

JUILLET 2020

VERSION INTERACTIVE

CHIMIOTHÉRAPIES ORALES CONVENTIONNELLES

altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

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

CHIMIOTHÉRAPIES ORALES CONVENTIONNELLES

altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

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

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

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L. 1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 7 juillet 2020.



TABLE DES MATIÈRES

1 AVANT-PROPOS

2 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU RÉFÉRENTIEL

3 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

3.1 ANÉMIE

3.2 NEUTROPÉNIE

3.3 INFECTIONS

3.4 THROMBOPÉNIE

3.5 DÉFICIT HÉRÉDITAIRE EN TPMT ET PORTEURS DE VARIANTS DU GÈNE NUDT15

4 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

4.1 NAUSÉES – VOMISSEMENTS

4.2 DIARRHÉES

4.3 CONSTIPATION

5 TOXICITÉ HÉPATIQUE

6 TOXICITÉS CARDIO-VASCULAIRES

6.1 THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

6.2 TOXICITÉ CARDIAQUE

- 7 AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX**
 - 7.1 NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE
 - 7.2 ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- 8 AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES**
 - 8.1 ANXIÉTÉ ET/OU DÉPRESSION
- 9 TROUBLES GÉNÉRAUX**
 - 9.1 FATIGUE
 - 9.2 DOULEUR
- 10 TOXICITÉS DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES**
 - 10.1 TOXICITÉS CUTANÉES
 - 10.2 TOXICITÉ DES PHANÈRES
 - 10.3 INFLAMMATION DES MUQUEUSES BUCCALES
- 11 TOXICITÉ RÉNALE**
- 12 AFFECTIONS DES ORGANES DE LA REPRODUCTION**
- 13 CAPECITABINE ET DÉFICIT EN DPD**
- 14 ANNEXE : GRADES CTCAE**
- 15 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES**
- 16 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET**

1 AVANT-PROPOS

Le présent référentiel aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de médicaments de chimiothérapie orale conventionnelle.

Les enjeux sont notamment les suivants :

- 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) ;
- mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les professionnels des établissements de santé et de premier recours ;
- 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.

Ce référentiel est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues, hématologues, médecins généralistes, pharmaciens, internes, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par chimiothérapies orales conventionnelles.

Il constitue un support d'information, qui n'a pas vocation à se substituer aux Résumés des caractéristiques produits (RCP) d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments, qu'il est nécessaire de consulter pour tout renseignement spécifique sur une molécule donnée.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Pour élaborer ce référentiel, l'Institut s'est appuyé sur (voir également chapitre 2) :

- les documents réglementaires des médicaments de chimiothérapies orales conventionnelles (RCP d'AMM en particulier) ;
- des recommandations émises par des émetteurs internationaux (NCCN, ESMO, ASCO) ;
- des publications des agences et autorités sanitaires nationales (ANSM, HAS) ;
- l'expertise d'un groupe de travail pluridisciplinaire ;
- l'évaluation du référentiel par un panel pluridisciplinaire de professionnels de santé (relecture nationale).

Avant toute prescription de chimiothérapie, il est notamment nécessaire d'évaluer les risques d'interactions médicamenteuses avec les traitements habituellement pris par les patients, avec ou sans prescription médicale, en particulier :

- les autres médicaments de chimiothérapie associés à la chimiothérapie orale conventionnelle ;
- les médicaments pris dans le contexte de prise en soins d'une autre pathologie chronique ;
- les produits de phytothérapie et les compléments alimentaires.

Les possibles interactions avec l'alimentation (exemple : jus de pamplemousse) doivent également être prises en compte.

Le cancer peut également être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces effets indésirables.

À l'instauration du traitement, le service de cancérologie référent ou le service de spécialité traitant des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin généraliste et pharmacien d'officine, infirmier) les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations peuvent figurer dans le Programme personnalisé de soins¹.

1. 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



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 sont communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin généraliste.

La qualité du dialogue entre le patient et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins. L'implication des patients dans la 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. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, notamment les personnes âgées et les patients pédiatriques.

En raison de l'actualité des derniers mois sur les toxicités de la capecitabine liées aux déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une attention particulière est apportée dans ce référentiel à ces éléments. Ainsi, les effets indésirables de la capecitabine (Xeloda® et génériques) qui ont pu être attribués à un déficit d'activité de la DPD sont traités dans ce

référentiel (exemples : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie, neurotoxicité). Des informations sur la capecitabine (Xeloda® et génériques) sont disponibles en chapitre 12. Il est nécessaire de se reporter au RCP d'AMM du médicament afin de compléter les mesures générales disponibles dans le présent référentiel.

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

À noter que la gradation des toxicités abordées est disponible en annexe (voir chapitre 13).

En complément du présent référentiel, des fiches sur chaque médicament sont disponibles, à destination des professionnels de santé d'une part, et à destination des patients d'autre part.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



2 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU RÉFÉRENTIEL

Ce référentiel propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et gérer certains effets indésirables des médicaments anticancéreux administrés par voie orale.

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues, hématologues, médecins généralistes, pharmaciens, internes, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par chimiothérapies orales conventionnelles. Il s'agit d'un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant une chimiothérapie orale conventionnelle.

Ce référentiel a été élaboré par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé et représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Il repose sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (RCP d'AMM) et sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale internationale (NCCN, ESMO, ASCO).

En l'absence de recommandation internationale sur certains effets indésirables inclus dans les recommandations (toxicité cardiaque, toxicité de la peau et des muqueuses, toxicités hépatiques et rénales), les modalités de prévention et de gestion qui leur sont rattachées reposent uniquement sur les avis d'expert des membres du groupe de travail.

Le choix a été fait de ne retenir, dans ce référentiel, que les effets indésirables les plus communément observés lors de l'utilisation de chimiothérapie orale conventionnelle, et pour lesquels :

- des modalités de prévention et de gestion peuvent être proposées, fondées sur des publications internationales du NCCN, de l'ESMO ou de l'ASCO ;
- ou, à défaut, pour lesquels un impact important sur la vie quotidienne des patients peut être observé (exemple : toxicités des phanères).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Les membres du groupe de travail pluridisciplinaire ont été consultés afin de valider la liste des effets indésirables, et ont décidé d'ajouter certains effets indésirables à traiter dans le référentiel (exemple : toxicité hépatique). Toutefois, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le RCP des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments² ou sur le site de l'EMA³. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.



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

3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

Certaines situations sont des situations d'urgences thérapeutiques et nécessitent une prise en soins immédiate.

- **Neutropénie fébrile**

Il est essentiel d'informer le patient que tout symptôme évocateur d'une infection (exemples : fièvre, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel locaux) nécessite une information sans délai auprès du médecin.

Le patient doit être invité à prendre sa température en cas de sensation de chaleur ou d'apparition de frissons. En cas de température auriculaire $> 38,3\text{ °C}$ ou $< 36\text{ °C}$, ou égale à 38 °C deux fois à une heure

d'intervalle, une information sans délai du médecin est nécessaire.

Un traitement probabiliste anti-infectieux doit être initié en urgence chez les patients présentant une fièvre et un taux de Polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 0,5\text{ G/L}$ ou un taux de globules blancs $< 1\text{ G/L}$.

- **Thrombopénie**

La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate.

Un syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux, nécessite une information sans délai du médecin.

Les médicaments de chimiothérapie orale conventionnelle entraînent une myélosuppression, affectant potentiellement toutes les lignées cellulaires sanguines.

Une Numération de la formule sanguine (NFS) devra être réalisée préalablement à l'initiation du traitement par chimiothérapie et au minimum avant chaque nouveau cycle de traitement. Elle doit également être réalisée autant de fois que nécessaire.

Il est nécessaire de se référer aux RCP d'AMM des médicaments afin de connaître les adaptations de posologie proposées.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.1 ANÉMIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

PRÉVENTION

Avant d'initier une chimiothérapie anémiante, il est notamment nécessaire :

- de déterminer la présence d'une anémie préexistante et d'en déterminer la cause (exemples : insuffisance rénale, hypothyroïdie) ;
- d'informer le patient et son entourage sur les symptômes évocateurs (fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur).

GESTION

> Détermination de la cause de l'anémie

Outre la prise de la chimiothérapie, il est nécessaire d'identifier et de traiter toute autre cause possible de l'anémie (exemples : carence en fer, déficit en vitamine B9 ou B12, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse).

Une vigilance particulière est nécessaire quant aux interactions médicamenteuses entre la vitamine B9 et l'administration de certaines chimiothérapies (exemple : methotrexate, capecitabine) (se référer au RCP d'AMM des médicaments).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Objectif du traitement de l'anémie

L'objectif du traitement de l'anémie est d'améliorer ou réduire les symptômes de l'anémie, en particulier la fatigue et la dyspnée, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et l'observance du traitement par chimiothérapie.

➤ Traitement de l'anémie

Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL, un traitement de l'anémie doit être envisagé, en prenant en compte le caractère symptomatique de l'anémie.

Les comorbidités du patient (en particulier cardiaques), le délai d'action des différentes possibilités de traitement et les préférences du patient sont à prendre en compte dans la décision de traitement.

Quel que soit le traitement de l'anémie, l'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dL chez l'adulte.

Le traitement de l'anémie peut faire appel à :

- la correction de la cause identifiée de l'anémie, en dehors de la prise de la chimiothérapie ;
- ou l'administration de facteurs de croissance érythropoïétiques, avec ou sans supplémentation en fer ;
- ou la transfusion de Concentrés de globules rouges (CGR).

➤ Facteurs de croissance érythropoïétiques

Objectifs :

- augmenter le taux d'hémoglobine ;
- réduire le besoin de transfusion de CGR.

Un arrêt du traitement par EPO est nécessaire lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 10 et 12 g/dL.

Il faut discuter la place des érythropoïétines en cas d'anémie symptomatique avec une Hb < 10 g/dL dans le respect des indications AMM et en tenant compte des risques associés aux facteurs de croissance érythropoïétiques en phase active de traitement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Transfusion de concentrés de globules rouges

Objectifs :

- remontée rapide du taux d'hémoglobine ;
- amélioration rapide des symptômes de l'anémie.

Recommandée chez les patients :

- dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL. Ce seuil peut être augmenté selon les antécédents et les comorbidités du patient (exemple : pathologie cardio-vasculaire associée, mauvaise tolérance clinique de l'anémie), sans dépasser 10 g/dL ;
- et/ou ayant des symptômes sévères ou mal tolérés d'anémie.

Toutefois, la décision de transfusion de CGR doit tenir compte d'une évaluation individuelle de chaque patient, de la sévérité de l'anémie, de la présence et de la sévérité des comorbidités et de l'appréciation clinique du médecin.

➤ Point particulier sur la fludarabine

Une surveillance rapprochée est nécessaire chez les patients traités par fludarabine.

Un traitement par fludarabine est susceptible de déclencher une anémie hémolytique auto-immune. Aussi, les signes d'hémolyse (réticulocytes, bilirubine libre, haptoglobine) doivent être étroitement surveillés chez les patients traités par fludarabine.

En cas d'anémie hémolytique auto-immune, il est nécessaire :

- d'interrompre le traitement par fludarabine ;
- de traiter par corticoïdes ou par transfusions de CGR en cas de mauvaise tolérance.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.2 NEUTROPÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydratée, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

Plus la dose de chimiothérapie est élevée, plus le risque de neutropénie sévère est important.

Les facteurs de risque liés au patient à prendre en compte sont en particulier :

- l'âge (> 65 ans) ;
- le stade avancé de la maladie ;
- les épisodes fébriles précédents ;
- la difficulté de prescrire des antibiotiques (insuffisance rénale, allergies) ;
- un envahissement tumoral médullaire ;
- les traitements antérieurs (irradiation large, polychimiothérapie, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques).

Le risque de neutropénie fébrile augmente proportionnellement à la profondeur et à la durée de la neutropénie.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

Les traitements par chimiothérapie orale sont généralement administrés en continu et au long cours, ce qui exclut l'utilisation de G-CSF.

Un contrôle régulier de la NFS permet de surveiller l'apparition d'une neutropénie, et de vérifier l'efficacité d'un traitement prophylactique par G-CSF.

➤ Prophylaxie primaire de la neutropénie par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF)

Le niveau de risque d'apparition de la neutropénie est différent selon le protocole de chimiothérapie utilisé. Il doit être apprécié par le prescripteur en fonction des résultats de tolérance observés dans les essais cliniques dédiés :

- risque faible (< 10 %) : pas de traitement prophylactique par G-CSF ;
- risque intermédiaire (entre 10 et 20 %) : tenir également compte des facteurs de risque liés au patient, pour instaurer un traitement prophylactique par G-CSF (âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, épisodes fébriles précédents, difficulté de prescrire des antibiotiques (insuffisance rénale, allergies), cytopénie liée à un envahissement médullaire, traitements antérieurs (irradiation large, polychimiothérapie), statut de performance, dénutrition, anémie, troubles rénaux et hépatiques) ;
- risque élevé (> 20 %) : traitement prophylactique par G-CSF.

➤ Prophylaxie secondaire de la neutropénie par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF)

À la suite d'un épisode antérieur de neutropénie fébrile, les patients peuvent recevoir une administration prophylactique de facteurs de croissance lors des cycles suivants.

Cependant, cette prophylaxie secondaire est limitée aux patients pour lesquels une réduction des doses de chimiothérapie risque d'être préjudiciable à la survie et chez lesquels un cycle de chimiothérapie précédent de même nature a entraîné une neutropénie fébrile.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



> Prophylaxie anti-infectieuse – mesures générales

Afin d'éviter le risque d'infection, des mesures de réduction du risque de contamination par des agents pathogènes doivent être suivies :

- lavage régulier des mains avec du savon ;
- hygiène corporelle rigoureuse ;
- limiter les contacts rapprochés avec les personnes de l'entourage présentant une infection ;
- possibilité de port de masque chirurgical dans les lieux de fortes affluences ;
- éviter tout contact prolongé avec des environnements susceptibles de contenir des spores fongiques en suspension dans l'air (exemples : sites de travaux, exposition intensive au sol via les activités de jardinage ou de rénovation domestique...).

Il est essentiel d'informer le patient que tout symptôme évocateur d'une infection (exemples : fièvre, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou symptômes locaux évocateurs d'une infection) nécessite une information sans délai auprès du médecin. Le patient doit être invité à prendre sa température en cas de sensation de chaleur ou d'apparition de frissons. En cas de température auriculaire $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, ou égale à 38°C deux fois à une heure d'intervalle, une information sans délai du médecin est nécessaire.

Il faut également informer le patient que la prise de certains médicaments peut masquer une éventuelle fièvre (exemples : anti-inflammatoires dont les corticoïdes, paracétamol).

> Prophylaxie anti-infectieuse – médicaments

En dehors de certains cas particuliers, il n'y a pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée. **Du fait de la potentielle immunodépression secondaire, certains médicaments de chimiothérapie, lorsqu'ils sont utilisés au long cours, imposent une prophylaxie anti-pneumocystose, causée par *Pneumocystis jirovecii* – anciennement appelé *Pneumocystis carinii* – (exemples : cyclophosphamide, fludarabine, mercaptopurine, methotrexate, temozolomide).**



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Au cas par cas, selon la molécule employée, des prophylaxies médicamenteuses pourront être initiées pour la prévention d'autres infections.

Dans les cas complexes, le recours à l'avis d'un infectiologue peut être nécessaire.

> Prophylaxie anti-infectieuse – vaccination

En se référant aux recommandations vaccinales en vigueur⁴, il est primordial de vérifier systématiquement le statut vaccinal des patients et de le mettre à jour le cas échéant.

GESTION

La neutropénie fébrile est une situation d'urgence thérapeutique, qui nécessite l'arrêt momentané du traitement par chimiothérapie, ainsi que la mise en place sans délai d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre.

Le délai d'initiation de l'antibiothérapie est un élément capital de la prise en soins d'un patient présentant une neutropénie fébrile.

Initiation d'un traitement probabiliste anti-infectieux chez les patients présentant :

- une température auriculaire > 38,3 °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à une heure d'intervalle ;
- et un taux de PNN < 0,5 G/L ou un taux de globules blancs < 1 G/L.

4. Pour plus d'informations, se référer aux recommandations vaccinales en vigueur :

Sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé <https://solidarites-sante.gouv.fr/> (Onglet « Prévention en Santé » puis « Préserver sa santé » puis « Vaccination » puis « Calendrier des vaccinations ») ;

Aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, intitulées « Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques » (voir le chapitre 4 intitulé « Vaccination et chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ». Un tableau récapitulatif est disponible page 57).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ **Traitement antibiotique probabiliste**

Une antibiothérapie probabiliste à large spectre par voie orale doit être initiée le plus rapidement possible (exemple : association fluoroquinolone-amoxicilline-acide clavulanique).

Les allergies du patient aux antibiotiques doivent être prises en compte.

L'antibiothérapie probabiliste doit être réévaluée 24 à 48 h après son initiation, en fonction du bilan sanguin et de l'évolution clinique.

➤ **Cas particulier des enfants**

Les patients pédiatriques doivent être hospitalisés sans délai.

➤ **Cas particulier du topotecan**

Les neutropénies induites par cette chimiothérapie peuvent être à l'origine de colites neutropéniques d'évolution fatale. Ce type de colite doit être suspecté chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

La neutropénie est un effet indésirable de la capecitabine (Xeloda® et génériques) qui a pu être attribué à un déficit d'activité de la DPD. Pour plus d'informations, se reporter au RCP d'AMM du médicament.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.3 INFECTIONS

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, mercaptopurine, mercaptopurine monohydrate, methotrexate, panobinostat, procarbazine, temozolomide, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

En cas d'infection dans un contexte de neutropénie, se reporter au chapitre précédent.

Des infections localisées et systémiques incluant des infections bactériennes, des infections fongiques invasives (exemples : aspergillose, candidose), des infections virales latentes (exemples : herpès, zona), des infections parasitaires et fongiques (exemple : pneumocystose) peuvent être observées.

Des infections latentes peuvent être réactivées (exemples : hépatites B et E, infection à cytomégalovirus, tuberculose).

Si possible, les infections préexistantes, locales ou générales, doivent être traitées avant l'initiation de la chimiothérapie.

Pour certaines infections préexistantes (exemples : virus de l'immunodéficience humaine – VIH –, virus de l'hépatite B – VHB –, virus de l'hépatite C – VHC), une discussion avec un infectiologue est nécessaire.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

Se reporter aux paragraphes sur la prophylaxie anti-infectieuse (mesures générales, médicaments et vaccination) du chapitre sur les neutropénies.

GESTION

Les modalités de gestion sont définies en lien avec l'équipe hospitalière.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.4 THROMBOPÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

Le risque de saignement chez les patients avec une thrombopénie induite par une chimiothérapie est lié :

- au cancer ;
- à la profondeur de la thrombopénie. Une thrombopénie est dite sévère lorsqu'elle est symptomatique et que le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L (ou inférieur à 50 G/L dans le cas des patients traités par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant) ;
- aux traitements associés ;
- à la durée du nadir plaquettaire.

La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate.

Un syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux, nécessite une information sans délai du médecin.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

Il faut éviter la prise de médicaments susceptibles d'engendrer des saignements.

La transfusion plaquettaire prophylactique est possible, dans le but de prévenir la survenue d'une hémorragie chez un patient thrombopénique.

Le patient doit être informé des risques de saignement, des symptômes évocateurs d'une thrombopénie (exemples : bulles hémorragiques intra-buccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes) et du seuil plaquettaire à partir duquel il doit contacter l'équipe soignante.

Les conseils suivants peuvent être donnés aux patients :

- utiliser un rasoir électrique ;
- utiliser une brosse à dents souple ;
- limiter les activités à risque de blessure ;
- éviter la prise d'Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

GESTION

Le suivi de la thrombopénie s'effectue grâce à l'hémogramme, réalisé préalablement à l'initiation du traitement par chimiothérapie et au minimum avant chaque nouveau cycle de traitement.

Le recours à la transfusion plaquettaire varie selon les situations cliniques et les comorbidités. Le seuil transfusionnel est situé entre 10 G/L et 50 G/L.

L'objectif de la transfusion plaquettaire curative est de réduire les saignements excessifs.

Une réduction ou un report de la dose de chimiothérapie peut être envisagé pour éviter le recours trop fréquent aux transfusions plaquettaires.

En cas de thrombopénie, les injections intramusculaires sont formellement contre-indiquées.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.5 DÉFICIT HÉRÉDITAIRE EN TPMT ET PORTEURS DE VARIANTS DU GÈNE NUDT15

Pour les patients présentant un déficit héréditaire en TPMT et/ou porteurs d'un ou plusieurs variants du gène NUDT15, la prise de médicaments à base de 6-mercaptopurine et de thioguanine (Purinethol® – Xaluprine® – Lanvis®), expose à un risque important de toxicité hématologique.

Il est nécessaire de se reporter aux RCP d'AMM des médicaments concernés afin de connaître les mesures de réductions de doses et de surveillance.

La fréquence de mutation du gène NUDT15 est plus importante chez les patients d'origine asiatique.

Chez les patients porteurs d'un variant allélique à l'état hétérozygote pour le gène TPMT et pour le gène NUDT15, il convient d'envisager une réduction de dose plus importante que pour les porteurs d'un variant allélique pour seulement l'un de ces deux gènes.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

4.1 NAUSÉES – VOMISSEMENTS

> Médicaments concernés par ces effets indésirables

Tous les médicaments inclus dans le présent référentiel sont concernés par les nausées et les vomissements. Le tableau ci-dessous classe ces médicaments selon leur potentiel émétisant (source : NCCN et RCP d'AMM des médicaments) :

Médicaments présentant un très faible ou faible potentiel émétisant (risque de vomissements < 30 %)	busulfan (< 4 mg/j) melphalan chlorambucil cyclophosphamide (< 100mg/m ² /j) temozolomide (≤ 75 mg/m ² /j – En cas de radiothérapie concomitante, le temozolomide a un potentiel émétisant modéré) bexarotene tretinoïne mercaptopurine-mercaptopurine monohydrate fludarabine thioguanine capecitabine methotrexate panobinostat topotecan Médicament classé par le groupe de travail, en raison de son absence dans les recommandations du NCCN et de l'absence de fréquence reportée dans le RCP d'AMM : pipobroman
---	--



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Médicaments présentant un potentiel émétisant modéré-élevé (risque de vomissements $\geq 30\%$)	busulfan (≥ 4 mg/j) cyclophosphamide ($\geq 100\text{mg/m}^2/\text{j}$) temozolomide ($>75$ mg/m²/j) estramustine lomustine procarbazine altretamine trifluridine-tipiracil etoposide Médicaments pour lesquels la fréquence des nausées-vomissements est $\geq 30\%$ d'après les RCP d'AMM : idarubicine hydroxycarbamide anagrelide vinorelbine
--	---



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

> Principes généraux

- Les traitements par chimiothérapie orale sont généralement administrés en continu. Si un traitement antiémétique doit être mis en place au long cours, sa tolérance doit être particulièrement surveillée ;
- si plusieurs agents de chimiothérapies orale ou intraveineuse sont utilisés, le risque émétique peut être augmenté. Le choix du traitement préventif doit se fonder sur le médicament de plus haut potentiel émétisant, quelle que soit la voie d'administration, ainsi que sur les facteurs de risque individuels (âge, sexe, antécédents de nausées et vomissements lors d'une précédente chimiothérapie, ou dans un autre contexte comme le mal des transports ou une grossesse, anxiété) ;
- les patients doivent recevoir un traitement prophylactique sur la période à risque de nausées – vomissements (jusqu'à 2 à 3 jours après la dernière administration d'un médicament à potentiel émétisant modéré-élevé) ;
- le traitement prophylactique des nausées-vomissements passe généralement par l'administration de sétrons ;
- considérer un changement du traitement prophylactique des nausées – vomissements en cas d'échec au cycle précédent ;
- suivre le poids et l'état d'hydratation du patient, ainsi que l'apparition éventuelle de troubles hydro-électrolytiques et de lésions buccales ;
- traiter les autres effets indésirables pouvant aggraver les nausées et vomissements (exemple : constipation).

> Mesures hygiéno-diététiques

- 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). L'heure de prise du médicament peut également être adaptée ;
- boire plutôt avant et après les repas et privilégiez les boissons gazeuses fraîches ;
- éviter le tabac.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Choix d'un anti-émétique : considérer le potentiel émétisant du traitement, l'utilisation antérieure d'anti-émétiques et les facteurs de risque individuels (âge, sexe, antécédents de nausées et vomissements lors d'une précédente chimiothérapie, ou dans un autre contexte, comme par exemple le mal des transports, l'anxiété). La voie d'administration, la durée d'action, les intervalles entre chaque prise, la tolérance (exemple : les sétrons sont susceptibles d'engendrer une constipation et des céphalées) et l'adhésion au traitement sont à prendre en compte ;
- les sétrons et les corticoïdes peuvent être utilisés pour la gestion des nausées – vomissements. Les anti-D2 (exemple : metoclopramide chez l'adulte) ne sont pas à privilégier en première intention ;
- en cas de vomissements non contrôlés et persistants, aboutissant à une dégradation de l'état général et à de possibles complications (troubles métaboliques notamment), un contact avec l'équipe soignante hospitalière est indispensable et une hospitalisation peut être nécessaire ;
- dans tous les cas, l'adaptation du traitement anti-émétique doit être effectuée selon les antécédents et l'évolution du patient.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4.2 DIARRHÉES

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

PRÉVENTION

Les antécédents de maladies gastro-intestinales doivent être évalués avant l'initiation du traitement anticancéreux.

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 (présence de plis cutanés) du patient ;
- dans le cas de la combinaison de médicaments de chimiothérapie, il est possible que ce soit un médicament administré par voie intraveineuse, ou la combinaison d'un médicament par voie intraveineuse avec un médicament par voie orale, qui soit à l'origine de la diarrhée ;
- prendre en compte l'éventuelle prise de médicaments autres que la chimiothérapie et pouvant également être à l'origine de la diarrhée ;
- exclure une cause infectieuse à l'aide d'une coproculture (recherche de *clostridium difficile*, en particulier en hématologie, chez les patients présentant des douleurs abdominales associées et/ou préalablement traités avec une antibiothérapie) ;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- 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. Chez le patient stomisé, la protection de la peau est essentielle, une adaptation du système d'appareillage est possible ;
- le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires ;
- prendre en compte l'état de déshydratation du patient en cas d'administration de médicaments (défaut d'élimination et risque de surdosage).

➤ **Gestion de la diarrhée non compliquée induite par la chimiothérapie**

- La diarrhée non compliquée correspond à une diarrhée de grade 1-2 sans autre symptôme ou complication ;
- sa gestion passe par des mesures hygiéno-diététiques, et éventuellement un traitement médicamenteux.

➤ **Gestion de la diarrhée compliquée induite par la chimiothérapie**

- La diarrhée compliquée correspond à :
 - une diarrhée sévère ;
 - une diarrhée légère ou modérée 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 la chimiothérapie, interrompre le traitement le temps de la résolution des symptômes. Une hospitalisation peut être nécessaire. Considérer ensuite une reprise du traitement anticancéreux avec une diminution de la dose (se référer au RCP d'AMM). En cas de nouvel épisode diarrhéique persistant malgré un traitement adapté, considérer un changement de chimiothérapie.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Mesures hygiéno-diététiques en cas de diarrhée

- Les mesures hygiéno-diététiques comprennent la réhydratation et des modifications du régime alimentaire. L'alcool et le tabac sont à éviter ;
- réhydratation orale : en cas de diarrhée de grade 1-2, proposer notamment des solutés de réhydratation oraux (non-remboursé chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes) ;
- modification du régime alimentaire : privilégier les repas à base notamment de riz, pâtes, bananes, carottes.

➤ Traitement médicamenteux en cas de diarrhée induite par la chimiothérapie

- Le traitement médicamenteux de la diarrhée comprend des solutés de réhydratation oraux, la diosmectite⁵ (à administrer à distance des autres prises médicamenteuses) et le racecadotril. Le loperamide peut être utilisé en deuxième intention, uniquement en l'absence d'infection ;
- l'utilisation de microorganismes anti-diarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.

La diarrhée est un effet indésirable de la capecitabine (Xeloda® et génériques) qui a pu être attribué à un déficit d'activité de la DPD. Pour plus d'informations, se reporter au RCP d'AMM du médicament.



5. Dans une lettre destinée aux professionnels de santé en date de mars 2019, l'ANSM a recommandé de ne plus administrer de diosmectite aux enfants de moins de 2 ans.
Pour plus d'information, consulter le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-d-argile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aigee-chez-l-enfant-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4.3 CONSTIPATION

Médicaments concernés par cet effet indésirable : anagrelide, bexarotene, capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, hydroxycarbamide, procarbazine, temozolomide, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

PRÉVENTION

➤ Mesures hygiéno-diététiques

- Augmenter l'apport hydrique, boire au réveil un verre d'eau ou un jus de fruits bien froid ;
- privilégier une alimentation riche en fibres à base de fruits et de légumes frais, de compote de pruneaux, consommer des céréales et du pain complet ;
- encourager l'activité physique régulière et adaptée ;
- utiliser un repose-pied pour améliorer la position des patients sur les toilettes ;

Prévenir la constipation en cas de prescription d'opioïdes (morphiniques ou sétrons en particulier).

Il est essentiel de ne pas laisser une constipation s'installer, au risque d'une évolution vers une crise hémorroïdaire ou un syndrome subocclusif.

GESTION

➤ Exclure une autre cause de constipation que le traitement par chimiothérapie

Certains médicaments sont susceptibles d'être à l'origine de constipation (exemples : opioïdes, sétrons).

L'examen clinique, notamment neurologique, peut permettre d'exclure une cause de constipation (exemple : compression de la moelle épinière).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Le cancer (tumeur digestive notamment), ou une pathologie concomitante, peut être à l'origine de constipation.

> Utilisation de laxatifs

- La prescription de laxatifs, par voie orale ou rectale, doit prendre en compte l'historique médical du patient, ses comorbidités, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables de ces traitements ;
- les médicaments à privilégier sont les laxatifs osmotiques en première intention et les laxatifs stimulants en deuxième intention ;
- vérifier l'absence de neutropénie (risque d'infection) et de thrombopénie (risque de saignement) en cas d'utilisation de laxatifs par voie rectale ;
- porter une attention particulière aux modalités de prise des laxatifs par rapport à la prise de la chimiothérapie (délais à respecter entre la prise de laxatifs et la prise de la chimiothérapie).

> Utilisation de suppositoires et lavements

- Les suppositoires et les lavements sont les traitements privilégiés en première intention lorsque le toucher rectal conclut à la présence d'un rectum plein ou d'un fécalome. En cas de thrombopénie ou de neutropénie, la voie orale est à privilégier ;
- le massage abdominal peut être efficace dans la diminution des symptômes gastro-intestinaux et l'amélioration du transit, particulièrement chez les patients avec des problèmes neurologiques concomitants.

> Remarques complémentaires

- La constipation peut être à l'origine d'un syndrome confusionnel, en particulier chez le sujet âgé ;
- éviter la paraffine, et autres laxatifs lubrifiants par voie orale, chez les patients alités ou qui ont des troubles de la déglutition (risque de pneumonie lipoïdique).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



5 TOXICITÉ HÉPATIQUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

En l'absence de recommandation internationale portant sur les modalités de prévention et de gestion des toxicités hépatiques liées aux chimiothérapies conventionnelles administrées par voie orale, les conduites à tenir formulées ci-après reposent sur un avis d'experts⁶.

PRÉVENTION

Les infections virales préexistantes (exemples : VIH, VHB, VHC, VHE) doivent être recherchées avant l'initiation de la chimiothérapie, et éventuellement traitées après avis d'un spécialiste.

Avant l'initiation du traitement, des examens biologiques de la fonction hépatique et de la coagulation sont nécessaires.

Un contrôle régulier des paramètres de la fonction hépatique est préconisé pendant le traitement, avec un rythme à définir selon le RCP d'AMM de la chimiothérapie concernée.

Une surveillance plus fréquente peut être proposée aux patients présentant une pathologie hépatique préexistante ou recevant un autre traitement potentiellement hépatotoxique.

6. Pour plus d'informations sur la méthode d'élaboration du présent référentiel, se reporter au chapitre 2



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Il faut informer le patient des risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie lors de son traitement par chimiothérapie. En particulier, les informations concernant la prise d'alcool, de médicaments hépatotoxiques (exemple : paracétamol), de compléments alimentaires et de produits de phytothérapie sont à recueillir auprès du patient.

GESTION

Déterminer la cause de la toxicité hépatique détectée.

Outre le traitement par chimiothérapie, exclure les autres causes possibles d'une hépatotoxicité (exemples : compression tumorale, obstruction des voies biliaires, infection virale).

Des examens d'imagerie peuvent être nécessaires pour exclure une cause autre que la chimiothérapie.

Une surveillance biologique peut être mise en place.

> Cas particulier du temozolomide⁷

Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après l'initiation ou après l'arrêt du traitement par le temozolomide. Des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par le temozolomide. Des examens de la fonction hépatique doivent être réalisés avant initiation du traitement et après chaque cycle.



7. Pour plus d'informations, consulter le site de l'ANSM à l'adresse suivante :
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/TEMODAL-R-et-generiques-Toxicite-hepatique-severe-associee-au-temozolomide-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6 TOXICITÉS CARDIO-VASCULAIRES

6.1 THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : capecitabine, cyclophosphamide, estramustine, idarubicine, methotrexate, temozolomide, tretinoïne

PRÉVENTION

Les principaux facteurs de risque de survenue d'une Thrombose Veineuse Profonde (TVP) sont les suivants :

- présence d'un cathéter veineux central ;
- âge (> 65 ans) ;
- antécédents de TVP ou d'embolie pulmonaire personnels et familiaux ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- chirurgie récente ;
- obésité et syndrome métabolique ;
- contraception orale ;
- tabagisme chronique ;
- immobilisation ou alitement ;
- thrombophilie (exemple : mutation du facteur V de Leiden) ;
- traumatisme d'un membre.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Il est nécessaire d'informer les patients concernant les symptômes évocateurs de TVP :

- gonflement unilatéral d'un membre ;
- sensation de pesanteur d'un membre ;
- douleur d'un membre ;
- crampe persistante inexpliquée au niveau d'un mollet ;
- apparition d'un érythème le long d'un trajet veineux ;
- gonflement de la face, du cou ou de l'espace supra-claviculaire ;
- dyspnée et douleurs thoraciques qui peuvent être un signe d'embolie pulmonaire.

GESTION

En cas de suspicion de TVP, il est nécessaire de réaliser :

- un interrogatoire du patient et un examen clinique ;
- un écho-doppler veineux en urgence ;
- un hémogramme, Temps de Céphaline Activé (TCA), Temps de prothrombine (TP), taux de fibrine ;
- une évaluation des fonctions rénale et hépatique.

En cas de forte suspicion de TVP et l'absence de contre-indication, il est nécessaire de débiter au plus vite le traitement anticoagulant, avant les résultats d'imagerie.

Le traitement pharmacologique s'effectue au moyen des médicaments suivants :

- héparines (de bas poids moléculaire et non fractionnées) ;
- fondaparinux ;
- antivitamine K (warfarine).

À ce jour, parmi les anticoagulants oraux directs, l'apixaban et le rivaroxaban disposent d'une AMM dans le traitement et la prévention secondaire de la TVP. Seul l'apixaban est cité dans les recommandations internationales, mais il n'est pas positionné en traitement de première intention.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



En cas de contre-indication aux anticoagulants :

- un traitement mécanique seul est mis en place ;
- une surveillance accrue est nécessaire ;
- un avis spécialisé est souvent nécessaire.

Une réévaluation régulière du rapport bénéfices – risques des anticoagulants est nécessaire.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6.2 TOXICITÉ CARDIAQUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, idarubicine, methotrexate, panobinostat, temozolomide, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

En l'absence de recommandation internationale portant sur les modalités de prévention et de gestion des toxicités cardiaques liées aux chimiothérapies conventionnelles administrées par voie orale, les conduites à tenir formulées ci-après reposent sur un avis d'experts⁸.

PRÉVENTION

L'avis d'un cardiologue est préconisé.

➤ Avant l'initiation d'une chimiothérapie cardiotoxique

- Procéder à un examen clinique avec notamment mesure de la pression artérielle ;
- rechercher des antécédents, notamment de pathologie cardiaque et de facteurs de risque cardiovasculaires : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme, traitement antérieur par anthracycline, âge (>60 ans) ;
- informer le patient des symptômes évocateurs à surveiller (exemples : palpitations, malaise, œdèmes, gêne respiratoire, essoufflement, douleur thoracique).

Une attention particulière devra être portée aux potentielles interactions médicamenteuses des chimiothérapies allongeant le QT (anagrelide, capecitabine, cyclophosphamide, panobinostat et tretinoïne), ainsi qu'aux patients précédemment traités par molécules cardiotoxiques (exemples : anthracyclines injectables, trastuzumab).

8. Pour plus d'informations sur la méthode d'élaboration du présent référentiel, se reporter au chapitre 2



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

Lorsque le patient présente un signe de dysfonction cardiaque au cours de son évaluation clinique habituelle, il est nécessaire de :

- consulter un cardiologue ;
- réaliser un ECG ;
- réaliser un dosage sérique des biomarqueurs cardiaques (troponine et peptide natriurétique) et un ionogramme.

La chimiothérapie peut être suspendue temporairement dans l'attente d'un avis médical.

Le rapport bénéfices-risques du traitement de chimiothérapie doit être discuté entre le cardiologue, l'oncologue et le patient.

À l'issue du traitement par chimiothérapie, le suivi cardiologique du patient doit être poursuivi.

Cas particulier de l'idarubicine (famille des anthracyclines)

La fonction cardiaque doit être évaluée avant, pendant et régulièrement après le traitement afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère, qui peut survenir de manière très retardée.

- **Avant le traitement**
 - > Évaluation clinique ;
 - > ECG avec scintigraphie ventriculaire (MUGA) ou échocardiographie (ECHO), tout particulièrement chez les patients présentant des

facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue (affection cardiovasculaire symptomatique ou asymptomatique, radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale ou péricardique, traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **Au cours du traitement**

Suivi régulier de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (par MUGA et /ou ECHO) avec arrêt immédiat de l'idarubicine dès les premiers signes d'altération fonctionnelle.

Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracycline. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à l'idarubicine peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.

- **Effets retardés**

Les nourrissons et les enfants semblent présenter une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines et leur fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance régulière à long terme.

Il est probable que la toxicité de l'idarubicine et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive.

Les anthracyclines, y compris l'idarubicine ne doivent pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple le trastuzumab) à moins de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7 AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Les patients traités par une chimiothérapie potentiellement neurotoxique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'apparition d'effets indésirables neurologiques. Ce type d'atteinte doit être détecté le plus précocement possible afin d'en optimiser la gestion.

Les doses cumulatives des médicaments neurotoxiques doivent être prises en compte.

Aucun médicament n'est recommandé pour la prévention des atteintes du système nerveux.

Le patient doit être informé quant aux signes cliniques nécessitant une prise de contact rapide avec l'équipe soignante.

Il est nécessaire de préciser que les symptômes peuvent être différés par rapport à la prise de la chimiothérapie.

Une attention particulière doit être portée aux personnes âgées, pour qui ce type d'effet indésirable peut être à l'origine de chutes et d'une perte d'autonomie.

La neurotoxicité est un effet indésirable de la capecitabine (Xeloda® et génériques) qui a pu être attribué à un déficit d'activité de la DPD. Pour plus d'informations, se reporter au RCP d'AMM du médicament.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7.1 NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, bexarotene, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, procarbazine, temozolomide, trifluridine-tipiracil

PRÉVENTION

Une vigilance particulière est de mise vis-à-vis des patients présentant des terrains favorisant l'apparition de neuropathies périphériques :

- insuffisance rénale chronique ;
- diabète mal équilibré ;
- neuropathie préexistante ;
- consommation de drogues ou d'alcool ;
- dénutrition.

Il est nécessaire de réaliser une surveillance neurologique régulière et d'informer les patients sur les symptômes évocateurs de neuropathie périphérique (dysesthésie, fourmillements, perte de sensibilité, perte de force, décharges électriques, sensation de froid ou de brûlure).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

La prise en soins de la neuropathie périphérique dépend de son grade. Une modification de dose ou un changement du protocole de chimiothérapie est à discuter. Il est nécessaire de se référer aux RCP d'AMM des médicaments afin de connaître les adaptations de doses proposées.

En cas de récurrence, le traitement par chimiothérapie doit être définitivement arrêté.

Un recours à des spécialistes des centres anti-douleur est à discuter.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7.2 ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, methotrexate, panobinostat, procarbazine, temozolomide, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

L'atteinte du système nerveux central peut se présenter sous forme d'encéphalopathie, d'ataxie cérébelleuse, de trismus, de paraplégie ou encore de crise d'épilepsie. La fludarabine au long cours peut être responsable de l'apparition d'une leucoencéphalopathie.

PRÉVENTION

Des examens cliniques doivent être régulièrement réalisés (surveillance neurologique).

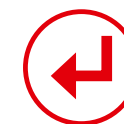
GESTION

Si une atteinte du système nerveux central est suspectée, un examen d'imagerie cérébrale (IRM de préférence) doit être réalisé. Une cause spécifique doit être éliminée (exemple : métastase cérébrale, virus JC).

Si l'atteinte du système nerveux central est confirmée, se reporter au RCP d'AMM du médicament afin de décider d'un éventuel arrêt de la chimiothérapie.

Les symptômes peuvent régresser de façon spontanée.

L'administration d'anti-épileptiques est possible en cas de crise d'épilepsie. Il est nécessaire de se référer au RCP d'AMM de la chimiothérapie orale conventionnelle et des antiépileptiques pour en définir les modalités d'utilisation.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES

8.1 ANXIÉTÉ ET/OU DÉPRESSION

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, capecitabine, procarbazine, temozolomide, tretinoïne, trifluridine-tipiracil

Les RCP d'AMM des médicaments étudiés rapportent parfois la possibilité de survenue de manifestations cliniques d'anxiété et de dépression. L'objectif de ce chapitre est de donner quelques clés sur la prévention et la gestion de ces symptômes, sans négliger le poids important que peut avoir la maladie cancéreuse dans leur apparition et (ou) leur aggravation.

Selon la définition de l'OMS, la dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration.

Les soins de support constituent un élément essentiel de la prise en soins des patients présentant des symptômes anxieux et (ou) dépressifs.

Les signes cliniques de l'anxiété et de la dépression diffèrent généralement entre les adultes et les enfants.

En fonction de la symptomatologie, l'avis d'un psychiatre peut être demandé.

En cas de tableau clinique suggérant un risque suicidaire élevé, le patient doit être orienté, en urgence, vers un psychiatre.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

La recherche de symptômes anxieux et dépressifs doit se faire chez les patients atteints de cancer durant la prise en soins, et notamment lors :

- de la première visite chez l'oncologue ou l'hématologue ;
- de la consultation d'annonce ;
- de l'évolution de la maladie (post-traitement, récurrence ou progression) ;
- du changement de traitement anticancéreux ;
- du passage en soins palliatifs.

Fournir au patient et à son entourage les informations suivantes :

- manifestations comportementales de l'anxiété, notamment irritation, repli, troubles du sommeil, conduites addictives ;
- stratégies de réduction du stress, notamment non pharmacologiques (exemple : soutien psychologique, activité physique adaptée) ;
- sources de soutien (groupes dirigés par des professionnels, associations de patients) ;
- informations sur l'hygiène du sommeil et l'autogestion de la fatigue.

GESTION

> Anxiété

Traitement anxiolytique pharmacologique

- Le choix d'un anxiolytique doit se faire en fonction de :
 - ses effets indésirables ;
 - ses possibles interactions avec d'autres médicaments, en particulier la chimiothérapie ;
 - la réponse à un éventuel traitement antérieur ;
 - la préférence du patient.
- Les patients doivent être avertis des effets indésirables potentiels d'un traitement anxiolytique.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Dépression

Traitement antidépresseur pharmacologique

- Le choix d'un antidépresseur doit se fonder sur :
 - ses effets indésirables ;
 - ses possibles interactions avec d'autres médicaments, en particulier la chimiothérapie ;
 - la réponse à un éventuel traitement antérieur ;
 - la préférence du patient.
- Les patients doivent être avertis des effets indésirables potentiels d'un traitement antidépresseur.

Le suivi du traitement par antidépresseurs passe par l'évaluation de son efficacité et des effets indésirables, ainsi que de l'adhésion du patient. Il faut tenir compte du délai nécessaire pour obtenir une efficacité après l'instauration du traitement antidépresseur.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



9 TROUBLES GÉNÉRAUX

9.1 FATIGUE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, panobinostat, procarbazine, temozolomide, topotecan, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

La fatigue, multifactorielle, peut être aggravée par les médicaments de chimiothérapie.

Une fatigue importante imputée à une chimiothérapie peut nécessiter l'arrêt du traitement anticancéreux.

Chez l'enfant, la fatigue est en général moins marquée que chez l'adulte. La recherche de la fatigue s'effectue, via l'évaluation de l'activité quotidienne et des jeux.

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 du score de Performance Status de l'OMS ou du score de Karnofsky.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



L'évaluation de la fatigue doit s'appuyer sur la classification CTCAE et tenir compte du contexte de chaque patient :

- état de fatigue antérieur au cancer ;
- stade de la maladie ;
- traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses) ;
- 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.

L'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 ;
- dépression et anxiété ;
- anémie ;
- infection ;
- déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes ;
- dénutrition ;
- perturbation du sommeil.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



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 1 h afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne, structurer son quotidien, faire une activité à la fois ;
- se divertir et varier les activités de loisirs (exemples : jeu, musique, lecture, activités sociales) ;
- éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



9.2 DOULEUR⁹

Médicaments concernés par cet effet indésirable : anagrelide, bexarotene, capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, idarubicine, mercaptopurine, mercaptopurine monohydrate, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

Les RCP d'AMM de certains des médicaments étudiés rapportent la possibilité de survenue de douleurs.

Il est essentiel d'exclure toute autre cause possible de la douleur autre que le médicament. En effet, la douleur peut, par exemple, être la conséquence de la maladie.

ÉVALUATION

L'évaluation de la douleur doit être systématique chez les enfants et les adultes. Chez le petit enfant et le nourrisson, la douleur se traduit notamment par un désintérêt et une atonie psychomotrice.

L'évaluation globale de la douleur se caractérise par les éléments ci-dessous :

- descriptif de la douleur : caractéristiques (nature, fréquence, évolution, facteurs favorisants) et intensité (échelles) ;
- physiopathologie : nociceptive, neuropathique, mixte, autre.

Différentes échelles permettent d'évaluer la douleur.

9. Pour plus d'informations sur la douleur, se référer au guide de l'INCa « Douleur et cancer » de 2007 et à la fiche repère « La douleur en cancérologie » de 2011



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Chez les adultes, l'évaluation de la douleur passe notamment par l'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique (de 0 à 10).

Des échelles spécifiques sont disponibles en fonction de l'âge des patients (exemple : échelle des visages ou échelles d'hétéro-évaluation chez les enfants), de la physiopathologie de la douleur (exemple : questionnaire DN4 ou de Saint-Antoine pour la douleur neuropathique) ou pour des situations particulières (exemples : échelles doloplus ou algoplus, ECPA, chez les patients qui ne sont pas en mesure de s'exprimer).

GESTION

En cas de douleur provoquée par un médicament de chimiothérapie, il est nécessaire de considérer un changement de traitement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



10 TOXICITÉS DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES

10.1 TOXICITÉS CUTANÉES

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

En l'absence de recommandation internationale portant sur les modalités de prévention et de gestion des toxicités cutanées liées aux chimiothérapies conventionnelles administrées par voie orale, les préconisations formulées ci-après reposent sur un avis d'experts¹⁰.

Certaines réactions cutanées peuvent être le signe d'une réaction allergique grave, pouvant nécessiter une prise en soins en urgence (exemple : syndrome de Lyell).

Les toxicités cutanées peuvent se manifester notamment sous forme de sécheresse cutanée, d'acné, de folliculite, de kératose, de syndrome main-pied, de photosensibilisation (exemples : bexarotene, tretinoïne, mercaptopurine, thioguanine) ou encore de cancer cutané (exemple : hydroxycarbamide).

Les modalités de prévention et de gestion proposées pour cette classe d'effets indésirables sont généralistes et concernent uniquement la sécheresse cutanée, la photosensibilisation et le syndrome main-pied. Il est nécessaire

10. Pour plus d'informations sur la méthode d'élaboration du présent référentiel, se reporter au chapitre 2



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



de se référer au RCP d'AMM de chaque médicament pour l'identification, la prévention et la gestion spécifique de l'ensemble des effets indésirables cutanés de chaque molécule.

PRÉVENTION

> Conseiller le patient sur les mesures préventives à prendre

- Adapter son hygiène cutanée (exemples : hydratation des mains et des pieds avec une crème émolliente, sans attendre les marques de sécheresse, utilisation de savons surgras et de produits pour peaux sensibles, éviter les bains à températures extrêmes, bien sécher les extrémités après lavage) ;
- se protéger et prévenir les effets du froid (notamment port de gants et chaussettes en coton) ;
- éviter le port de chaussures trop serrées (afin de prévenir le syndrome main-pied et la sécheresse cutanée) ;
- minimiser l'exposition au soleil et aux UV en portant des vêtements de protection ;
- appliquer régulièrement un écran solaire avec un facteur de protection d'indice supérieur ou égal à 50 ;
- porter des gants pour les activités de ménage ou de bricolage ;
- dépister les éventuelles lésions cutanées suspectes lors des visites chez le médecin.

Des soins de pédicure et manucure avec traitement préventif des zones d'hyperkératose peuvent être proposés avant le traitement.

Si disponibles, des soins de support par une socioesthéticienne peuvent être proposés.

> Cas du syndrome main-pied causé par la capecitabine

Il faut informer le patient sur les symptômes évocateurs d'un syndrome main-pied (exemples : picotements, engourdissements puis gonflement et rougeur) et la nécessité de contacter rapidement l'équipe soignante si ces symptômes apparaissent.

Une prophylaxie du syndrome main-pied est possible grâce à l'application régulière d'une crème émolliente dès le début du traitement par capecitabine.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

L'avis spécialisé d'un dermatologue peut être nécessaire dans la gestion de certaines toxicités cutanées.

➤ Cas du syndrome main-pied causé par la capecitabine

- En cas de syndrome main-pied de grade 2 ou 3, l'administration de capecitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1 ;
- après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de capecitabine doivent être diminuées ;
- l'utilisation de crèmes émollientes, de corticoïdes (par voie locale ou générale) et d'antalgiques peut être envisagée.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



10.2 TOXICITÉ DES PHANÈRES

Médicaments concernés par cet effet indésirable : anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, procarbazine, temozolomide, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

La toxicité des phanères concerne les cheveux, les poils et les ongles.

La chute des cheveux peut être :

- complète ;
- incomplète ;
- accompagnée de l'amincissement des cheveux.

L'alopécie peut apparaître de façon progressive et de manière tardive par rapport à l'initiation du traitement anticancéreux.

> Cas de la mercaptopurine monohydraté

Le risque d'effets indésirables, notamment d'alopécie, est augmenté chez les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 et traités avec des doses conventionnelles de 6-mercaptopurine.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

Il n'existe pas de mesure de prévention de l'alopécie lors d'un traitement par chimiothérapie orale conventionnelle. Il est néanmoins recommandé de préparer psychologiquement le patient à une potentielle perte de cheveux, afin qu'il puisse prévoir des accessoires capillaires (foulards, bandeaux, prothèse capillaire¹¹) ou qu'il envisage de se couper les cheveux courts avant le traitement.

L'utilisation d'un casque réfrigérant est inadaptée dans le cas des chimiothérapies par voie orale.

Quelques conseils pratiques peuvent être donnés aux patients concernant les cheveux :

- se laver les cheveux à l'eau tiède, sans frotter, avec douceur ;
- utiliser un shampoing doux, en petite quantité. Éviter les shampoings pour bébés qui graissent les cheveux ;
- utiliser une brosse douce ;
- éviter tout ce qui peut agresser le cheveu ou le fragiliser (exemples : sèche-cheveux, fer chaud, brushing) ;
- si besoin, port d'une prothèse capillaire ;
- si la perte de cheveux est totale, continuer à entretenir le cuir chevelu avec un shampoing ou un savon surgras et hydrater régulièrement le cuir chevelu avec une crème émolliente.

Quelques conseils pratiques peuvent être donnés aux patients concernant les ongles :

- se couper les ongles courts et éviter de couper les cuticules ;
- se protéger les ongles avec des gants lors de travaux ménagers ou de jardinage ;
- hydrater le pourtour des ongles en insistant sur la matrice de l'ongle.

Si disponibles, des soins de support par une socioesthéticienne peuvent être proposés.

11. Pour plus d'informations sur la prescription de prothèse capillaire, se référer à la fiche INCa « prescriptions des prothèses externes (capillaires et mammaires) chez les patients atteints de cancer », disponible sur le site de l'INCa (rubrique « Professionnels de santé » – « Recommandations et outils d'aide à la pratique » – « Outils pour la pratique des médecins généralistes » – « Fiches sur des thématiques transversales »)



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



10.3 INFLAMMATION DES MUQUEUSES BUCCALES

Médicaments concernés par cet effet indésirable : bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cylophosphamide, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

PRÉVENTION

La prévention permet d'éviter ou de retarder l'apparition de stomatites.

➤ Avant le début de la chimiothérapie

- Possible examen bucco-dentaire ;
- recherche d'antécédents d'infections herpétiques ;
- informer les patients des complications bucco-dentaires.

➤ Pendant la chimiothérapie

- Contrôle quotidien de l'état de la muqueuse buccale par le patient ;
- réaliser des examens dentaires réguliers afin d'évaluer la cavité buccale ;
- hygiène bucco-dentaire efficace : brossage des dents à l'aide d'une brosse à dents souple et bains de bouche (sans alcool) réguliers ;
- éviter notamment les stimuli douloureux suivants : tabac, alcool, boissons et aliments chauds, aliments durs, tranchants, crus, croquants ou épicés et certains aliments acides comme les tomates ou les agrumes ;
- contrôler l'utilisation d'appareils pouvant devenir blessants (exemple : prothèses dentaires) ;
- éviter la sécheresse buccale et stimuler la production de salive pour garder la bouche humide (exemples : boire de l'eau régulièrement ou utiliser des sprays humidificateurs) ;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- lubrifier régulièrement les lèvres ;
- demander au patient d'informer le professionnel de santé dès les premiers symptômes de complications buccales ;
- dans certains cas en hématologie, une prophylaxie est systématique (exemple : prophylaxie antiherpétique).

GESTION

Le traitement standard des stomatites repose sur :

- une bonne hydratation générale et locale ;
- l'hygiène bucco-dentaire, incluant les bains de bouche au bicarbonate de sodium ;
- l'utilisation locale d'anesthésiques, d'antalgiques et de corticoïdes.

Ce traitement doit également être adapté en fonction du grade de la stomatite.

Dans les formes graves ou très douloureuses, rechercher systématiquement une co-infection herpétique.

Si besoin, un recours à l'utilisation de traitements systémiques pour la prise en soins de la stomatite est possible. Ainsi, des traitements antalgiques ou anesthésiques locaux ou systémiques peuvent être utilisés.

La douleur causée par la stomatite doit être gérée et évaluée quotidiennement pour adapter les traitements antalgiques.

En cas de suspicion de surinfection et apparition de fièvre, 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



Des préparations de bains de bouche à base de corticoïdes et d'antifongiques sont possibles, en tenant compte des interactions médicamenteuses.

Tous les patients doivent être soumis à une évaluation du risque de dénutrition et de sarcopénie pendant toute la durée du traitement contre le cancer.

La sévérité des lésions peut nécessiter la réduction des doses, voire l'interruption plus ou moins prolongée de la chimiothérapie. En cas de dysphagie, il est nécessaire d'évaluer l'observance au traitement par chimiothérapie et rechercher des alternatives si besoin.

La stomatite est un effet indésirable de la capecitabine (Xeloda® et génériques) qui a pu être attribué à un déficit d'activité de la DPD. Pour plus d'informations, se reporter au RCP d'AMM du médicament.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



11 TOXICITÉ RÉNALE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, methotrexate, panobinostat, temozolomide, thioguanine, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

En l'absence de recommandation internationale portant sur les modalités de prévention et de gestion des toxicités rénales liées aux chimiothérapies conventionnelles administrées par voie orale, les préconisations formulées ci-après reposent sur un avis d'experts¹².

PRÉVENTION

Réaliser des examens de la fonction rénale avant l'initiation du traitement par chimiothérapie. Un contrôle régulier des paramètres de la fonction rénale est recommandé pendant le traitement, à un rythme défini selon le RCP d'AMM de la chimiothérapie concernée.

Connaître les traitements concomitants du patient pouvant provoquer ou aggraver un trouble rénal (exemples : AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, diurétiques, produits de contraste iodé).

Se référer aux RCP d'AMM de chaque chimiothérapie pour connaître leur mode d'élimination, rénal ou biliaire, et évaluer les conséquences associées si le patient présente une insuffisance rénale aiguë. Le cas échéant, se référer à un spécialiste pour savoir si la chimiothérapie est dialysable.

Informier le patient des signes évocateurs à surveiller (exemples : œdème, hématurie, dysurie).

12. Pour plus d'informations sur la méthode d'élaboration du présent référentiel, se reporter au chapitre 2



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Cas particulier de l'hydroxycarbamide

Afin de prévenir une lyse cellulaire massive, une hyperuricémie et une hyperuricosurie, il est nécessaire :

- d'informer le patient de boire abondamment ;
- de réaliser une alcalinisation des urines et de surveiller la diurèse du patient ;
- de prescrire un traitement hypo-uricémiant au patient.

GESTION

En cas de toxicité rénale, le patient doit être orienté vers un spécialiste.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



12 AFFECTIONS DES ORGANES DE LA REPRODUCTION

Médicaments concernés par cet effet indésirable : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydraté, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil, vinorelbine

➤ Avant l'initiation d'un traitement par chimiothérapie

- Vérifier l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer ;
- informer les patients des risques d'atteinte de leur fertilité ;
- en concertation avec le médecin oncologue, une consultation dans une structure spécialisée dans la conservation des gamètes et tissus germinaux (CECOS) doit être proposée chez les patients en âge de procréer ;
- informer les patientes qu'une aménorrhée lors d'un traitement par chimiothérapie n'est pas un signe d'infertilité et ne dispense pas de l'utilisation d'une contraception efficace ;
- informer les patients des risques tératogènes et de la nécessité d'avoir une contraception efficace ;
- rassurer les patients sur le fait qu'il n'existe pas de risque pour la fertilité du partenaire lors des rapports sexuels ;
- en cas de survenue de grossesse au cours du traitement, l'oncologue ou l'hématologue doit être averti dans les plus brefs délais.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Contraception chez les hommes et chez les femmes

En raison des possibles effets génotoxiques et tératogènes des chimiothérapies, les patients doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement. Il est préconisé de poursuivre ces mesures contraceptives après le traitement (se référer au RCP d'AMM des médicaments pour connaître notamment la durée pendant laquelle la prise d'une contraception efficace est nécessaire).

Tretinoïne et tératogénicité

La tretinoïne est un rétinoïde, et des effets tératogènes ont été observés chez l'Homme avec les médicaments de cette classe.

Il est nécessaire de se référer au RCP d'AMM du médicament afin de connaître précisément les conditions permettant l'initiation du traitement (notamment les risques encourus en cas de grossesse lors et après le traitement, les mesures contraceptives obligatoires, la fréquence des tests de grossesse), ainsi que le suivi à mettre en place.

➤ Prise de chimiothérapie et absence de risque pour le partenaire lors des relations intimes et sexuelles

Il est essentiel d'informer les patients sur l'absence de risque de contamination de leur partenaire lié à la prise de leur chimiothérapie, lors des relations intimes et sexuelles.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



13 CAPECITABINE ET DÉFICIT EN DPD

Chaque année en France, près de 80 000 personnes atteintes d'un cancer sont traitées par une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capecitabine (pro-drogue du 5-FU). Ces médicaments peuvent entraîner des toxicités sévères chez certains patients porteurs d'un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Ainsi, comme indiqué dans le RCP du Xeloda® : « Rarement et de manière inattendue, des toxicités sévères (par exemple, stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité) associées au 5-FU ont été attribuées à un déficit d'activité de la DPD. »

En février 2018, l'ANSM s'était prononcée en faveur du dépistage systématique du déficit en DPD, avant toute chimiothérapie comportant des fluoropyrimidines (5-FU et capecitabine).

Par la suite, l'INCa et la HAS ont publié en décembre 2018 des recommandations¹³ invitant à mesurer l'uracilémie, c'est-à-dire la concentration plasmatique de l'uracile, technique qui, à ce jour, est considérée comme la plus fiable pour déterminer si un patient présente un déficit partiel ou complet en DPD. Ces recommandations portent également sur la conduite thérapeutique à tenir en fonction des résultats de l'uracilémie du patient (préconisation de valeurs seuils pour l'interprétation de ces résultats).

Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue pour un patient donné, il n'est pas nécessaire de la mesurer à nouveau avant chaque cycle de chimiothérapie.

13. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines – Recommandations et référentiels – INCa/HAS – Décembre 2018.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Afin de garantir que tous les patients concernés bénéficient de ce test avant le traitement, la prescription, la dispensation en pharmacie hospitalière ou de ville, et l'administration du 5-FU ou de la capecitabine sont subordonnées aux conditions suivantes :

- la recherche d'un déficit en DPD, au travers d'un dosage du taux d'uracile présent dans le sang des patients (dosage prescrit par le médecin) ;
- la mention par le prescripteur de la chimiothérapie de « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription ;
- la vérification par le pharmacien de la présence de cette mention avant toute dispensation.

En complément, l'ANSM, l'INCa et la HAS ont mis à disposition des patients une fiche d'information¹⁴ permettant d'informer de l'existence du déficit en DPD et du dosage à effectuer pour rechercher un déficit en DPD, qu'il soit partiel ou total. Il peut être utilisé comme un support de dialogue entre le patient et son médecin.

Dans les suites des recommandations de l'INCa et de la HAS, l'ANSM a partagé l'information au niveau européen et a initié une réflexion conjointe sur la nécessité de renforcer la sécurité d'utilisation des fluoropyrimidines et les pro-drogues du 5-FU.

À l'issue de cette démarche européenne, en mai 2020, une lettre aux professionnels de santé a été adressée par l'ANSM aux oncologues¹⁵. En ce qui concerne plus particulièrement la capecitabine, l'ANSM indique que :

- le dépistage du déficit en DPD est recommandé avant l'initiation de ces traitements. 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 délivrance ;
- son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant un déficit complet en DPD ;
- chez les patients avec un déficit partiel en DPD, une dose initiale réduite doit être envisagée.

14. Chimiothérapies à base de 5-Fluorouracile (5-FU) ou capecitabine et déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) – Fiche patients – ANSM/INCa/HAS – Avril 2019

15. « Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV), de capecitabine 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 » – Lettre aux professionnels de santé – mai 2020



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



La détection des déficits en DPD ne pourra prévenir qu'une partie des toxicités sévères ou létales des chimiothérapies puisque toutes celles liées au fluoropyrimidines n'ont pas pour origine un déficit en DPD.

Les recommandations sont susceptibles d'évoluer en fonction de la mise à disposition de nouvelles données jugées de niveau de preuve suffisant pour justifier d'une actualisation.

Par ailleurs, l'ANSM rappelle qu'en cas de survenue d'une intoxication à une fluoropyrimidine il existe un antidote, Vistogard® (uridine triacétate) qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux États-Unis. L'utilisation en France est possible au travers d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



14 ANNEXE : GRADES CTCAE

COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) VERSION 5

Affections hématologiques et du système lymphatique					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	Hémoglobine (Hb) < LLN - 10,0 g/dL ; < LLN - 6,2 mmol/L ; < LLN - 100 g/L	Hb < 10,0 - 8,0 g/dL ; < 6,2 - 4,9 mmol/L ; < 100 - 80g/L	Hb < 8,0 g/dL ; < 4,9 mmol/L ; < 80 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité.</i>					
Neutropénie fébrile	-	-	PNN < 1 000/mm ³ avec une température > 38,3 °C ou ≥ 38 °C relevée à deux reprises à une heure d'intervalle	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : Trouble caractérisé par une diminution des PNN < 1 000/mm³ associée à une température > 38,3 °C ou ≥ 38 °C relevée à deux reprises à une heure d'intervalle.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; 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 évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.</i>					
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
<i>Définition : Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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	–	–
<i>Définition : Trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.</i>					
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
<i>Définition : Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.</i>					
Douleur gingivale	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec l'alimentation	Douleur sévère ; incapacité de prise alimentaire orale	–	–
<i>Définition : Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans la région gingivale.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections du système nerveux					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neuropathie motrice périphérique	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; 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 inflammation ou une dégénérescence des nerfs moteurs périphériques.</i>					
Neuropathie périphérique sensitive	Asymptomatique	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	-
<i>Définition : Trouble caractérisé par une inflammation ou une dégénérescence des nerfs sensitifs périphériques.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



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	–	–	–
<i>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.</i>					
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	–	–
<i>Définition : Trouble caractérisé par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



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	–	–
<i>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.</i>					
Douleur	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	–	–
<i>Définition : Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée, de détresse ou d'agonie.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



15 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques des spécialités suivantes : altretamine, anagrelide, bexarotene, busulfan, capecitabine, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, idarubicine, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mercaptopurine monohydrate, methotrexate, panobinostat, pipobroman, procarbazine, temozolomide, thioguanine, topotecan, tretinoïne, trifluridine-tipiracil et vinorelbine.
<http://www.ema.europa.eu/ema/>

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Les recommandations internationales suivantes ont été utilisées afin d'élaborer les présentes recommandations :

Émetteur	Titre-Date
NCCN	Hematopoietic Growth Factors (Management of Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia/Management of neutropenia) mars 2019
NCCN	Antiemesis février 2019
NCCN	Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease février 2019
NCCN	Cancer-Related Fatigue mars 2019
NCCN	Adult Cancer Pain mars 2019



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Émetteur	Titre-Date
NCCN	Distress Management mars 2019
NCCN	Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections octobre 2018
ESMO	Management of Cancer Pain in Adult Patients Juillet 2018
ESMO	Diagnosis, Assessment and Management of Constipation in Advanced Cancer Juillet 2018
ESMO	Diarrhoea in Adult Cancer Patients Juin 2018
ESMO	Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer Publié en février 2018, mise à jour en octobre 2018
ESMO	Management of Febrile Neutropaenia Septembre 2016
ESMO	MASCC and ESMO Guideline update for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting in advanced cancer patients Septembre 2016
ESMO	Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury Juillet 2015
ESMO	Cancer, Pregnancy and Fertility Octobre 2013
ESMO	Management of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients Septembre 2011
ASCO	Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers Juillet 2016



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Émetteur	Titre-Date
ASCO	Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers Avril 2014
ASCO	Screening, Assessment and Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer Guideline Adaptation Avril 2014
ASCO	Screening, Assessment and Care of Anxiety and Depressive Symptoms in Adults With Cancer Guideline Adaptation Avril 2014
ASCO	Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants Update Janvier 2009
ASCO	ASCO-ASH Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer Novembre 2010
ASCO	Management of fever and Neutropenia in Children with cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Guideline Endorsement Janvier 2013
ASCO	Venous thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer Update Janvier 2015
ASCO	Recommandation for the Use of WBC Growth Factors Update Juillet 2015
ASCO	Antiemetics Juillet 2017
ASCO	Platelet Transfusion for Patients With Cancer Novembre 2017
ASCO	Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancies Février 2018
ASCO	Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients with Cancer-Related Immunosuppression Septembre 2018



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



BASE DE DONNÉES CONSULTÉES

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

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Haute Autorité de Santé :
 - Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives en hématologie et en oncologie – Recommandation de bonne pratique – novembre 2014
 - Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives en hématologie et en oncologie – Synthèse de la recommandation de bonne pratique – novembre 2014
 - Transfusion de plaquettes : produits, indications – Recommandation de bonne pratique – octobre 2015
 - Transfusion de plaquettes : produits, indications – Synthèse de la recommandation de bonne pratique – octobre 2015
 - Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements – Bon usage du médicament – avril 2019
 - Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) – Recommandations professionnelles – mai 2007
 - Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) – Synthèse des recommandations professionnelles – mai 2007



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient – Recommandations professionnelles HAS – décembre 2008
 - Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire – ANAES – février 1999
 - Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale – ANAES – octobre 2000
-
- Guide d'information pour les personnes malades et leurs proches : Douleur et cancer – Inca – juin 2007
 - Fiche repère : La douleur en cancérologie – INCa – Juin 2011



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



16 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SCHWAGER Manon**, chargée de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament
- **NEGELLEN Sophie**, conseillère médicament, responsable du 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 représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Conformément à son dispositif de prévention et gestion des conflits d'intérêts¹⁶, l'Institut s'assure, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposent de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts. Chaque expert a renseigné une déclaration d'intérêts, publiée sur le site DPI-SANTE¹⁷. L'analyse des liens d'intérêts réalisée par l'Institut n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts.

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

17. <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GROUPE DE TRAVAIL

- **BAUDE Émilie**, pharmacien chef de projet ville-hôpital, Onco Haut-de-France, Réseau Régional de Cancérologie, Lille
- **BERANGER Marie-Christine**, représentante de patients, Association France Lymphome Espoir
- **CHAIGNEAU Loïc**, oncologue, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **DELBENDE Eulalie**, pharmacien, OMEDIT Normandie, Rouen
- **DUBOIS Élianne**, infirmière diplômée d'État, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- **DELUBAC Hugo**, médecin généraliste, Arles
- **DURANDO Xavier**, oncologue, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **FOUCHER Pascal**, pneumo-oncologue, CHU Dijon
- **GARDERET Laurent**, hématologue, APHP, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- **JANTZEM Hélène**, pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU Brest
- **JONDEAU Katayoun**, hématologue, APHP, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
- **PAULY Jean-Marc**, médecin généraliste, Rodemack

- **ROHRLICH Pierre-Simon**, hématologue pédiatre, CHU Nice
- **SICARD Jérôme**, pharmacien d'officine, Châlons-en-Champagne
- **TESSERAU Jean-Yves**, pharmacien hospitalier, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
- **WOLF Véronique**, représentante de patients, Association Vivre comme avant

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **ANDREOLI Laura**, évaluatrice pharmacovigilance, ANSM
- **FRAGNE Anne**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM
- **VARET Soizic**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BEHR Anaëlle**, interne en pharmacie – participation d'avril à octobre 2018
- **BERNARD Fanny**, interne en pharmacie – participation de novembre 2018 à octobre 2019
- **CHRISTEN Claire**, interne en pharmacie – participation de novembre 2019 à mai 2020



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PANEL DE RELECTEURS

- **ABDEDDAIM Cyril**, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **ALEXANDRE Tiffany**, pharmacien d'officine, Strasbourg
- **ALVES Jacob**, infirmier diplômé d'État, cabinet privé, Torvilliers
- **ARSAC Nicolas**, pharmacien d'officine, Reims
- **BAFFOURD Sandra**, infirmière diplômée d'État, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
- **BAULER Stéphanie**, pharmacien hospitalier, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon
- **BECKENDORF Véronique**, oncologue radiothérapeute, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy
- **BENTALEB Newfel**, médecin généraliste, Institut Sainte-Catherine, Avignon
- **BERTRAND Hélène**, cadre de santé, Institut de Formation en Soins Infirmier Paul Guiraud, Villejuif
- **BERTRAND Amandine**, pédiatre oncologue, Centre Léon Bérard, Lyon
- **BEZIN Christophe**, infirmier diplômé d'État, cabinet privé, Rillieux-la-Pape
- **BIANCHI Anne**, pharmacien hospitalier, Centre hospitalier de Charleville-Mézières
- **BIRGE Jacques**, médecin généraliste, cabinet privé, Boulay
- **BONNEVILLE Alice**, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
- **BOUABDALLAH Kamal**, hématologue, CHU Saint-André, Bordeaux
- **BOUCHARD Florence**, infirmière diplômée d'État, CH Simone Veil, Cannes
- **BOUR François**, pharmacien hospitalier, Polyclinique du parc Drevon, Dijon
- **BROBECK Lise**, pharmacien d'officine, Duttlenheim
- **BURTIN Christophe**, pharmacien hospitalier, CH de la Côte Basque, Bayonne
- **CABANEL-MAS Manon**, infirmière diplômée d'État, Hôpitaux universitaires de Genève
- **CARMIER Delphine**, onco-pneumologue, CHU Bretonneau, Tours
- **CARRERE Monique**, pharmacien d'officine, Saint-Sever
- **CARTET Élodie**, pharmacien hospitalier, CH Pierre Oudot, Bourgoin-Jallieu
- **CASASNOVAS Olivier**, hématologue, CHU de Dijon
- **CHEDRU-LEGROS Valérie**, pharmacien hospitalier, CHU de Caen



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **CLAUSSNER Chloé**, interne en pharmacie, CH Saint-Mihiel, Verdun
- **CLEMENT-DUCHENE Christelle**, onco-pneumologue, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy
- **CLOU Emmanuelle**, pharmacien hospitalier, CHU Tenon APHP, Paris
- **COITEUX Valérie**, hématologue, CHRU Lille
- **COLOMB Claude**, cadre de santé, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône
- **CONY-MAKHOU PASCALE**, hématologue, CH Annecy Genevois, Espagny Metz-Tessy
- **CORREARD Florian**, pharmacien hospitalier, CHU de la Timone, APHM, Marseille
- **DABROWSKI André**, chirurgien, clinique de Saint-Omer, Blendecques
- **DANTAR Pascaline**, pharmacien d'officine, Sainte-Foy
- **DARBON Floriane**, pharmacien hospitalier, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **DEBARD Monique**, cadre de santé, Centre Léon Berard, Lyon
- **DECTOT Basile**, pharmacien hospitalier, CH de Dunkerque
- **DEFRESNES Florence**, pharmacien hospitalier, hôpital privé Le Bois, Lille
- **DELANOY Nicolas**, oncologue médical, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris
- **DELMER Alain**, hématologue, CHU Robert Debré, Reims
- **DELUCHE Élise**, oncologue médical, CHU Dupuytren, Limoges
- **DELVOYE-HEIREMANS Julie**, pharmacien hospitalier, CH de Valenciennes
- **DESPARIS Marianna**, hématologue pédiatre, CHU Côte de Nacre, Caen
- **DESAUW Christophe**, oncologue médical, CHRU Lille
- **DESBROSSES Yohan**, hématologue, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **DI MARTINO Cyrille**, pharmacien hospitalier, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- **DI PALMA Mario**, oncologue médical, Hôpital Américain, Neuilly-sur-Seine
- **DILENSEGER Pascale**, cadre de santé, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **DIGUE Laurence**, oncologue médical, CHU Saint-André, Bordeaux
- **DIOURI Loubna**, infirmière diplômée d'État, Institut Jean Godinot, Reims
- **DORY Anne**, pharmacien hospitalier, CHU de Strasbourg,



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **DRAPEAU Florent**, pharmacien hospitalier, CHU de la Réunion, Saint-Pierre
- **DROZ Jean-Pierre**, oncologue, CH de l'Ouest Guyane, Saint-Laurent du Maroni
- **DRUEL Vladimir**, médecin généraliste, cabinet privé, Toulouse
- **DUBOIS Sophie**, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **DUFLOT-BOUKOBZA Adeline**, infirmière diplômée d'État, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **DUPRIEZ Brigitte**, hématologue, CH de Lens
- **DUPUY-DUPIN Éric**, gériatre, CH Dupuytren, APHP, Draveil,
- **EDELIN Julien**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **EGRETEAU Joëlle**, oncologue médical, Groupe hospitalier Bretagne Sud, Lorient
- **ERTAULT Marjan**, hématologue, CHRU Bretonneau, Tours
- **ESPANET Nelly**, infirmière diplômée d'État, APHM, Marseille
- **ETESSAMI Parissa**, médecin généraliste, cabinet privé, Caluire-et-Cuire
- **ETIENNE-SELLOUM Nelly**, pharmacien hospitalier, Centre Paul Strauss, Strasbourg
- **FAYE Koumba**, pharmacien hospitalier, CH Gaston Ramon, Sens
- **FERRERE-BIBAS Félicia**, pharmacien d'officine, Allauch
- **FONTOURA Marie-Laure**, médecin généraliste, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **FORESTIER Catherine**, pharmacien d'officine, Sanguinet
- **FOUYSSAC Fanny**, hématologue pédiatre, CHRU Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy
- **FRECHE Bernard**, médecin généraliste, cabinet privé, Vaux-sur-Mer
- **FULCRAND Julie**, pharmacien hospitalier, CH de Valenciennes
- **GAUMIER Annabelle**, oncologue radiothérapeute, Centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde
- **GENTET Anne**, pharmacien d'officine, Dijon
- **GERARD Émilie**, onco-dermatologue, CHU Saint-André, Bordeaux
- **GIRARD Nicolas**, oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **GOFTI-LAROCHE Leila**, pharmacien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **GOURJAULT Samuel**, oncologue médical, CH de Niort
- **GUARINO Valentina**, pharmacien hospitalier, CH Simone Veil, Troyes
- **GUERCI-BRESLER Agnès**, hématologue, CHRU Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **GUILLET Pierre**, oncologue médical, hôpital privé Toulon-Hyères site Saint-Jean, Toulon
- **HAJJAJI Nawale**, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **HASBINI Ali**, oncologue radiothérapeute, clinique Pasteur, Brest
- **HENNART Benjamin**, biologiste médical, CHRU de Lille
- **HRISTOVA Mariya oncologue médical**, Hôpitaux de Léman, Thonon-les-Bains
- **HUNAUT-BERGER Mathilde**, hématologue, CHU d'Angers
- **IANOTTO Jean-Christophe**, hématologue, CHRU de Brest
- **ITZYKSON Raphaël**, hématologue, CHU Saint-Louis, APHP, Paris
- **JACQUET Jean-Pierre**, médecin généraliste, cabinet privé, Saint-Jean-d'Arvey
- **JOBARD-FERRARESE Laure**, pharmacien hospitalier, CH Robert Pax, Sarreguemines
- **KAPHAN Régis**, oncologue médical, CH Simone Veil, Cannes
- **KHUL Loïs**, pharmacien d'officine, Le Havre
- **KLEIN Sébastien**, oncologue pédiatre, CHU Jean Minjoz, Besançon
- **KOESSLER Nicolas**, pharmacien d'officine, Wasselonne
- **KOWNACKI Gauthier**, pharmacien hospitalier, CH d'Aubenas
- **KUNTZ Vincent**, pharmacien d'officine, Strasbourg
- **LABILLE-SOM Camille**, infirmière diplômée d'État, CH Simone Veil, Troyes
- **LAGRANGE Aurélie**, oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- **LAJOIE Jean-Louis**, médecin généraliste, CHU Jean Minjoz, Besançon
- **LAUDE Cécile**, oncologue radiothérapeute, Centre Léon Berard, Lyon
- **LAURENT Robert**, médecin généraliste, cabinet privé, Alixan
- **LE FLEM Corinne**, infirmière diplômée d'État, CH intercommunal Aix-Pertuis, Aix-en-Provence
- **LE NEEL Hervé**, médecin généraliste, cabinet privé, Rennes
- **LEGROS Laurence**, hématologue, CH Paul Brousse, APHP, Villejuif
- **LEMARIGNIER Christelle**, pharmacien hospitalier, Hôpitaux civils de Colmar
- **LEPRETRE Stéphane**, hématologue, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **LEVEQUE Dominique**, pharmacien hospitalier, CHU de Strasbourg



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **LEYMOND Soizic**, pharmacien hospitalier, CH Agen-Nerac, Agen
- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, cabinet privé, Saint-Georges-d'Orques
- **LORTAL Barbara**, pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **MACHON Julien**, pharmacien hospitalier, CH de Mâcon
- **MACRO Margaret**, hématologue, CHU Côte-de-Nacre, Caen
- **MAGNET Marc**, médecin généraliste, cabinet privé, Lyon
- **MAILLIEZ Audrey**, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **MARACHLIOGLOU-PELLETANT Catherine**, infirmière diplômée d'État, cabinet privé, Quincay
- **MAROLLEAU Jean-Pierre**, hématologue, CHU d'Amiens
- **MARTIN Élodie**, pharmacien d'officine, Saint-Louis
- **MARTIN Frédéric**, pharmacien hospitalier, CH d'Auxerre
- **MARX Virginie**, pharmacien hospitalier, Hôpital privé La Louvière, Lille
- **MATHIVON Delphine**, infirmière diplômée d'État, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **MENGUY Sandrine**, pharmacien hospitalier, Institut de cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez
- **MERAD BOUDIA Zoher**, oncologue médical, clinique mutualiste Eugène André, Lyon
- **MEUNIER Fabien**, pharmacien hospitalier, CH Gaston Ramon, Sens
- **MEY Gérane**, infirmière diplômée d'État, CH Pierre Oudot, Bourgoin-Jallieu
- **MIGALA Cécile**, infirmière diplômée d'État, Institut de cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez
- **MINARY Anaïs**, pharmacien hospitalier, CH les Charmes, Paray-le-Monial
- **MOREY Fabienne**, pharmacien hospitalier, CH de Bourg-en-Bresse
- **MORHAIN Valérie**, pharmacien d'officine, Pont-du-Château
- **MOSSER Laurent**, oncologue médical, CH de Rodez
- **NELKEN Brigitte**, hématologue pédiatre, CHU Trousseau, APHP, Paris
- **PETIT Arnaud**, hématologue pédiatre, CHI Armand Trousseau, APHP, Paris
- **PILLET Martin**, médecin généraliste, CHU Jean Minjoz, Besançon



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **PIRIOU Gilles**, pharmacien hospitalier, CH de Cornouailles, Quimper
- **PROVENCAL Jocelyne**, oncologue médical, Groupe hospitalier territorial Belley, Chambéry
- **RAFFOUX Emmanuel**, hématologue, CHU Saint-Louis, APHP, Paris
- **RAMA Nicole**, cadre de santé, Grenade
- **RAMAMONJISOA Aurélie**, infirmière diplômée d'État, CH Simone Veil, Troyes
- **REMY Élise**, pharmacien hospitalier, CH intercommunal Elbeuf-Louviers, Saint-Aubin-les-Elbeuf
- **RENAUD Camille**, infirmière diplômée d'État, cabinet privé, Le-Coudray-Montceaux
- **RHLIOUCH Hassan**, oncologue radiothérapeute, Centre Marie Curie, Arras
- **RIOS Maria**, oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy
- **ROGNON Amélie**, pharmacien hospitalier, hôpital Européen, Marseille
- **ROTRUBIN Noémie**, patient, Association France Lymphome Espoir, Elancourt
- **ROUGE-BUGAT Marie-Ève**, médecin généraliste, cabinet privé, Toulouse
- **ROY Lydia**, hématologue, CH intercommunal de Créteil
- **RUETSCH Marcel**, médecin généraliste, cabinet privé, Dessenheim
- **RUSPINI Éric**, pharmacien d'officine, Gerbeviller
- **SAKWA Sophie**, infirmière diplômée d'État, CH de Dax
- **SCHLAIFER Daniel**, oncologue médical, cabinet privé, Dax
- **SCHOTT Roland**, oncologue médical, Institut de cancérologie de Strasbourg Europe, Strasbourg
- **SERPEAULT Marion**, infirmière diplômée d'État, réseau oncologique d'Alsace, Strasbourg
- **STREICHER Caroline**, pharmacien hospitalier, CH de Brive
- **STROBBE Geoffrey**, pharmacien hospitalier, Centre Oscar Lambret, Lille
- **SULTAN-AMAR Valentine**, oncologue médical, Hôpital privé de la Seine-Saint-Denis, Le-Blanc-Mesnil
- **TABARY Florence**, pharmacien hospitalier, Clinique Clémentville, Montpellier
- **THALER Marie**, infirmière diplômée d'État, cabinet privé, Besançon
- **THEBAUD Estelle**, oncologue pédiatre, CHU de Nantes
- **THOUVENIN Sandrine**, hématologue pédiatre, CHU Nord, Saint-Etienne



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **TOUATI Mohamed**, hématologue, CHU de Limoges
- **TURPIN Anthony**, oncologue médical, CHRU de Lille
- **VALLE Caroline**, pharmacien hospitalier, CH de Bar-le-Duc
- **VIALET Marie-Line**, infirmière diplômée d'État, CH de Fleyriat, Bourg-en-Bresse
- **VIEL-EUDES Pascale**, médecin généraliste, cabinet privé, Chambéry
- **WENDLING Jean-Louis**, oncologue médical, Hôpital privé Toulon-Hyères Saint-Jean, Toulon
- **WIERRE Patrick**, pharmacien d'officine, Lille
- **WILHELM Chloé**, pharmacien d'officine, Schiltigheim
- **YASSINE Laïla**, infirmière diplômée d'État, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **YSEBAERT Loïc**, hématologue, Institut universitaire du cancer de Toulouse-Onco-pole, Toulouse
- **ZINI Jean-Marc**, hématologue, CHU Saint-Louis, APHP, Paris
- **ZITOLI Jean-Louis**, onco-gériatre, Hôpital Saint-Nicolas, Verdun



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS

