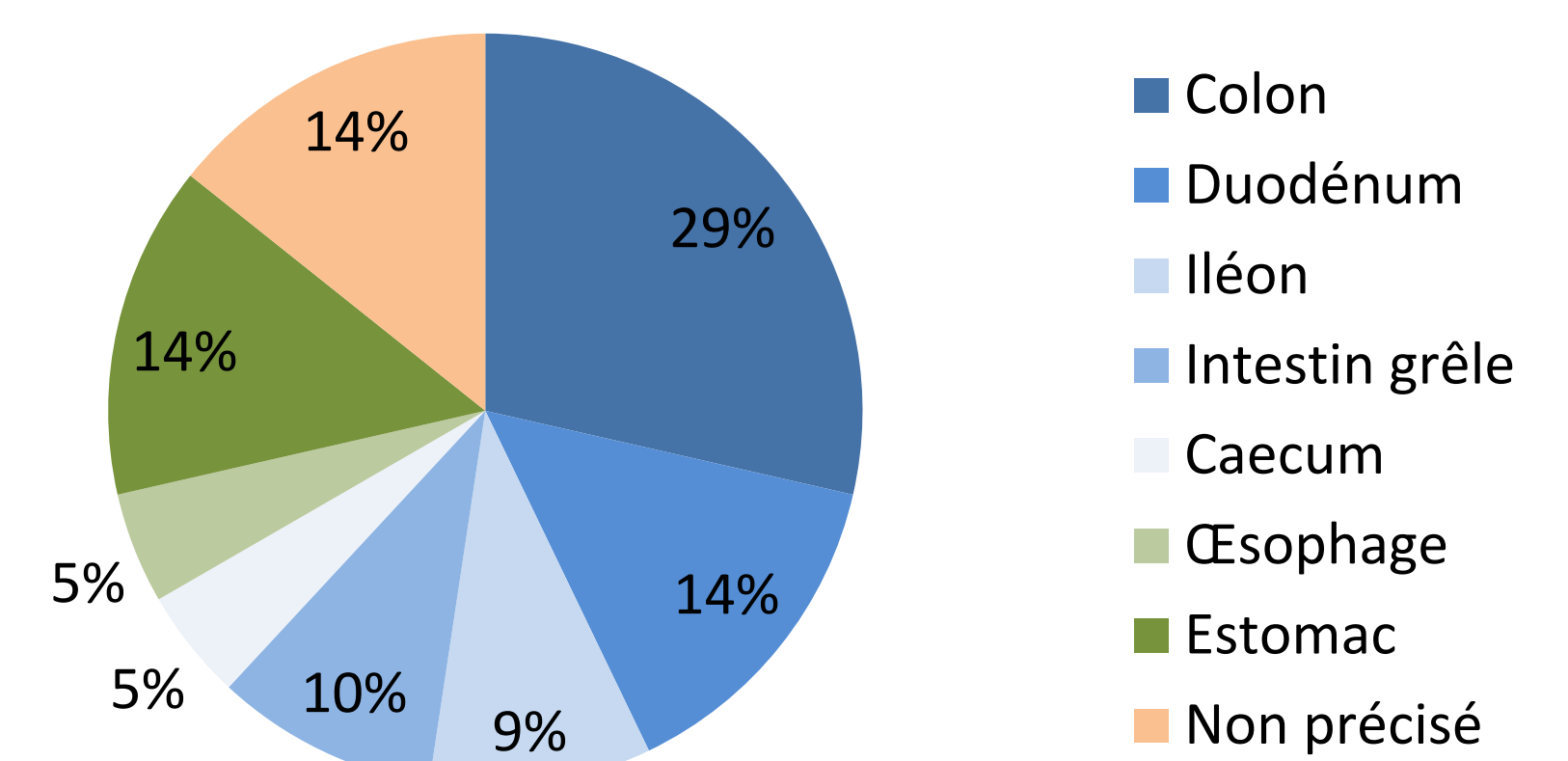


11 des 18 cas survenaient dans les 2 mois suivant le début du traitement, et 5 autres à plus de 2 mois. Les délais d'apparition n'étaient pas connus pour 2 cas.

Molécule	Délais en jours		Nombre de cas	
	Minimum	Maximum	Inf. à 2 mois	Sup. à 2 mois
Erlotinib	9	1 an	6	4
Gefitinib	10	3 ans	2	1
Afatinib	18	> 21	2	0
Osimertinib	31	-	1	-

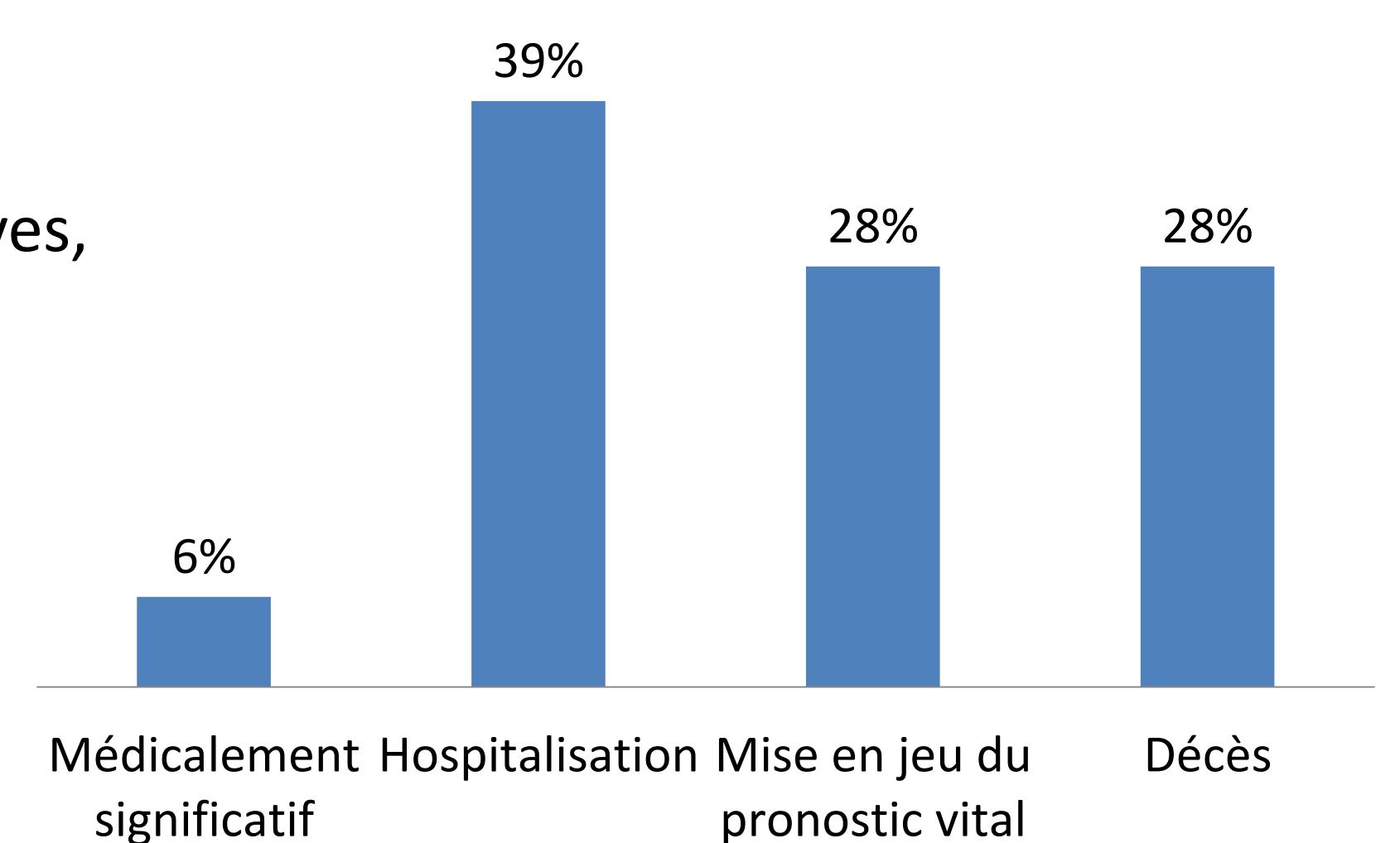
Localisation

2 cas sur 3 concernaient l'intestin grêle ou le gros intestin

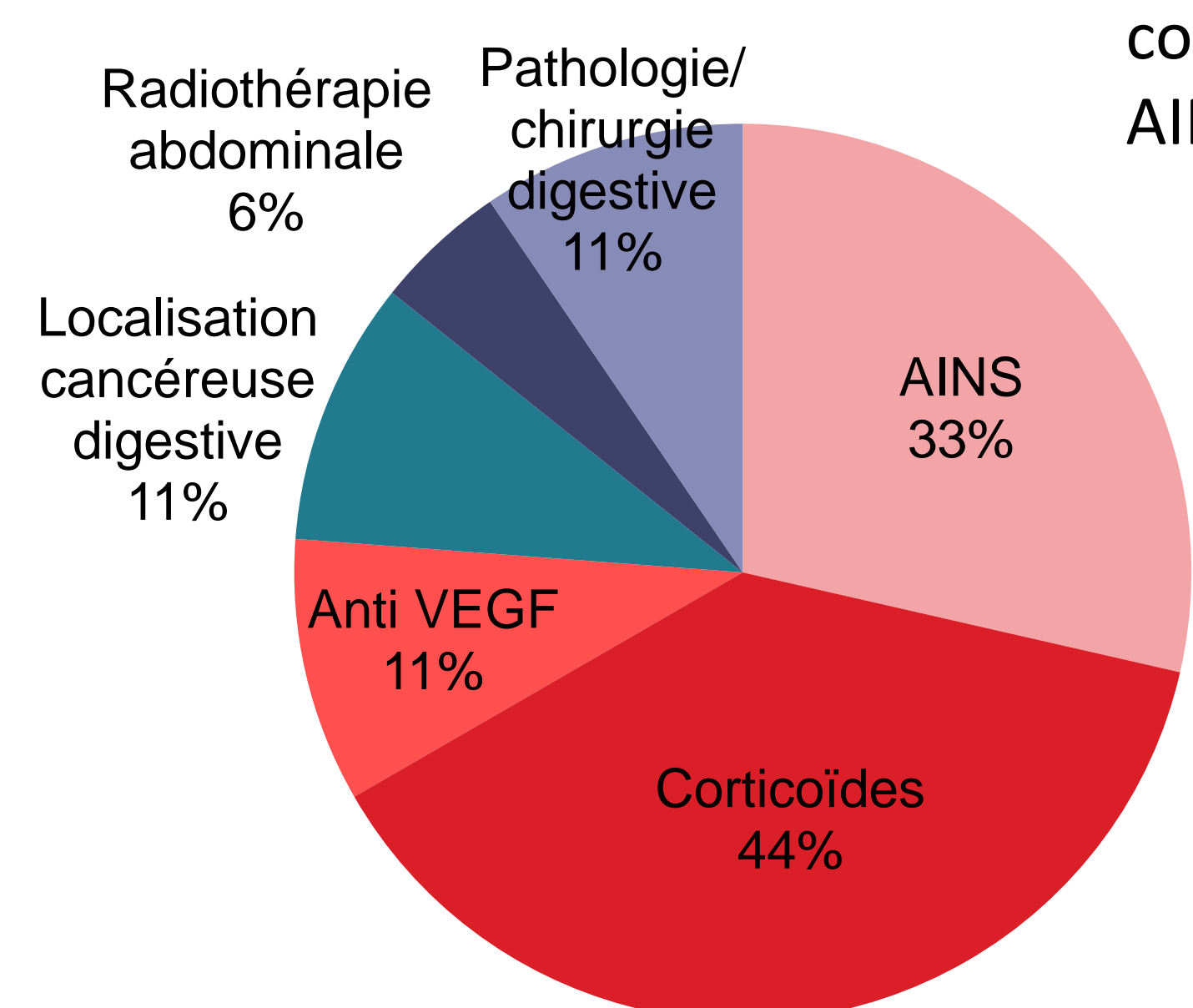


Sévérité

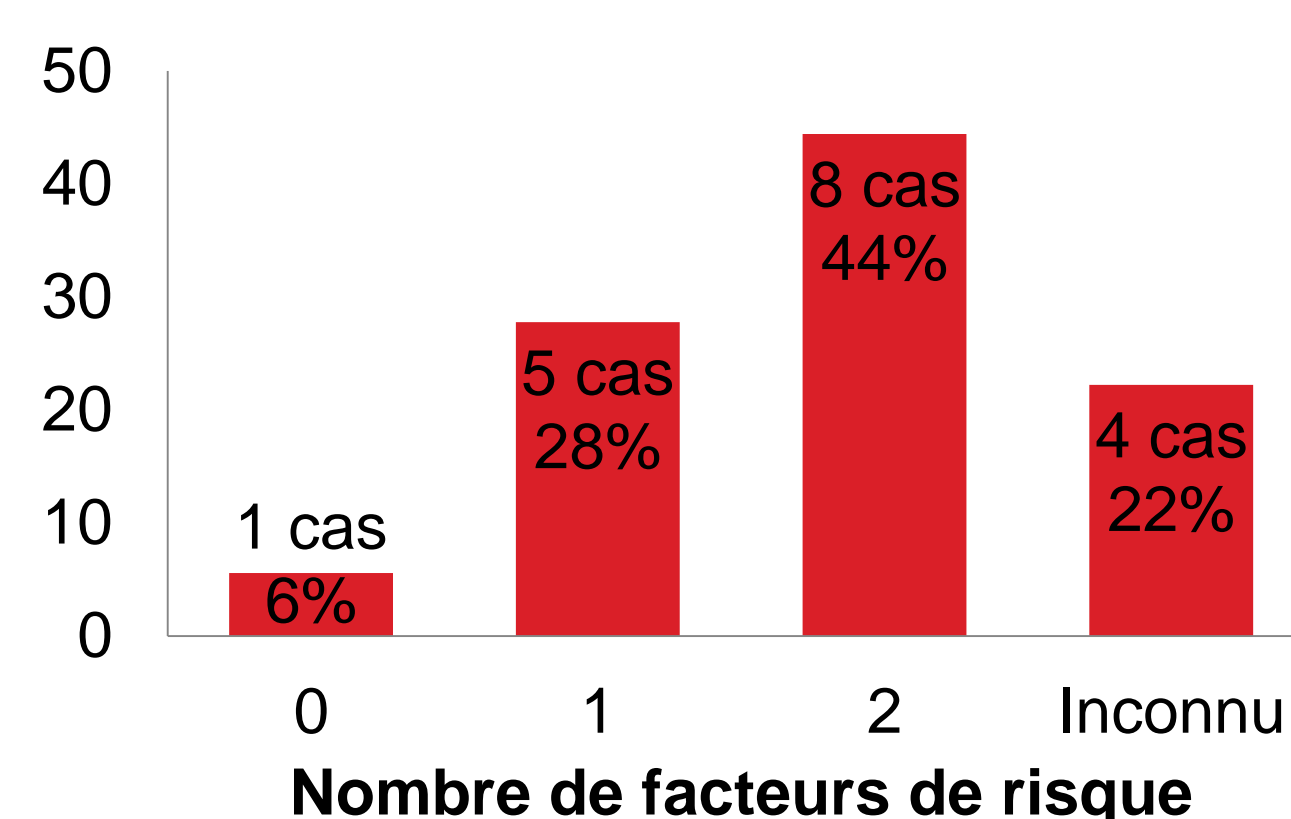
Tous les cas étaient graves, fatals dans 1 cas sur 4



Facteurs de risque

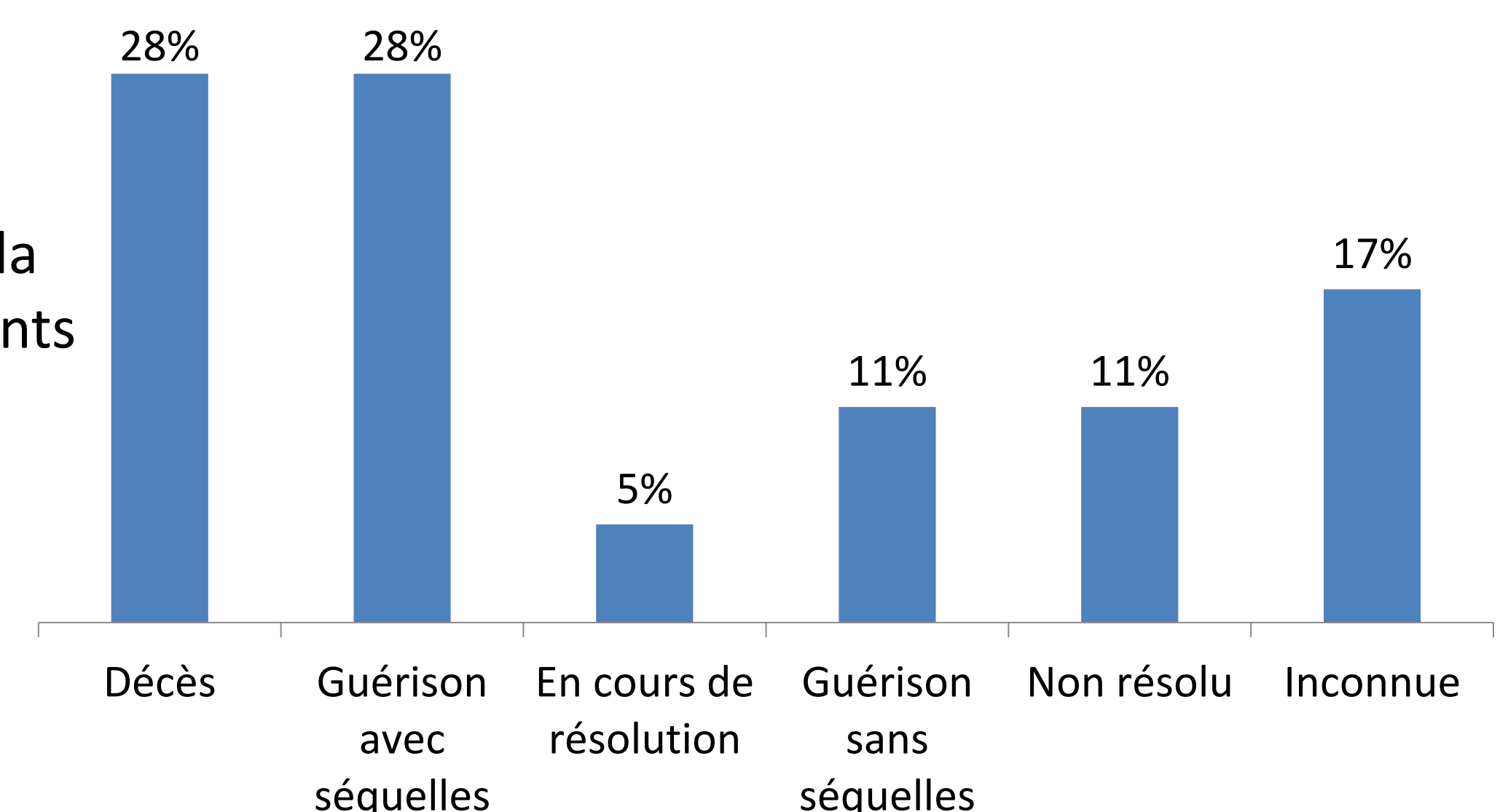


Les facteurs de risque [7] les plus fréquents concernaient les associations médicamenteuses: AINS, corticoïdes, anti-VEGF



Evolution

L'évolution était péjorative pour la moitié des patients



DISCUSSION – CONCLUSION

Même si leur cible pharmacologique principale diffère, les ITK anti-VEGFR et anti-EGFR exercent tous une action anti-VEGFR. Le risque de perforation digestive est présent avec les ITK anti-EGFR, surtout s'il existe des facteurs de risque associés. Ce risque devrait être évalué lors de la prescription d'un ITK, quelle que soit sa cible, et la présence de facteurs de risque recherchée.



[1]Cheon et al. Bowel perforation after erlotinib treatment in a patient with non-small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 2011;52:695-8 [2]Gass-Jégu et al. Gastrointestinal perforations in patients treated with erlotinib: A report of two cases with fatal outcome and literature review. *Lung Cancer* 2016;99:76-8 [3] Rafiullah et al. Duodenal Perforation Secondary to Erlotinib Therapy in a Patient With Non-Small Cell Lung Cancer. *WJM* 2017;116:34-6 [4] Zhang et al. Small bowel perforation secondary to metastatic lung cancer with emphasis on the administration of erlotinib: a case report. *J Med Coll PLA* 2012;27:244-8 [5] Muraoka et al. Ileal perforation induced by acute radiation injury under gefitinib treatment. *Int J Clin Oncol* 2011;16:774-7 [6] Teh BW, Worth LJ. Disseminated herpes simplex virus infection following epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Intern Med J* 2012;42:1269-70 [7] Qi et al. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:394-403

Mots-clés : digestive perforation, osimertinib, afatinib, gefitinib, erlotinib, cancer, tyrosine kinase inhibitor