



HAL
open science

Élaboration d'outils pour informer les professionnels de santé de ville sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale

Céline Jacquemet

► To cite this version:

Céline Jacquemet. Élaboration d'outils pour informer les professionnels de santé de ville sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01176840

HAL Id: dumas-01176840

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01176840>

Submitted on 16 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D

115 098960 2

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

2008

N° 700.1

**Elaboration d'outils pour informer les professionnels
de santé de ville sur la prise en charge des effets
indésirables des anticancéreux par voie orale**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

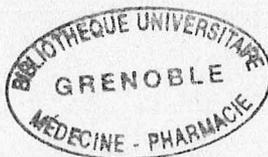
DIPLOME D'ETAT

par

CELINE JACQUEMET
Née le 5 avril 1982 à La Tronche

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

Le 7 février 2008



DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Le Docteur Allenet Benoît

Membres :

Mme Le Docteur Charlety Dominique

Mr Le Docteur Moro- Sibilot Denis

Mr Le Docteur Jankowski Raphaël

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

MATRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NYMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Au

Docteur Charlety Dominique

Pour son aide, son soutien

Pour m'avoir permis de réaliser ce projet

Pour sa disponibilité et sa gentillesse

Qu'elle reçoive l'expression de toute ma reconnaissance

Au

Docteur Allenet Benoît

Pour avoir accepté de présider le jury

Pour son aide

Qu'il reçoive l'expression de mes salutations respectueuses

Au

Docteur Moro- Sibilot Denis

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail

Veillez accepter le témoignage de mon profond respect

Au

Docteur Jankowski Raphaël

Pour avoir accepté de juger mon travail

Qu'il reçoive mes remerciements

Au

Groupe de médecins experts

Dr Moro- Sibilot, Dr Rebischung, Dr Mousseau, Dr Molina

pour le temps consacré à valider les fiches et leurs conseils avisés

Au

Laboratoire Roche, et en particulier à **Mme Zinger Fanny**

Pour son soutien financier

Pour sa participation à mon projet

Au

Laboratoire Novartis

Pour son soutien financier

A

Mes parents

Pour leur soutien au cours de toutes ces années d'études

Pour tout l'amour qu'ils me donnent

Qu'ils trouvent ici tous mes remerciements et toute ma gratitude

A

Ma sœur et mon frère et leur famille

Pour leurs encouragements et leurs conseils

A

Mes mémés

Pour leurs conseils dans la vie de tous les jours

A

Ma famille

Pour leur présence

A

Gregory

Pour être chaque jour à mes côtés et pour son soutien

A

Mes amies, et en particulier à Sandrine et Isabelle

Pour leur soutien inconditionnel depuis tant d'années

SOMMAIRE

Introduction.....	p.9
1 Mécanismes d'action des traitements anticancéreux.....	p.12
1- 1 Les médicaments cytostatiques.....	p.12
1- 1- 1 Le cycle cellulaire.....	p.12
1- 1- 2 Les différents modes d'action des cytostatiques.....	p.13
1- 1- 3 Mécanisme d'action et effets indésirables communs aux cytostatiques.....	p.16
1- 2 Les thérapies ciblées.....	p.17
1- 2- 1 L'angiogénèse.....	p.17
1- 2- 2 Les différentes cibles des thérapies ciblées.....	p.20
1- 2- 3 Mécanisme d'action et effets indésirables.....	p.22
2 Effets indésirables communs aux cytostatiques.....	p.23
2- 1 Méthode.....	p.23
2- 1- 1 Recherche d'informations.....	p.23
2- 1- 2 Elaboration de la prise en charge.....	p.25
2- 1- 3 Validation du protocole de prise en charge.....	p.27
2- 2 Résultats.....	p.28
2- 2- 1 Toxicités hématologiques.....	p.28
2- 2- 2 Nausées- vomissements.....	p.49
2- 2- 3 Diarrhée.....	p.59

2- 2- 4 Mucite.....	p.66
2- 2- 5 Constipation.....	p.74
2- 2- 6 Alopecie.....	p.85
2- 3 Discussion.....	p.90
3 Aide à la prise en charge des effets indésirables de chaque médicament anticancéreux par voie orale.....	p.95
3- 1 Méthode.....	p.95
3- 1- 1 Recherche d'informations.....	p.95
3- 1- 2 Elaboration des fiches médicaments.....	p.97
3- 1- 3 Validation des fiches.....	p.102
3- 1- 4 Mise en forme des fiches.....	p.102
3- 1- 5 Information du pharmacien.....	p.104
3- 2 Résultats.....	p.105
3- 2- 1 Fiche Tarceva ®.....	p.106
3- 2- 2 Fiche Xeloda ®.....	p.111
3- 2- 3 Fiche Navelbine ®.....	p.117
3- 2- 4 Fiche Glivec ®.....	p.122
3- 2- 5 Fiche Sutent ®.....	p.129
3- 2- 6 Fiche Nexavar ®.....	p.138
3- 2- 7 Fiche UFT ®.....	p.144
3- 2- 8 Fiche Fludara ®.....	p.149
3- 2- 9 Fiche Alkeran ®.....	p.154

3- 2- 10 Fiche Methotrexate.....	p.159
3- 3 Discussion.....	p.166
Conclusion.....	p.174
Bibliographie.....	p.176
Serment des apothicaires.....	p.195

Introduction

Depuis quelques années, de nouveaux médicaments anticancéreux par voie orale sont disponibles en ville. L'apparition de ces nouvelles formes galéniques a permis aux patients d'être facilement traités à domicile. Ainsi les professionnels de santé de ville sont plus sollicités par les patients et ils jouent un rôle important dans le suivi de ces traitements prescrits par les oncologues ou hématologues des établissements de santé.

Des études ont montré que le patient traité pour un cancer préférerait la prise orale par rapport à la voie parentérale si l'efficacité du traitement restait la même (1-3). En effet, l'utilisation d'une forme orale permet d'améliorer la qualité de vie du patient en évitant les hospitalisations (stress, perte de temps, éventuellement perte de journées de travail...), en facilitant l'accès au soin, en diminuant le risque de complications liées à la voie veineuse (infection, extravasation...)... De plus, ces formes orales semblent apporter un gain en terme économique en réduisant les dépenses liées aux soins infirmiers, aux hospitalisations pour leur administration, en limitant les dépenses des éventuelles complications liées à l'administration parentérale (1-3)... A efficacité égale, le choix d'un traitement en ambulatoire pour le patient semble donc être privilégié.

Cependant, l'utilisation d'une forme orale ne doit pas faire oublier les suivis particuliers liés à ces molécules anticancéreuses, une forme orale ne signifiant pas une meilleure tolérance par rapport à une forme injectable.

Il est important que le patient soit informé sur la nécessité d'une bonne observance pour une efficacité maximale. Ceci implique qu'il ait une information préventive sur les effets indésirables éventuels de son traitement pour qu'il puisse être pris en charge le plus précocement possible.

C'est pourquoi les professionnels de santé doivent être également informés sur ces effets indésirables et leurs prises en charge pour permettre une intervention avertie et rapide face à un patient présentant ces effets indésirables. Cette information joue un rôle d'autant plus important avec l'arrivée de nouvelles molécules anticancéreuses de thérapie ciblée. En effet, ces molécules ont un mécanisme d'action différent des médicaments cytostatiques et présentent des effets indésirables particuliers. L'information des professionnels de santé de ville en temps réel est intéressante car ils rencontrent peu ces médicaments dans leur pratique professionnelle quotidienne ; ils sont donc moins réceptifs s'ils reçoivent l'information alors qu'ils ne suivent pas de patient traité par ces médicaments.

Le premier objectif de ce travail est de faire un rappel des modes d'action des différents types de médicaments anticancéreux administrés par voie orale. Ainsi les médicaments cytostatiques et les médicaments de thérapie ciblée sont étudiés pour comprendre le mécanisme d'apparition des effets indésirables.

L'hormonothérapie n'est pas traitée dans ce travail car ces traitements dont l'utilisation est ancienne et très fréquente, présentent des effets indésirables connus.

Ensuite un bilan est fait sur la prise en charge des effets indésirables communs aux cytostatiques (toxicité hématologique, nausée- vomissement, diarrhée, mucite, constipation, alopécie) dans le but de mettre à jour les connaissances sur ces prises en charge et de faire un point sur tous les moyens thérapeutiques à disposition des professionnels médicaux.

Enfin le dernier objectif de ce travail est la réalisation de fiches médicaments décrivant la prise en charge des effets indésirables pour chaque médicament anticancéreux par voie orale sélectionné. Ces fiches sont un moyen de diffusion de l'information auprès des professionnels de santé. Ainsi le but final est d'aider à une meilleure prise en charge du patient sous anticancéreux par voie orale, traité à domicile, afin que les effets indésirables que le patient présente ne deviennent pas un obstacle à la compliance du patient vis à vis de son traitement.

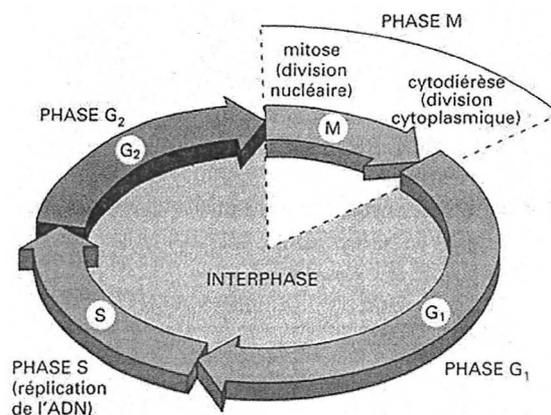
1- Mécanismes d'action des traitements anticancéreux

Il existe différents types de molécules utilisées pour traiter les cancers. Les deux classes les plus utilisées sont la classe des médicaments cytostatiques et depuis quelques années la classe des thérapies ciblées. Leurs mécanismes d'action différents sont également à l'origine de toxicités différentes.

1- 1 Les médicaments cytostatiques

1- 1- 1 Le cycle cellulaire

Chaque cellule normale suit un cycle cellulaire pour se multiplier et pour croître (4).



Les cellules normales ont une croissance contrôlée et toute anomalie se traduit par l'apoptose de la cellule. En effet des gènes, pro- oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur, sont responsables de la synthèse de facteurs qui régulent ce cycle cellulaire (4-5).

Une cellule devient cancéreuse lors de mutations qui induisent une activation des oncogènes et une inhibition des gènes suppresseurs de tumeur. Cette perte des mécanismes de régulation de la croissance cellulaire est à l'origine de la modification de la prolifération des cellules cancéreuses (4-5). La cellule cancéreuse acquiert ainsi des caractéristiques spécifiques (4-5):

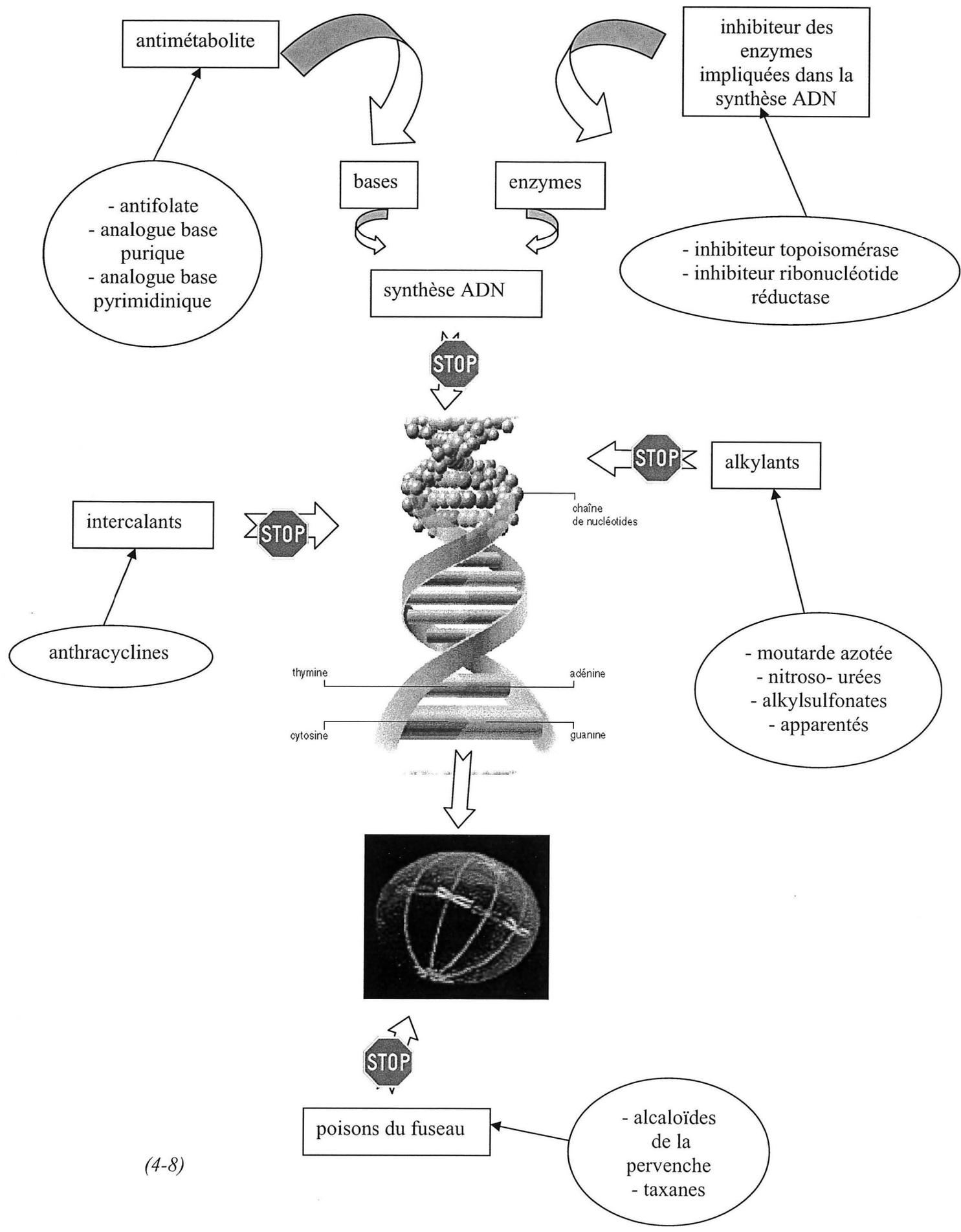
- résistance à l'apoptose
- perte de l'inhibition de contact entre les cellules d'où l'infiltration des tissus environnants
- autosuffisance nutritive au début de son développement puis sécrétion de facteurs de croissance ayant des propriétés angiogènes
- indépendance par rapport aux facteurs de croissance
- dédifférenciation cellulaire
- multiplication à l'infini

Il y a ainsi une multiplication sans contrôle environnemental des cellules cancéreuses, d'où la croissance tumorale anarchique.

1- 1- 2 Les différents modes d'action des cytostatiques

Les agents cytostatiques agissent sur les cellules en phase de multiplication.

Ils ont pour but de stopper la prolifération cellulaire en interférant avec le cycle cellulaire, sur l'ADN, les précurseurs de l'ADN ou les protéines formées.



- antifolate
- analogue base purique
- analogue base pyrimidinique

- inhibiteur topoisomérase
- inhibiteur ribonucléotide réductase

- moutarde azotée
- nitroso- urées
- alkylsulfonates
- apparentés

- alcaloïdes de la pervenche
- taxanes

classe	type	sous- type	mode d'action	exemple de molécules
inhibiteurs de la synthèse ADN	antimétabolites	antifolates	analogue acide folique : inhibition dihydrofolate réductase à la base de la synthèse base purique	- méthotrexate - permetrexed - raltitrexed
		analogues bases purique	s'incorporent dans ADN et bloquent sa synthèse et sa réparation	- fludarabine - 6- mercaptopurine
		analogues bases pyrimidiniques	s'incorporent dans ADN et bloquent sa synthèse et sa réparation	- tegafur- uracile - capécitabine - cytarabine - 5- fluorouracile - gemcitabine
	inhibiteurs des enzymes impliquées dans la synthèse ADN	inhibiteurs des topoisomérases	blocage de la réparation de ADN ⇒ apoptose	- irinotécan - topotécan - étoposide
		inhibiteur de la ribonucléotide réductase	blocage du passage ribonucléotide en déoxyribonucléotide	- hydroxyurée
agents interagissant directement avec ADN	alkylants	dérivés moutarde azotée	fixation sur ADN ⇒ blocage réplication, transcription	- melphalan - chlorambucil - cyclophosphamide - ifosfamide
		les nitroso-urées	fixation sur ADN ⇒ blocage réplication, transcription	- carmustine
		alkylsulfonates	fixation sur ADN ⇒ blocage réplication, transcription	- busulfan
		apparentés	fixation sur ADN ⇒ blocage réplication, transcription	- mitomycine - cisplatine - oxaliplatine - carboplatine
	agents intercalants	anthracyclines	s'intercalent entre les 2 brins de l'ADN	- doxorubicine - épirubicine - daunorubicine - idarubicine
agents interagissant avec les protéines de la mitose	poisons du fuseau	alcaloïdes de la pervenche	interagissent avec la tubuline des microtubules indispensables à la mitose	- vinblastine - vincristine - vinorelbine - vindésine
		taxanes	bloquent la dépolymérisation des microtubules, ce qui bloquent les cellules en métaphase.	- paclitaxel - docetaxel

(4-8)

1- 1- 3 Mécanisme d'action et effets indésirables communs aux cytostatiques

De part leur mode d'action les médicaments cytostatiques agissent préférentiellement sur les cellules à multiplication rapide. Cependant certaines cellules normales se multiplient rapidement : cellules de la moëlle osseuse, cellules du tractus digestif, follicules pileux, cellules germinales. Comme très peu de structures différencient les cellules cancéreuses de ces cellules normales, les agents cytostatiques ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses et atteignent également ces cellules de l'organisme qui ont un taux de renouvellement élevé.

Cela explique la fréquence d'apparition de certains effets indésirables avec ces médicaments :

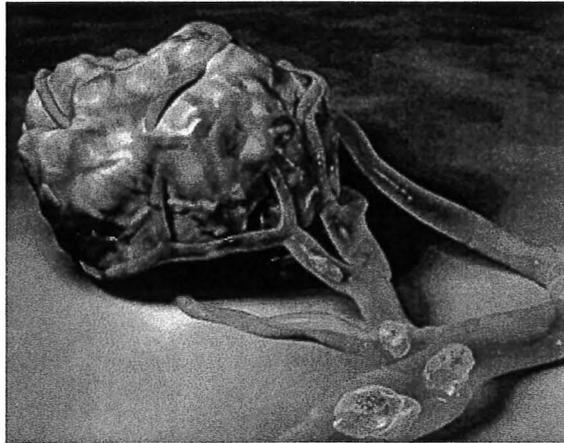
- toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie)
- nausée- vomissement
- diarrhée
- alopécie
- retard de cicatrisation
- stérilité...

En effet vu le manque de spécificité des médicaments cytostatiques, ils vont atteindre à la fois les cellules cancéreuses mais aussi certaines cellules saines (7-8).

1-2 Les thérapies ciblées

1-2-1 L'angiogénèse

L'angiogénèse correspond à la création de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants (9-12).



tumeur angiogénique

Une tumeur au départ a des besoins nutritifs qui sont faibles. Elle obtient l'oxygène et les nutriments dont elle a besoin par simple diffusion à partir des vaisseaux présents dans son environnement. On dit alors que la tumeur est en phase dormante. Il y a alors un équilibre entre les cellules en prolifération et en apoptose.

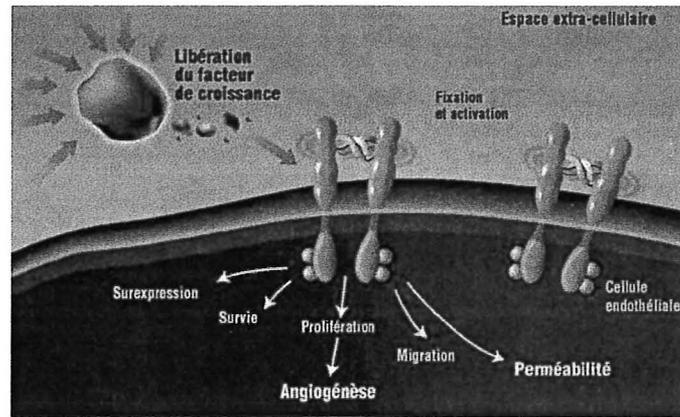
Plus la tumeur grandit plus ses besoins deviennent importants. L'apport nutritionnel par diffusion devient insuffisant. Ainsi une inflammation, une hypoxie peuvent apparaître et vont déclencher la sécrétion par la tumeur de facteurs qui vont stimuler les cellules endothéliales vasculaires (5, 9-14).

Physiologiquement, ils existent 2 types de facteurs : les proangiogéniques et les antiangiogéniques (5, 9-11).

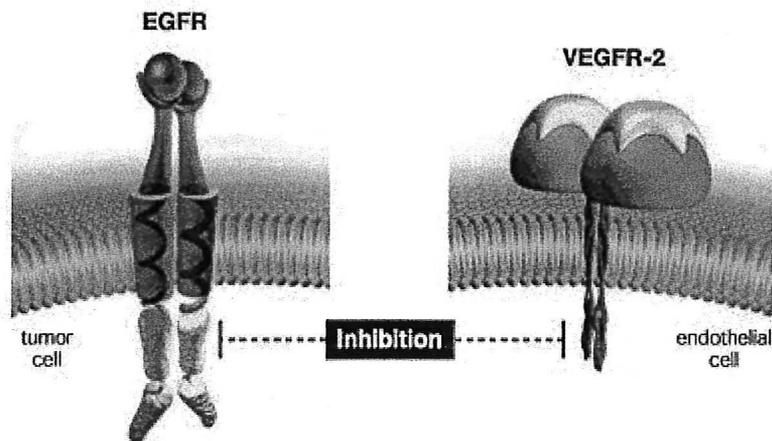
les facteurs proangiogéniques les plus courants	les facteurs antiangiogéniques les plus courants
FGF (fibroblaste growth factor) PDGF (platelet derived growth factor) TNF α (tumor necrosis factor) TGF β (transforming growth factor) VEGF (vascular endothelial growth factor) intégrine cox 2 EGF (epidermal growth factor)	angiopoïétine endostatine angiostatine inhibiteurs des métalloprotéases II4, II8, II12

Il existe un équilibre de sécrétion entre ces 2 types de facteurs. Cependant suite à un signal (hypoxie, inflammation au sein de la tumeur...), un déséquilibre apparaît entre ces facteurs en faveur des facteurs proangiogéniques. Ce déséquilibre s'appelle le switch angiogénique. Il correspond au passage du stade dormant au stade angiogénique pour la tumeur.

Ces facteurs proangiogéniques prédominants vont alors se fixer sur des récepteurs situés sur les cellules endothéliales vasculaires. C'est la fixation de ces facteurs sur leur récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (EGFR, VEGFR, PDGFR...) qui va déclencher une cascade de réactions aboutissant à la migration des cellules endothéliales (5, 9-14).



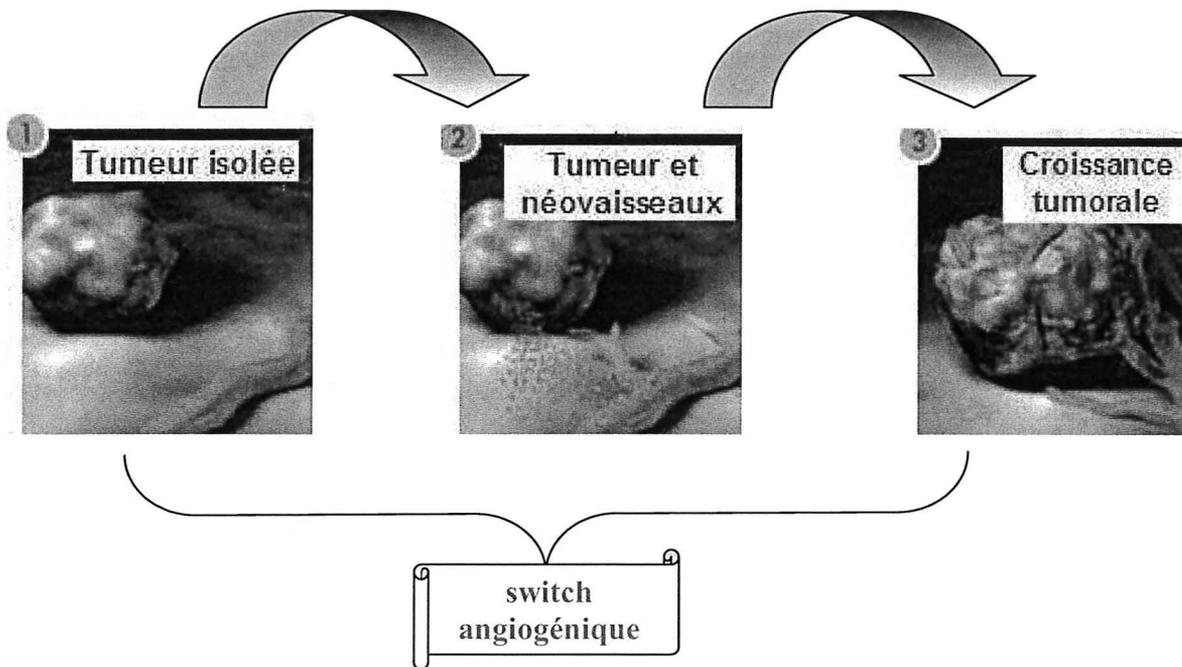
fixation des facteurs proangiogéniques sur leurs récepteurs



exemple des structures des récepteurs des facteurs proangiogéniques (15)

Les cellules endothéliales vasculaires ainsi activées vont alors migrer et former de nouveaux vaisseaux irrigant la tumeur. Des intégrines sont aussi essentielles en participant à la migration et à l'attachement des cellules endothéliales entre elles afin de former les nouveaux vaisseaux.

La tumeur passe alors en phase angiogénique et invasive grâce à la formation de ces nouveaux vaisseaux qui vont entourer la tumeur et lui fournir tous les éléments dont elle a besoin pour croître de plus en plus rapidement. C'est ainsi que l'angiogenèse va favoriser la croissance tumorale (5, 9-14).



angiogénèse : développement de nouveaux vaisseaux

1- 2- 2 Les différentes cibles des thérapies ciblées

Les antiangiogéniques sont une nouvelle classe de médicaments qui agissent sur une cible précise pour traiter les cancers. Ils ont pour but de diminuer l'irrigation de la tumeur et ainsi de diminuer voir stopper sa croissance en induisant sa nécrose.

Les antiangiogéniques peuvent agir (5, 11-15) :

- en réduisant la synthèse des facteurs proangiogénique
- en inhibant la fixation de ces facteurs sur leur récepteur
- ou en bloquant leur action en stoppant la cascade de réactions, responsable de la migration des cellules endothéliales, qui suit la fixation d'un ligand sur son récepteur.

Ce sont donc des agents qui ciblent des structures précises spécifiques des étapes de l'angiogénèse pour stopper la vascularisation de la tumeur, c'est pourquoi on parle de thérapie ciblée.

Il existe ainsi de nouvelles molécules antiangiogéniques (5, 11-12, 15) :

classe	type	mode d'action	exemple de molécules
	anticorps	- se fixent sur la partie extracellulaire des récepteurs ce qui bloque l'accès aux récepteurs - ou se fixent sur les facteurs antiangiogéniques pour empêcher leur fixation sur leur récepteur	- bevacizumab qui bloque le VEGF - trastuzumab - alemtuzumab - rituximab
inhibiteurs des tyrosines kinases	anti EGFR	inhibition de l'activité tyrosine kinase des EGFR et donc blocage de la cascade de réactions	- erlotinib
	anti VEGFR, PDGFR, c-Kit..	inhibition de l'activité tyrosine kinase des VEGFR principalement (mais aussi PDGFR, kit...) et donc blocage de la cascade de réactions	- sorafénib - sunitinib
	anti PDGFR, c-Kit	inhibition de l'activité tyrosine kinase des PDGFR, c-Kit... et donc blocage de la cascade de réactions	- imatinib
inhibiteurs de la synthèse des facteurs proangiogéniques	anti TNF α , VEGF, FGF, COX2...	blocage de la production de ces facteurs et donc baisse de leur quantité	- thalidomide

1- 2- 3 Mécanisme d'action et effets indésirables

Le mécanisme d'action différent des molécules antiangiogéniques implique que les toxicités liées à ces molécules seront différentes. En effet le mécanisme d'action des effets indésirables sera corrélé à leur mécanisme de thérapie ciblée.

Ainsi une partie des effets indésirables (saignement, hypertension...) pourra s'expliquer par l'action de ces molécules sur les cellules endothéliales vasculaires (5, 11-12, 15). En revanche les mécanismes d'action d'autres effets indésirables (syndrome mains- pieds...) restent encore des hypothèses : inhibition des tyrosines kinases par l'intermédiaire de récepteurs autres que vasculaire, inhibition des autres fonctions des facteurs proangiogéniques... Une hypothèse serait la présence des récepteurs aux thérapies ciblées sur certaines cellules normales, comme les récepteurs à l'EGF sur les kératinocytes d'où la folliculite liée à l'erlotinib (5, 11-12, 15).

Ainsi ces nouvelles molécules angiogéniques sont peu associées aux effets indésirables classiques (digestifs, hématologiques...) et souvent à de nouveaux effets indésirables (rash cutané, syndrome mains pieds...).

La prise en charge de ces effets indésirables est donc nouvelle et il est ainsi utile que le personnel soignant soit informé pour faire face à ces nouvelles toxicités.

2- Effets indésirables communs aux cytostatiques

2- 1 Méthode

On s'intéresse à la prise en charge des effets indésirables communs aux médicaments cytostatiques (toxicité hématologique, mucite, nausée-vomissement, diarrhée, constipation, alopecie). Le but est d'informer les médecins, pharmaciens, infirmiers qui prennent en charge le patient, des effets indésirables les plus courants des traitements anticancéreux et de l'attitude à adopter face à ces effets indésirables. D'autant plus que certaines toxicités retardées sont communes aux anticancéreux administrés par voie orale et injectable. L'information sur la prise en charge a pour objectifs de limiter le développement de ces effets indésirables en les prenant en charge plus précocement et plus efficacement. En effet ils peuvent nuire à l'observance du patient, d'autant plus que le patient prend son traitement en ambulatoire, ou induire une diminution de posologie voir un arrêt temporaire ou définitif du traitement.

2- 1- 1 Recherche d'informations

Le travail a commencé par la sélection des effets indésirables qu'on allait traiter. Nous nous sommes basés sur de la bibliographie qui traite des effets indésirables des anticancéreux de 2002 à 2007, sur une recherche dans medline (www.pubmed.gov) avec les termes "anticancer drug toxicity".

Nous avons alors sélectionné les effets indésirables les plus courants et dont nous avons déterminé la prise en charge optimale.

Une recherche bibliographique sur internet nous a permis de trouver les ressources sur lesquelles seront basées nos recommandations.

* Les recherches sur le site medline (www.pubmed.gov) :

Nous avons sélectionné les articles en anglais et en français.

Les termes employés pour rechercher leur prise en charge :

- guidelines + chaque effet indésirable (nausea, vomiting, diarrhea, constipation, neutropenia, anemia, thrombocytopenia, alopecia)
- management et managing + chaque effet indésirable
- nursing + chaque effet indésirable
- supportive care + chaque effet indésirable
- anticancer drug + chaque effet indésirable

* La recherche sur d'autres sites :

- ASCO guideline (www.asco.org/guidelines) : recherche des consensus sur la prise en charge des cancers
- SOR (www.fnclcc.fr/sor.htm) : recherche des consensus sur les effets indésirables des anticancéreux
- INCa (www.e-cancer.fr/) : recherche de la prise en charge des ces effets indésirables
- HAS (www.has-sante.fr/) : recherche des consensus sur la prise en charge des cancers

- Afssaps (agmed.sante.gouv.fr/) : recherche des conseils sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux.

Nous avons ainsi sélectionné les textes qui relatent une prise en charge consensuelle avec un niveau de preuve suffisant (consensus, recommandations...).

De plus, nous avons complété les recherches avec une sélection de livres citant la prise en charge des effets indésirables généraux des anticancéreux.

Nous avons sélectionné les textes les plus récents (lors des recherches, choix des textes entre 2002 et 2007 mais nous n'avons gardé que les plus récents pour que les prises en charge soient corrélées avec les avancées scientifiques).

2- 1- 2 Elaboration de la prise en charge

Chaque type de prise en charge est présentée sous forme d'un livret. On résume cette prise en charge par un arbre décisionnel pour faciliter l'utilisation pratique de ces recommandations.

Ces livrets sont destinés aux professionnels de santé afin de faciliter le diagnostic d'étiologie médicamenteuse suite aux symptômes décrits par les patients et, d'optimiser la prise en charge des patients souffrant de ces effets indésirables (prise en charge plus rapide et mieux adaptée). Les traitements symptomatiques mis en jeu doivent si possible être administrés en ambulatoire pour ne pas réduire le bénéfice du traitement anticancéreux ambulatoire.

Les différentes parties qui constituent les feuillets "prise en charge des effets indésirables" :

- **descriptif** : cette partie a pour but :
 - d'expliquer quelles sont les étiologies de chaque effet indésirable
 - d'envisager les facteurs de risque liés à cet effet indésirable (afin d'être plus attentif vis à vis des patients les plus à risque)
 - de décrire l'effet indésirable (pour faciliter sa reconnaissance par le professionnel de santé, agir rapidement en cas d'apparition et pour qu'il le décrive au patient afin que celui-ci puisse être alerté)
 - de quantifier les effets indésirables à l'aide des différents grades ; ces grades facilitent la discussion entre professionnels et servent à hiérarchiser la prise en charge pour certains effets indésirables
 - d'énumérer les conséquences et les complications pour le patient (pour comprendre l'importance de la prise en charge de cet effet indésirable)

- **les différents traitements** : cette partie a pour but de relater tous les moyens que l'on peut mettre en œuvre pour prévenir et corriger l'effet indésirable : description de tous les médicaments et de toutes les mesures qui entrent dans le protocole de prise en charge et aide au choix entre les différents traitements

- **la prise en charge** : cette partie décrit la démarche à suivre pour réduire les effets indésirables : description des différentes étapes permettant d'optimiser la prise en charge de chaque effet indésirable apparaissant chez un patient traité par un anticancéreux
- **l'arbre décisionnel** : c'est un bilan de la prise en charge avec un moyen de lecture facile pour que ce feuillet puisse être utilisé en pratique

Le choix du feuillet nous a permis d'être le plus concis possible, en utilisant souvent des tableaux ou des arbres pour faciliter la lecture et l'utilisation qui peut en découler. Nous avons choisi un format A4 pour faciliter la lecture et la mise en page des informations.

2- 1- 3 Validation du protocole de prise en charge

Le contenu de chaque livret est validé par des médecins oncologues et hématologues du centre hospitalier de Grenoble. Le but est de pouvoir adapter les prises en charge issues des consensus écrits à la pratique.

Les corrections ont été faites afin de se rapprocher le plus possible de la pratique courante tout en respectant les recommandations écrites.

2- 2 Résultats

On a ainsi obtenu les livrets de prise en charge qui suivent.

2- 2- 1 Toxicités hématologiques

El liés aux traitements anticancéreux :

La toxicité hématologique

La toxicité hématologique est le plus souvent le facteur limitant d'une chimiothérapie anticancéreuse.

L'atteinte des lignées cellulaires de la moëlle osseuse est due à un manque de spécificité de la chimiothérapie qui induit une atteinte des cellules à multiplication rapide.

La durée de vie des différentes lignées explique que la neutropénie est la toxicité hématologique la plus souvent rencontrée avec les chimiothérapies.

En effet, la durée de vie d'une hématie est de 120 jours, celle d'une plaquette est de 7 jours alors que celle d'un polynucléaire neutrophile est d'une journée. Ainsi les polynucléaires neutrophiles ont un taux de renouvellement très rapide.

Les conséquences de cette toxicité hématologique sont multiples pour le patient : baisse de la qualité de vie du patient, infections, fatigue, mise en jeu du pronostic vital du patient, retard de la chimiothérapie, baisse de la posologie de la chimiothérapie...

Il est donc important que la prise en charge de ces effets indésirables soit rapide pour garder le bénéfice du traitement par chimiothérapie.

1) La neutropénie

a) Définition et grades

Une neutropénie correspond à une baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. Elle est définie comme un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,9 G/L. La neutropénie sera sévère si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 G/L. (16-18)

Le Nadir correspond au chiffre le plus bas de polynucléaires neutrophiles. La durée d'apparition du Nadir (suivant une chimiothérapie) va dépendre des médicaments entrant dans la composition du protocole de chimiothérapie utilisé, de la dose choisie mais également de la susceptibilité individuelle. Cependant le Nadir apparaît le plus souvent entre le dixième et le douzième jour suivant la chimiothérapie. Plus le nadir sera bas et plus sa durée sera longue et plus le patient sera à risque d'infections et donc plus il aura un risque de complications dans sa prise en charge thérapeutique. (19)

La neutropénie a de multiples conséquences pour le patient (16-18, 20-22) :

- augmentation du risque infectieux
- espacement des doses, baisse des doses voir modification du schéma de chimiothérapie associés éventuellement à une réduction d'efficacité du traitement
- risque de septicémie voir de choc septique qui peut mettre en jeu la vie du patient

On parle de neutropénie fébrile quand le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 G/L et quand la température corporelle est supérieure à 38,3°C sur une valeur ou si la température corporelle reste supérieure à 38°C pendant au moins une heure. (16-19)

Le risque d'infection est d'autant plus élevé que la neutropénie est profonde ($PNN \leq 0,1G/L$) et que la neutropénie dure dans le temps (+ de 10 à 14 jours). (18, 21)

Cette neutropénie fébrile a aussi un impact socio- économique : (16-17, 20, 23)

- baisse de la qualité de vie du patient
- augmentation du coût de sa prise en charge (hospitalisation, antibiothérapie...)

Les grades de la neutropénie (OMS) : (19, 24)

PNN	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5

b) La surveillance

La numération formule sanguine est le suivi essentiel d'un patient sous chimiothérapie neutropénisante : (19)

- elle doit être effectuée en cas de fièvre, et si la valeur est anormale, un nouveau contrôle sera effectué après 48h
- elle sera faite avant chaque nouvelle cure

La prévention repose également sur une bonne information du patient. Le patient doit comprendre l'importance d'une prise en charge rapide d'une neutropénie surtout si elle est fébrile.

Le patient doit être informé : (16, 19, 22)

- de l'importance de suivre correctement son traitement (importance du schéma posologique)
- du suivi de la fièvre : qui doit être réalisé quotidiennement
- de contacter rapidement son médecin traitant en cas de fièvre (ou de tous autres signes associés : frissons, fatigue...)
- de l'importance de son suivi biologique : une numération formule sanguine (NFS) doit être effectuée en cas de fièvre et avant chaque cure de chimiothérapie
- du régime alimentaire adapté vu la diminution de son immunité (éviter les fromages à pâte crue, faire cuire la viande rouge à cœur, laver correctement les fruits et les légumes avant de les consommer, éviter les glaces...)
- des conseils d'hygiène (lavage des mains, hygiène corporelle...)
- des conséquences d'une neutropénie (surtout si elle est fébrile) pour lui faire comprendre la nécessité d'agir rapidement

De plus, en cas de neutropénie, des facteurs de croissance peuvent être utilisés en préventif pour les cures suivantes (cela sera vu plus loin).

c) L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique : G- CSF

Les facteurs de croissance hématopoïétiques ont pour but d'augmenter le taux de polynucléaires neutrophiles et d'améliorer leur fonctionnalité. Le G- CSF joue un rôle dans la prolifération, la maturation et la différenciation des granulocytes. Ainsi ils permettent de réduire l'incidence des neutropénies fébriles, la durée d'hospitalisation, et le risque d'infection. (25)

Ils peuvent être utilisés dans 2 cas :

- en prophylaxie primaire : le patient n'a encore jamais eu de neutropénie fébrile
- en prophylaxie secondaire : le patient a déjà eu une neutropénie fébrile, pour éviter une récurrence.

Il n'est pas recommandé d'administrer des G- CSF en même temps que la chimiothérapie, d'autant plus si celle-ci est associée à une radiothérapie.

*** En prophylaxie primaire : (16-27)**

L'utilisation de G- CSF va dépendre de 2 facteurs : (16-17)

- du caractère neutropéniant de la chimiothérapie ou du protocole de chimiothérapie (polychimiothérapie)
- le risque de neutropénie lié au patient

L'utilisation de G- CSF en prophylaxie primaire n'est recommandée que pour les chimiothérapies qui induisent un risque de neutropénie supérieur à 20%.

De plus, les patients à risque pourront aussi recevoir des G- CSF alors qu'ils ont un protocole de chimiothérapie ayant un risque neutropéniant de 10 à 20 %. (16-17)

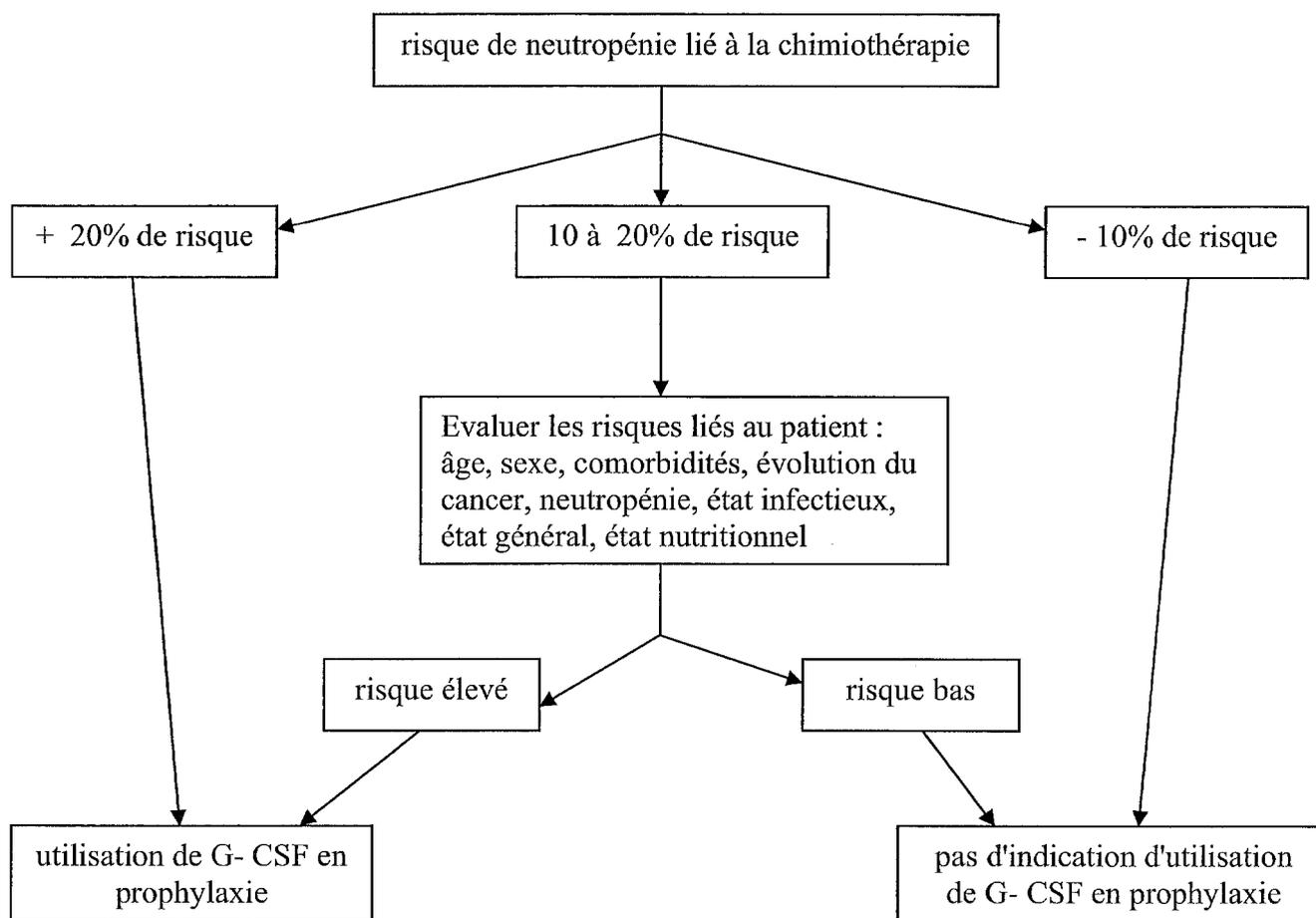
Les facteurs de risque d'avoir une neutropénie liés au patient : (16-18, 20, 22-23, 25)

- âge : les personnes âgées sont plus susceptibles de développer une neutropénie
- sexe : les femmes sont plus à risque de faire une neutropénie chimio- induite
- état général du patient altéré
- état de dénutrition du patient (taux d'albumine)
- neutropénie présente avant la mise en place du traitement chez le patient (liée au cancer ou à d'autres traitements)
- épisode au préalable de neutropénie fébrile avec une autre cure de chimiothérapie
- envahissement de la moëlle osseuse par la tumeur
- radiothérapie au préalable ayant touché des zones riches en moëlle osseuse
- infection tissulaire active chez le patient
- brèche cutanée pouvant faciliter la pénétration sanguine de germes
- évolution de la pathologie cancéreuse non contrôlée
- stade avancé du cancer
- comorbidités : pathologie cardio- vasculaire, atteinte rénale, atteinte hépatique (élévation enzymes hépatiques, bilirubine, phosphatases alcalines...), BPCO, diabète

Les chimiothérapies qui induisent plus de 20% de neutropénie, quelques exemples : (16-18, 20, 23, 25)

- tous les schémas avec anthracycline ou/et taxanes
- doxorubicine + doxetaxel
- doxorubicine + cyclophosphamide + étoposide
- topotecan

Donc avant de décider d'utiliser un G- CSF en prophylaxie primaire, il faut évaluer quel risque à le patient de faire un neutropénie. (16-22, 26)



*** En prophylaxie secondaire :** (17, 19-21, 23-24, 26)

Les G- CSF sont recommandés chez les patients ayant eu un épisode de neutropénie lors de la cure précédente de chimiothérapie et chez qui la réduction de dose ou le retard d'administration seraient préjudiciables à l'efficacité du traitement. Ainsi les G- CSF sont utilisés plus couramment chez les patients traités dans le cadre d'un traitement curatif ou adjuvant. Cela permet de garder la dose- efficacité.

Dans le cadre d'une prise en charge palliative, la réduction de dose ou un délai dans l'administration de la cure semble être la meilleure solution.

* Les différents types de G- CSF : (16-21, 23, 25-28))

molécules	spécialités, dosages	posologie administration en sous- cutanée	conservation
filgrastim	neupogen ® 30 mU / 0,5 mL : 0,6 mg/mL (seringue) 30 mU / 1 mL : 0,3mg/mL (flacon) 48 mU / 0,5 mL : 0,96 mg/mL (seringue)	5 µg/kg/j	2 à 8 °C
lenograstime	granocyte ® 34 mUI/ seringue : 0,263 mg/ mL 13 mUI/ seringue : 0,105 mg/mL	150 µg/m ² /j	< 30 °C
pegfilgrastim (forme retard qui a une demi- vie plus élevée)	neulasta ® 6mg/ seringue	6 mg en une injection par cycle de chimiothérapie	2 à 8 °C

Le filgrastim et le lenograstime sont donnés après la cure (le jour de début du traitement dépend du protocole de chimiothérapie et du jour présumé du nadir, en général entre 3 à 7 jours après le début de cure), pendant 5 à 10 jours (la durée dépend du protocole de chimiothérapie).

Le pegfilgrastim est donné après la cure (le jour de l'injection dépend du protocole de chimiothérapie) à une dose unique de 6mg.

En pratique, on arrondie la dose de G-CSF du patient pour lui injecter une seringue complète.

d) La prise en charge d'un patient neutropénique après une chimiothérapie

* **Prise en charge à domicile :** (29-31)

Le patient doit consulter son médecin généraliste pour faire une numération formule sanguine (NFS) chaque fois qu'il détecte une fièvre, qu'il doit surveiller quotidiennement.

♣ En cas de fièvre

- ◆ Il faut rechercher des signes de gravité chez le patient (hypotension, diarrhée, vomissements, troubles neurologiques, dyspnée...)
- Si le patient présente un signe de gravité : il est hospitalisé et pris en charge à l'hôpital.
- Si le patient ne présente pas de signes de gravité : le patient doit faire une NFS en urgence
 - Si le taux de PNN est inférieur à 0,5 G/L : le patient est hospitalisé en urgence avec prise en charge hospitalière
 - Si le taux de PNN est supérieur à 0,5 G/L : le patient est maintenu à domicile avec une prise en charge symptomatique (antibiothérapie : amoxicilline + acide clavulanique, + fluoroquinolone per os) avec recherche du germe responsable.
Un contrôle de NFS sera de nouveau fait 48h après, suivi médical quotidien.
Poursuite du traitement antibiotique jusqu'à disparition de la neutropénie fébrile.
Si apparition dans les 48h de signes de gravité ou si la fièvre dure plus de 48h : le patient est hospitalisé.

* **Prise en charge à l'hôpital :** (18-20, 23-24, 29)

♣ A l'arrivée à l'hôpital, l'état de choc est pris en charge rapidement.
Si le patient est en état de choc : il est admis en soins intensifs et une antibiothérapie par voie intra-veineuse (β lactamine + aminoside (ou fluoroquinolone si insuffisance rénale) +/- glycopeptide si suspicion d'infections à gram +) est mise en place.

♣ Si le patient ne présente pas d'état de choc, une NFS doit être réalisée en urgence.

◆ Si le taux de PNN est supérieur à 0,5 G/L :

Un bilan infectieux est fait pour rechercher le germe responsable.

* On évalue les risques liés aux patients pour déterminer la voie d'administration de l'antibiothérapie. (32)

facteurs de risque liés au patient (index de risque du MASCC)
- âge : + de 60 ans
- hypotension
- BPCO
- déshydratation nécessitant un apport parentérale
- infection fongique au préalable lors de la pathologie cancéreuse
- maladie symptomatique
- état du patient au début de la fièvre

- Si le patient présente peu de risque : une antibiothérapie par voie orale peut être envisagée avec mise en place d'une β lactamine (amoxicilline + acide clavulanique) (ou d'une cycline (doxycycline) si allergie à pénicilline) + une fluoroquinolone (ciprofloxacine). (30, 32)
Après 24h d'hospitalisation, si le patient est stable, qu'il n'a plus de fièvre ni de symptômes, le retour à domicile est envisagé.

Le patient est alors informé de contacter rapidement son médecin en cas de retour de la fièvre et il faut que le patient puisse retourner facilement à l'hôpital si nécessaire.

L'antibiothérapie sera alors poursuivie au moins pendant 7 jours et sa poursuite sera réévaluée à la fin du traitement. (30, 32)

- Si le patient ne peut pas prendre de forme orale (mucite, nausée...), l'utilisation d'une céphalosporine par voie injectable peut être envisagée. (30, 32)

- Si le patient à un risque élevé : il est placé sous antibiothérapie par voie intra-veineuse : β lactamine + aminoside (ou fluoroquinolone si insuffisance rénale). (18-20, 23, 30)

◆ Si le taux de PNN est inférieur à 0,5 G/L :

Le patient est placé si possible en chambre individuelle (avec les mesures d'hygiène et d'alimentation appropriées). On établit un bilan infectieux pour rechercher le site de l'infection et le germe responsable (hémoculture).

Le patient est ensuite placé sous antibiothérapie à large spectre en attendant le résultat de l'antibiogramme.

Si le germe n'est pas identifié : β lactamine + aminoside (ou fluoroquinolone chez l'insuffisant rénal).

Sinon, on met en place une antibiothérapie à large spectre ciblée sur le micro-organisme identifié. (18-20, 23, 30)

L'antibiothérapie est adaptée aux résultats de la recherche de germe, surtout en cas de résistance du germe aux antibiotiques préalablement mis en place au bout de 2 à 4 jours.

Une réévaluation du traitement est faite à 72h : (30, 31)

Si la fièvre persiste : modifier l'antibiothérapie, ajouter un glycopeptide...

Si le patient est apyrexique : poursuite de l'antibiothérapie initiale

Une nouvelle réévaluation du traitement est faite à 5 jours : (30, 31)

Si fièvre toujours présente : mise en place d'un traitement antifongique (amphotéricine B...) +/- un traitement antiviral (aciclovir...).

Si l'apyrexie perdure : poursuite de l'antibiothérapie

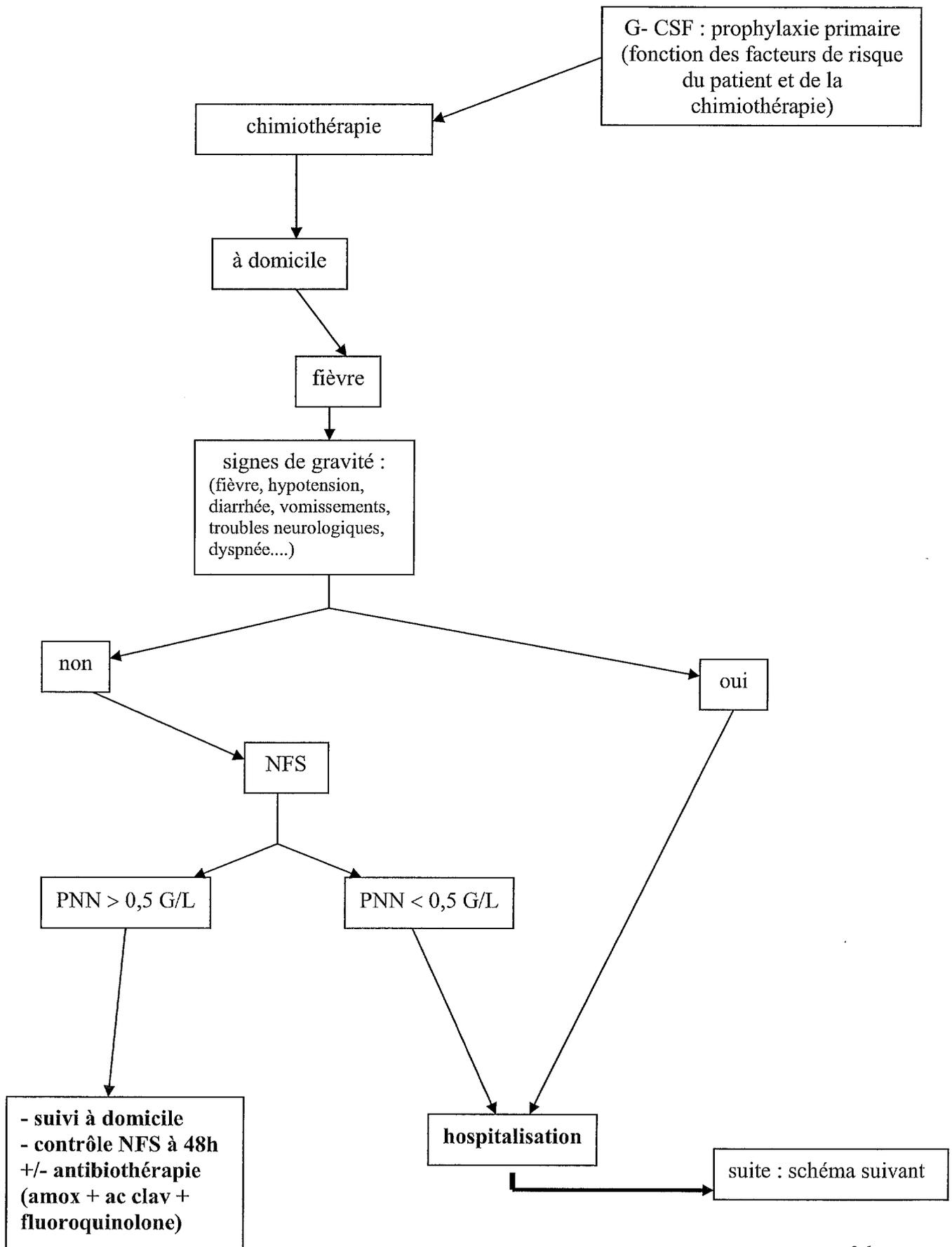
L'antibiothérapie sera arrêtée en cas d'apyrexie de plus de 5 jours, si le taux de PNN est remonté au-dessus de 0,5 G/L, si le patient est asymptomatique et présente une stabilité clinique. (30, 31)

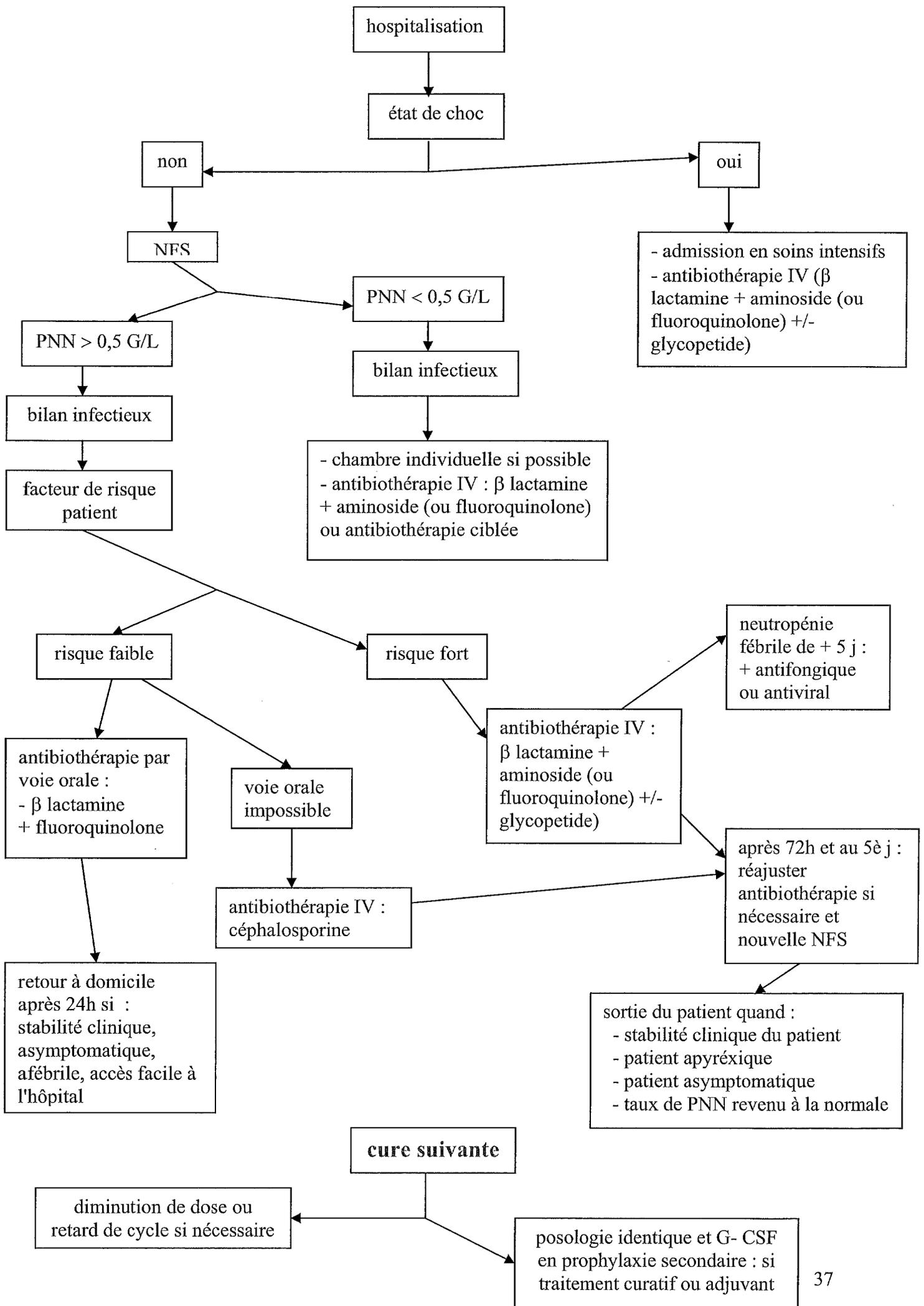
Pour les cures suivantes :

- les G-CSF en prophylaxie secondaire peuvent être utilisés pour maintenir la dose-efficacité de la cure de chimiothérapie
- une baisse de la dose de la cure de chimiothérapie qui suit voir un délai dans le cycle des cures peuvent être envisagés.

e) Arbre décisionnel : une neutropénie en cancérologie

(16-20, 23-26, 29-30, 32)





2) L'anémie

a) Définition et grades

L'anémie correspond à la baisse du taux d'hémoglobine. Le seuil est fixé à un taux inférieur à 120 g/L.

Les taux normaux d'hémoglobine : - 120 à 160 g/L pour les femmes

- 140 à 180 g/L pour les hommes

L'anémie est une toxicité hématologique qui apparaît tardivement étant donné la durée de vie de 120 jours des globules rouges. (19, 22, 33-37)

L'anémie se traduit par différents symptômes : (22, 33, 37-41)

- fatigue (qui est l'effet indésirable le plus fréquent)
- tachycardie à l'effort puis tachycardie présente également au repos
- dyspnée d'effort puis dyspnée permanente
- atteinte cognitive
- vertiges, maux de tête
- pâleur cutanée, des muqueuses et des conjonctives
- insomnie
- anorexie, nausée
- anxiété et dépression
- irrégularités des menstruations, baisse de la libido
- insuffisance cardiaque

Les étiologies d'une anémie chez un patient qui a un cancer peuvent être multiples : (27, 33, 35-37, 42)

- radiothérapie : atteinte de la lignée érythrocytaire
- chimiothérapie : atteinte directe de la lignée érythrocytaire ou atteinte rénale (chimiothérapie néphrotoxique) (ce qui induit une baisse du taux d'érythropoïétine (EPO) qui stimule la croissance et la maturation des érythrocytes) ; le schéma des cycles, la posologie et le type de molécule influencent l'effet anémiant dû à la chimiothérapie
- malnutrition : carence en fer, vitamine B12, acide folique...
- hémolyse (auto- immune)
- insuffisance rénale
- hémorragie liée à la tumeur ou à une thrombopénie chimio- induite
- infection, inflammation (cytokines inflammatoires qui bloquent la sécrétion d'érythropoïétine)
- la tumeur elle- même : envahissement médullaire, atteinte rénale (pas de production d'érythropoïétine suite à une hypoxie)
- anémie liée à une pathologie chronique (la tumeur)

Les conséquences pour le patient sont multiples : (33, 37-41)

- baisse de la tolérance du patient à l'exercice physique
- baisse de la qualité de vie et de l'état général du patient
- gêne dans ses activités quotidiennes
- gêne au travail (- d'heures travaillées, + de jours d'arrêt de travail, difficultés de concentration...)
- baisse de la dose et de la fréquence des cures de chimiothérapie (risque de réduction de l'efficacité de la chimiothérapie)
- éventuellement hospitalisation (rare pour une anémie)

Les grades de l'anémie (OMS) (19, 24)

Hémoglobine	0	1	2	3	4
g/L	> 110	95- 109	80- 94	65- 79	< 65

b) La prévention

Le suivi hématologique, avant chaque cure ou régulièrement pour les traitements continus, de tout patient sous chimiothérapie permet de détecter toute anomalie.

Un suivi de la NFS sera effectué toutes les 2 à 6 semaines. (34, 38)

Cependant en cas d'anomalie, des contrôles plus fréquents pourront être effectués.

Un taux d'hémoglobine de base sera mesuré avant la mise en place de la chimiothérapie.

De plus, un bilan ferrique sera effectué avant la mise en place du traitement de chimiothérapie puis si une anémie est détectée (à chaque visite médicale). Il comportera la sidérémie, le taux de ferritine, le taux de transferrine et le taux de saturation de la transferrine. (33, 37)

Le patient sera interrogé à chaque visite sur l'apparition de symptômes anormaux et un suivi clinique sera effectué.

L'éducation du patient a aussi son importance. Le personnel soignant doit indiquer au patient :

- le risque de survenue d'une anémie
- l'importance des suivis biologiques pour détecter et prendre en charge rapidement une anémie
- de contacter rapidement son médecin traitant en cas de symptômes (qui seront décrits au patient) pouvant être liés à une anémie
- des conseils nutritionnels pour éviter les carences en fer, folates, vitamine B12, pour éviter toute perte de poids importante
- qu'il existe des traitements en cas de fatigue liée à l'anémie et qu'ils peuvent améliorer la qualité de sa vie
- comment adapter son activité physique par rapport à la fatigue...

(22, 39, 41)

c) Les traitements

* **La transfusion** (19, 33-39, 41, 43)

La transfusion de culot globulaire est la prise en charge la plus couramment utilisée avant l'apparition des érythropoïétines (EPO) recombinantes.

Elle est actuellement réservée aux anémies sévères, symptomatiques pour lesquelles la prise en charge doit être rapide et aux patients chez qui les traitements par érythropoïétines sont peu efficaces.

L'intérêt de la transfusion est de permettre une remontée rapide du taux d'hémoglobine. Cependant son effet est temporaire.

De plus, il existe des risques liés à la transfusion : transmission virale, allergie, réaction auto-immune, hémolyse hémolytique, immunisation allogénique, immunosuppression...

Le coût et le manque de donneurs sont également des facteurs limitants.

* **Les érythropoïétines recombinantes** (19, 22, 24, 27, 33-43)

L'érythropoïétine naturelle est une hormone qui stimule la croissance et la maturation de la lignée érythrocytaire.

Elle est produite par les reins (cellules fibroblastiques péri-tubulaires rénales) et elle assure l'homéostasie sanguine en étant sécrétée en cas d'hypoxie.

Les EPO recombinantes ont donc pour but de restaurer le taux d'hémoglobine, de limiter le recours à la transfusion et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Les EPO recombinantes ont une durée d'action prolongée mais il existe un temps de latence long, d'environ 15 jours, avant de voir leur effet sur le taux d'érythrocytes (sur la NFS).

Il existe 3 types d'EPO recombinantes utilisées en hématologie, cancérologie : (médicaments d'exception) (28)

molécules	spécialités	conservation	posologie : injection en sous-cutanée	augmentation de posologie quand pas d'efficacité
époïétine α	eprex ® 10 000UI/mL : 1mL (flacon et seringue), 0,3mL, 0,4mL, 0,5mL, 0,6mL, 0,8mL (seringues) 40 000UI/mL : 0,5mL, 1mL (seringues)	entre 2 à 8 °C	- 150 UI/kg 3X/semaine - ou 450 UI/kg 1X/semaine	- 300 UI/kg 3X/semaine
époïétine β	neorecormon ® 30 000UI/0,6mL (seringue) 20 000UI/0,6mL(seringue) ou 1mL (cartouche) 10 000UI/0,6mL(seringue) ou 1mL (cartouche)	entre 2 à 8 °C	- 450 UI/kg/ semaine (en 1 injection /semaine voir dose hebdomadaire fractionnée en 3 injections)	- 900 UI/kg /semaine
darbepoëtine α	aranesp ® 150µg/0,3mL (stylo, seringue) 300µg/0,6mL (stylo, seringue) 500µg/1mL (stylo, seringue)	entre 2 à 8 °C	- 2,25 µg/Kg/semaine - ou 150 µg/ semaine - ou 300 µg/toutes les 2 semaines - ou 500 µg/toutes les 3 semaines	-4,5 µg /Kg/semaine - ou 300 µg/ semaine - ou 500 µg/toutes les 2 semaines

Les effets indésirables liés aux EPO recombinantes :

- risque d'hypertension : surveillance régulière de la tension pendant le traitement
- risque de thrombose : avec thrombose veineuse profonde, accident cardio-vasculaire : respecter la cible à ne pas dépasser : hémoglobine à 120 g/L

En cas de mise en place d'érythropoïétines recombinantes : la tension sera surveillée régulièrement (avec une valeur de base avant la mise en place du traitement) à cause du risque d'hypertension liée aux traitements. (35-37)

* La supplémentation en fer (33-37, 41, 43)

Le manque de fer peut être à l'origine d'une anémie. De plus le manque de fer peut réduire l'efficacité des érythropoïétines recombinantes.

Il faut donc que le patient ait régulièrement un contrôle de la sidéremie, du taux de ferritine et de transferrine.

Si le taux de fer est inférieur à 100 µg/L et/ou la saturation de la transferrine est inférieure à 20%, une supplémentation en fer est à envisager.

La voie parentérale semble plus efficace mais le choix de la voie d'administration va dépendre de la tolérance du patient au traitement et de la situation du patient (une voie orale sera plus aisée pour un patient traité à domicile).

Les troubles gastro- intestinaux liés à cette supplémentation peuvent être réduits par la prise au cours ou à la fin des repas (même si l'absorption du fer en est réduite).

spécialités	voie d'administration	posologie
tardyferon ®	voie orale (comprimé, 80mg)	100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises
fero- grad ®	voie orale (comprimé, 105mg)	100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises
timoferol ®	voie orale (gélule, 50mg)	100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises
fumafer ®	voie orale (comprimé, 66mg)	100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises
ascofer ®	voie orale (gélule, 33mg)	100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises
ferrostrane ®	voie orale (sirop, 34mg par c à café)	100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises
venofer ®	voie injectable (ampoule de 5mL = 100mg, à diluer dans NaCl : 100mg/100mL)	perfusion lente 100 à 200 mg/ injection

liste non exhaustive

(28)

La supplémentation en fer est arrêtée si le taux de ferritine est supérieur à 250 µg/L.

* Les traitements étiologiques (35-38)

Etant donné les multiples cause de l'anémie chez un patient atteint de cancer, le premier traitement est le traitement de la cause : par exemple : supplémentation en fer, en folate , en vitamine B12, ou traitement des infections...

d) La prise en charge d'un patient anémique atteint d'un cancer (19, 24, 33-43)

Le suivi biologique du patient se fait en partie par la mesure régulière avant chaque cure du taux d'hémoglobine.

En cas de découverte d'un taux hémoglobine inférieur à 120g/L, une nouvelle NFS et un interrogatoire du patient sont la première étape.

◆ Il faut tout d'abord déterminer la cause de l'anémie (interrogatoire, bilan biologique, examen clinique...).

* Si l'anémie a une cause déterminée, un traitement symptomatique doit être mis en place.

* Si l'anémie est liée au cancer ou à la chimiothérapie

♣ On sélectionne la prise en charge en fonction du taux d'hémoglobine trouvé.

* Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 90g/L, le taux d'hémoglobine doit être restauré rapidement.

Si l'anémie est symptomatique : un recours à la transfusion est recommandé.

Si l'anémie est asymptomatique : un recours aux érythropoïétines est préféré.

* Si le taux d'hémoglobine est supérieur ou égale à 120g/L, aucun traitement n'est recommandé. Un nouveau taux d'hémoglobine sera fait 48h après puis un suivi traditionnel de la NFS sera effectué.

* Si le taux d'hémoglobine est situé entre 90 et 110 g/L, on détermine les facteurs de risque liés au patient.

Ces facteurs sont :

- symptômes cardiaques, fatigue invalidante
- comorbidités : antécédents de décompensation cardiaque, pathologie pulmonaire chronique, antécédent d'AVC, insuffisance rénale chronique
- pronostic du patient

♠ Si ces facteurs sont présents, et qu'il y a nécessité d'un retour rapide à un taux normal d'hémoglobine : la transfusion est choisie.

♠ Si les facteurs ne sont pas présents, on évalue si l'anémie est symptomatique.

♥ Si l'anémie est symptomatique au repos, le patient sera transfusé. De plus, l'ajout d'érythropoïétine recombinante pourra être envisagé :

- si le taux d'hémoglobine était entre 90 et 100g/L : on ajoute une EPO en plus de la transfusion
- si le taux d'hémoglobine est entre 100 et 110g/L : l'ajout EPO peut être envisagé si on craint une baisse rapide de l'hémoglobine due à la poursuite du traitement, sinon une surveillance suffit

♥ Si l'anémie est asymptomatique, on recherche d'éventuels facteurs de risque d'évoluer vers une anémie.

Ces facteurs sont : (33, 38, 41)

- antécédent de transfusion dans les 6 mois qui précèdent
- antécédents de myélosuppression liée à plusieurs lignes de chimiothérapies
- antécédents de radiothérapie sur plus de 20% du corps
- potentiel de myélotoxicité de la chimiothérapie : type de molécule, schéma posologique, dose
- chimiothérapie + radiothérapie
- polychimiothérapie
- personne âgée de + de 65 ans

□ Si le patient est asymptomatique et sans facteur de risque, une surveillance du taux d'hémoglobine est suffisante.

□ Si le patient est asymptomatique et avec des facteurs de risque, l'ajout d'EPO peut être envisagée :

- si le taux d'hémoglobine est entre 100 et 110g/L : une surveillance peut suffire
- si le taux d'hémoglobine est entre 90 et 100g/L : l'ajout d'EPO est à envisager

L'ajout d'EPO dans le traitement de l'anémie peut s'accompagner d'une supplémentation ferrique en fonction des résultats des bilans ferriques. (34)

La suite de la prise en charge :

- les anémies sans traitement seront suivies par des NFS régulières (avec mise en place d'un traitement suivant l'algorithme si nécessaire)
- les anémies traitées par EPO : suivi du taux d'hémoglobine et adaptation de dose, poursuite du traitement jusqu'à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 110g/L, poursuite du traitement jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie
- les anémies traitées par transfusion : des contrôles rapprochés de la NFS sont à effectuer pour voir la nécessité d'une nouvelle transfusion, la mise en place éventuelle d'EPO voir la surveillance simple du patient sont à envisager

Si aucun traitement n'est efficace :

- faire un bilan pour rechercher d'autres étiologies à l'anémie
- envisager la baisse de dose ou un délai de la chimiothérapie.

* Effets délétères des érythropoïétines :

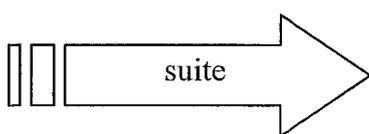
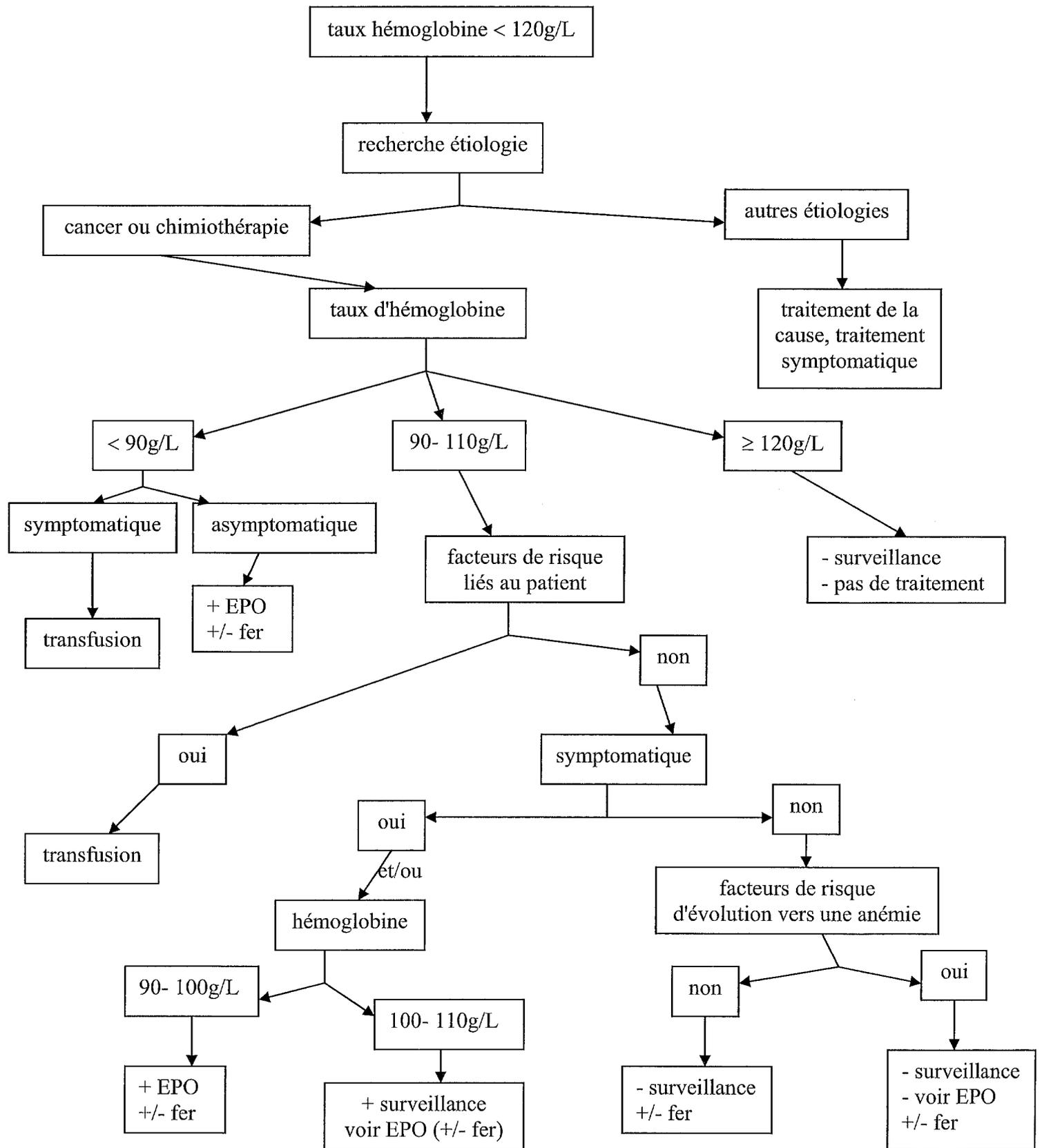
Des études ont montré, un surcroît de mortalité, une progression accélérée de la tumeur, une augmentation des thromboses, des accidents vasculaires dans les groupes traités par érythropoïétines (44-47). Cependant l'impact de l'EPO dans l'observation de ces effets indésirables n'est actuellement pas prouvé (autres facteurs possibles). De plus, certaines études ne montrent aucun impact sur la survie du patient. (48)

Il est donc important que la mise en place d'érythropoïétines et que les risques pour les patients soient discutés au cas par cas par des médecins spécialistes.

Leur utilisation doit être limitée en attendant le résultat d'autres études.

Il est aussi primordiale de ne pas dépasser la cible d'un taux d'hémoglobine de 120g/L lors de la mise en place d'érythropoïétines pour limiter les risques de thromboses et cardio-vasculaires.

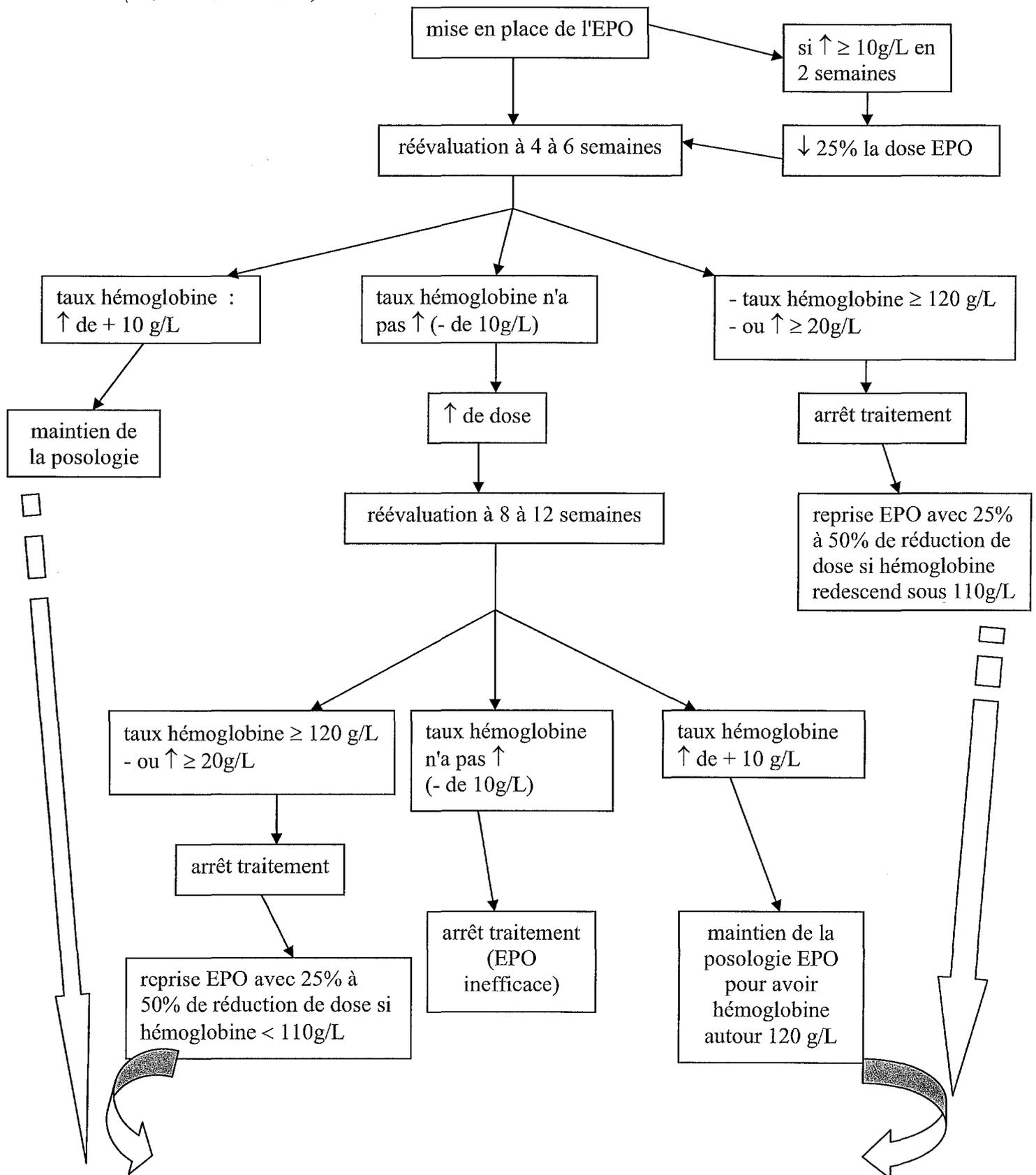
e) Arbre décisionnel face à une anémie en cancérologie (33-43)



- adaptation de dose d'EPO
 - suivi biologique : adaptation traitement suivant l'algorithme
 - si aucune amélioration : nouveau bilan, adaptation dose de chimiothérapie

Adaptation de doses après la mise en place d'EPO recombinantes :

(22, 33-37, 39-40, 42)



Les contrôles se poursuivent pour les semaines suivantes (avec suivi de l'algorithme).

3) La thrombopénie

a) Définition et grades

La thrombopénie correspond à une chute du nombre de plaquettes.

Les valeurs normales : taux de plaquettes : 150- 400 G/L. (19, 49)

La thrombopénie arrive plus tardivement que la neutropénie car les plaquettes se renouvellent plus lentement. Le nadir (taux le plus bas de plaquettes) est plus tardif et ainsi le retour à la normale est plus long. (19, 49)

Le risque pour le patient est de développer une hémorragie plus ou moins sévère qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. (19, 49)

Les grades (OMS) (19)

plaquettes	0	1	2	3	4
G/L	> 100	75- 99	20- 74	25- 49	< 25

b) Prise en charge d'un patient sous chimiothérapie ayant une thrombopénie

La prévention repose sur une coopération du patient.

L'alcool et les médicaments (ex: AINS, aspirine...) qui peuvent aggraver une hémorragie doivent être proscrits.

Les professionnels de santé doivent avertir le patient de contacter son médecin en cas de signes d'hémorragie. (22)

Les activités physiques du patient devront être adaptées pour éviter tous chocs ou chutes violentes pouvant favoriser l'apparition d'hémorragie (en particulier chez les personnes âgées).

Le patient doit avoir un suivi de plaquettes (au moins une fois par mois). Ce suivi pourra être plus rapproché en cas de résultat de plaquettes anormal.

La prise en charge de la thrombopénie est basée sur la transfusion plaquettaire. (19, 22, 49)

L'utilisation de la transfusion plaquettaire dépendra du taux de plaquettes.

Cependant le risque hémorragique ne dépend pas seulement du taux de plaquettes mais aussi de facteurs de risque liés au patient, à sa pathologie et à ses traitements.

Le facteurs de risque liés aux patients : (19, 22, 49)

- l'âge : les nouveaux-nés, les personnes âgées sont plus à risque
- une thrombopénie associée à une forte fièvre
- une thrombopénie associée à une hyperleucocytose
- une chute brutale des plaquettes
- une anomalie de la coagulation associée
- le type de tumeur (tumeur avec risque de site de nécrose augmentant le risque d'hémorragie)
- type de chimiothérapie : fortement thrombopénisante (fonction de dose et intensité des cures)

Ainsi pour un taux de plaquettes de inférieur ou égal à 20 G/L, la transfusion plaquettaire sera recommandée.

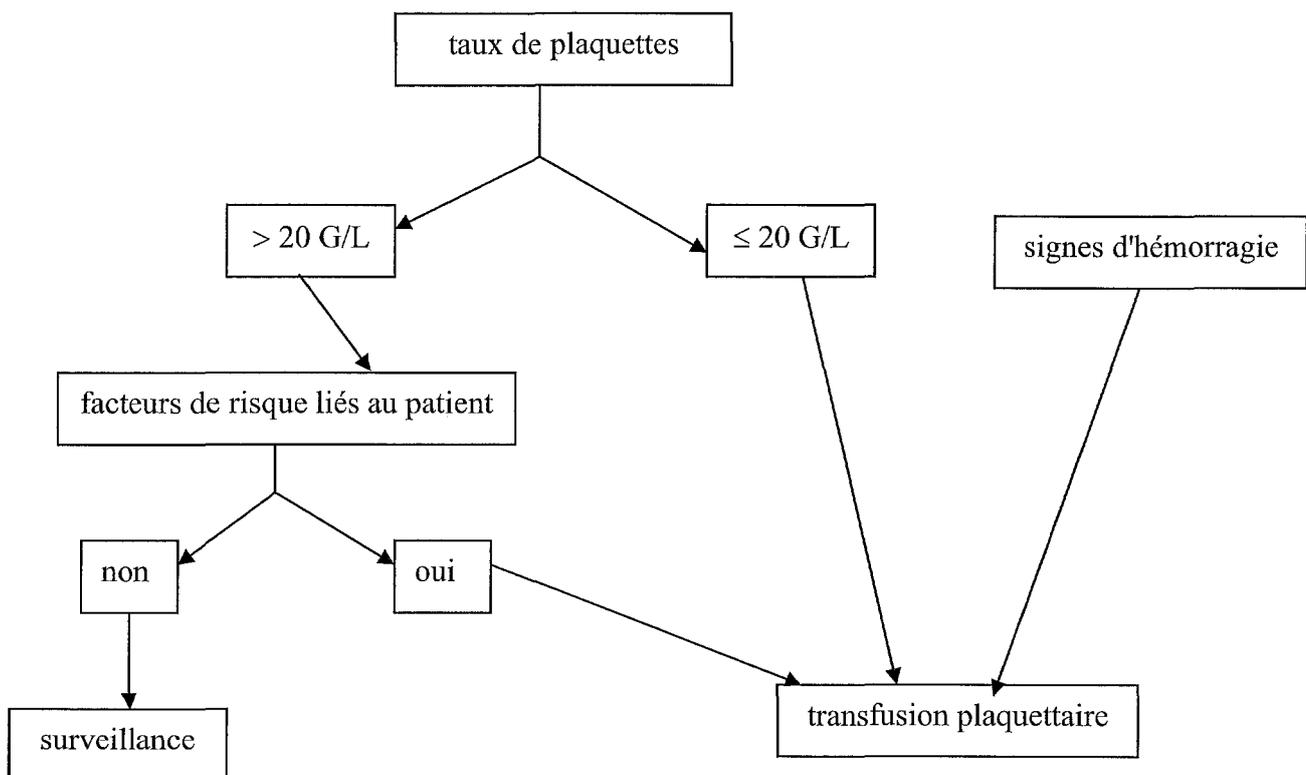
En revanche pour un taux de plaquette supérieur à 20 G/L, grade 1 à 3 de thrombopénie, la surveillance plaquettaire sera la prise en charge la plus fréquente sauf si le patient présente des facteurs de risque.

Si le patient a des facteurs de risque mais que son taux de plaquette est supérieur à 20 G/L, la transfusion pourra être envisagée.

De plus, tous signes d'hémorragie (hémorragie sous conjonctivale, épistaxis, hématurie, pétéchie, sang dans les selles...), imposent que la transfusion plaquettaire soit envisagée en fonction du taux de plaquettes.

Enfin une réduction de la dose de chimiothérapie ou un délai dans la cure de chimiothérapie peuvent être envisagés si la thrombopénie perdure ou si les risques pour le patient sont élevés.

(19, 22, 49)



2- 2- 2 Nausées- vomissements

EI liés aux traitements anticancéreux par voie orale: Nausées et vomissements

1) L'origine des nausées- vomissements

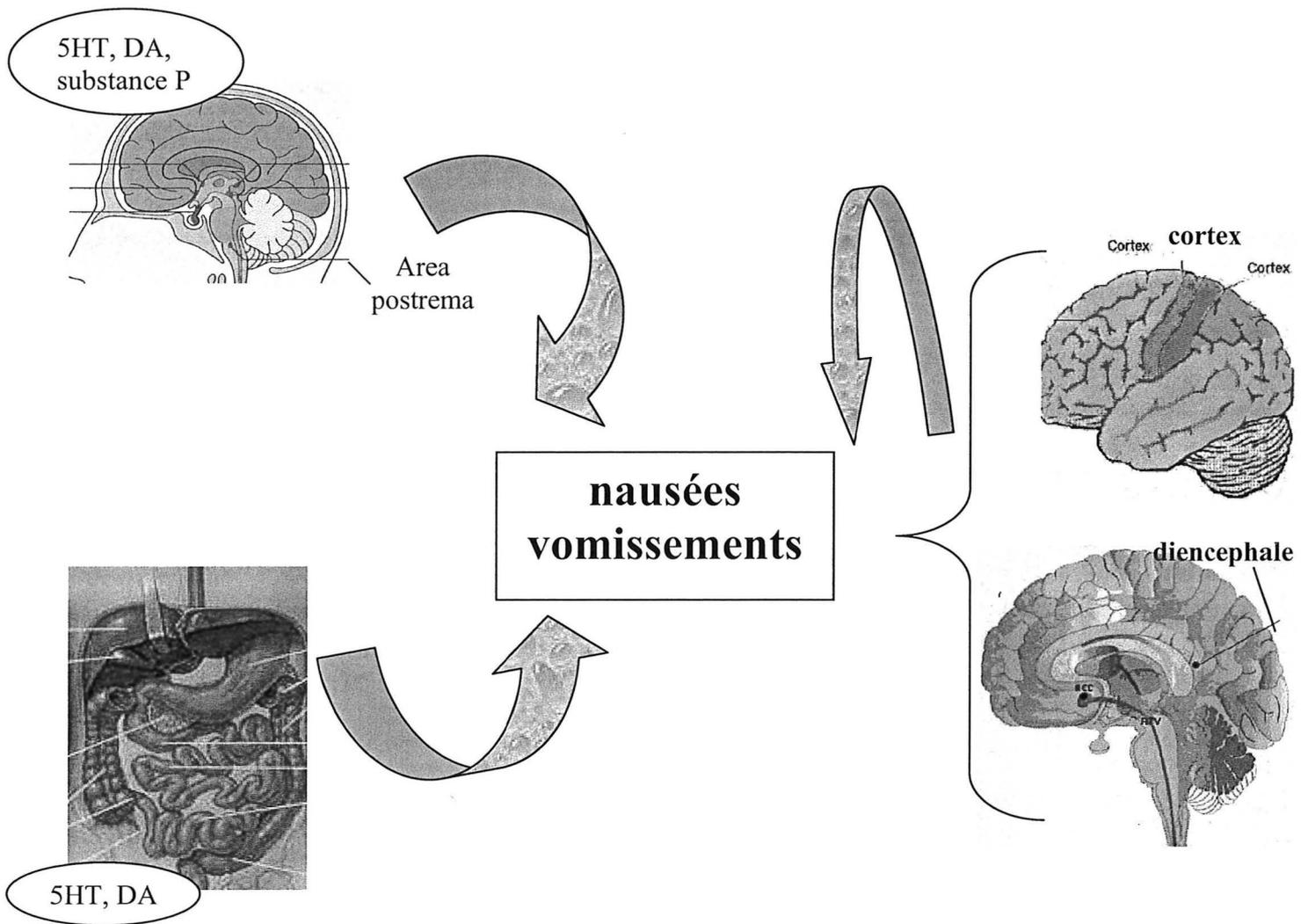
Les nausées- vomissements sont la conséquences de plusieurs mécanismes : (50-51)

- Certains récepteurs situés au niveau de l'area postrema peuvent être stimulés par des molécules médicamenteuses notamment les molécules de chimiothérapie anticancéreuse et les dérivés de la morphine. Les neurotransmetteurs qui interviennent dans cette stimulation sont la sérotonine, la dopamine et la substance P (qui se fixe sur le récepteur NK1).
- Le cortex cérébral et le diencephale (et en particulier le système limbique) peuvent être stimulés par l'odorat , le goût ou l'anxiété.
- Les récepteurs situés au niveau du tube digestif peuvent aussi être une cause de nausées- vomissements lorsqu'ils sont stimulés par les molécules de chimiothérapies anticancéreuses ou lors d'irradiations abdominales. Les neurotransmetteurs qui interviennent sont la sérotonine et la dopamine.

(Les centres vestibulaires interviennent dans les vomissements liés au mal des transports par l'intermédiaire de l'histamine et de l'acétylcholine).

L'activation de ces structures stimulent les muscles en particulier le diaphragme ce qui induit des vomissements.

Les différents neuromédiateurs impliqués sont les cibles des différents traitements anti-émétiques qui bloquent l'action de ces neuromédiateurs.



Ces nausées- vomissements peuvent induire des perturbations pour le patient traité : déshydratation, déséquilibre électrolytique, malnutrition... Ces conséquences sont plus ou moins graves en fonction de l'état de santé du patient et de ses comorbidités. La qualité de vie du patient est ainsi perturbée et l'observance du traitement par le patient peut en être perturbée. De plus, la durée d'hospitalisation peut être augmentée et une interruption du traitement est parfois nécessaire en cas de mauvaise prise en charge. (52-54)

C'est pourquoi, il est important de traiter ces nausées- vomissements (en préventif ou en curatif) rapidement et avec une prise en charge adaptée à chaque patient.

2) Grades (OMS) ⁽¹⁹⁾

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

3) Choix des anti-émétiques :

Les nausées- vomissements sont classés en 3 types pour les anticancéreux par voie injectable : aigus (peu de temps après l'injection et jusqu'à 24h après la chimiothérapie), retardés (les jours suivants la chimiothérapie) et anticipés (avant la prise du traitement) qui résultent le plus souvent d'une mauvaise prise en charge des nausées- vomissements lors d'une première cure (50, 52-54, 56-59). Pour la voie orale, ce classement est difficilement applicable car le traitement, en général, ne se fait pas sur un seul jour. Il faut donc ainsi adapter les traitements anti-émétiques utilisés dans le cadre du traitement anticancéreux par voie injectable à la voie orale.

Il existe deux types de traitements par voie orale : en prise continue ou discontinue.

Le choix de l'anti-émétique au départ se fera sur plusieurs critères. On prendra en compte à la fois le pouvoir émétique de chaque molécule mais aussi les facteurs de risque liés au patient lui même et à ses antécédents.

a) Pouvoir émétique des traitements anticancéreux

Les anticancéreux sont classés en 4 catégories en fonction de la fréquence pour laquelle ils induisent des nausées- vomissements chez les patients prenant ces molécules : (50, 52, 54-59)

- **risque élevé** : + de 90 % des patients ressentent des nausées- vomissements
- **risque modéré** : de 30 à 90 % des patients ressentent des nausées- vomissements
- **risque faible** : de 10 à 30 % des patients ressentent des nausées- vomissements
- **risque minime** : - de 10 % des patients ressentent des nausées- vomissements

Ce qui permet d'obtenir une classification des molécules anticancéreuses par voie orale (basée sur des recommandations et sur les études cliniques) (19, 50, 52, 54-59)

Fort pouvoir émétique	Pouvoir émétique modéré	Faible pouvoir émétique	Pouvoir émétique minime
procarbazine (= natulan®)	cyclophosphamide (= endoxan®) imatinib (= glivec®) sorafenib (= nexavar®) vinorelbine (= navelbine®)	capecitabine (= xeloda®) estramustine (= estracyt®) fludarabine (= fludara®) hydroxycarbamide (= hydrea®) melfalan (= alkeran®) mercaptopurine (= purinéthol®) tegafur uracil (= UFT®) sunitinib (= sutent®)	chlorambucil (= chloraminophene®) erlotinib (= tarceva®) methotrexate (= methotrexate bellon®) pipobroman (= vercyte®)

La prise en charge sera donc différente en fonction de la molécule choisie.

De plus lors de l'association de plusieurs molécules, on optera pour la prise en charge de la molécule la plus émétisante.

b) Facteurs de risque liés au patient

Plusieurs facteurs liés au patient peuvent augmenter le risque émétique lié à la chimiothérapie. Il est ainsi important de distinguer les personnes à risque émétique élevé afin d'améliorer leur prise en charge.

Plusieurs critères sont à prendre en compte : (50-51, 55, 58)

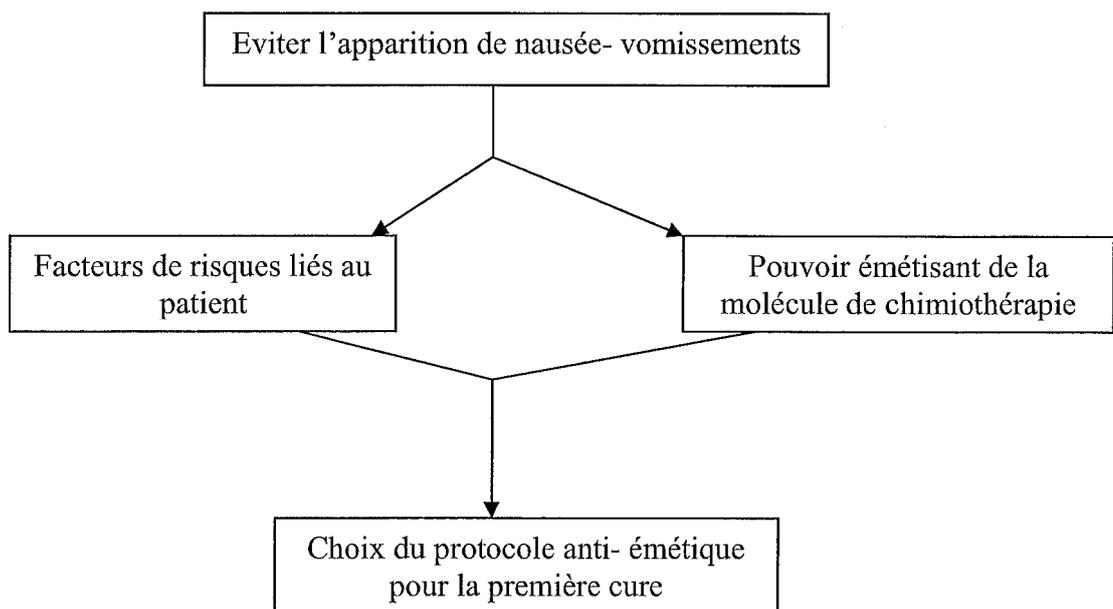
- * le **sexe** du patient : en effet les femmes sont plus susceptibles d'avoir des nausées- vomissements
- * l'**âge** : les personnes plus jeunes (< 50 ans) sont plus sensibles aux nausées - vomissements
- * les **antécédents de vomissements** lors d'une **précédente cure** ou lors d'une autre chimio- radiothérapie : un épisode préalable de nausée- vomissement montre la sensibilité du patient à cet effet indésirable et favorise l'apparition d'un nouvel épisode lors des cures suivantes
- * la **consommation alcoolique** du patient : un patient habitué à boire de l'alcool sera moins sensible aux nausées- vomissements lors du traitement anticancéreux.
- * les **antécédents de vomissements** pendant une **grossesse** : une femme qui était déjà sensible aux vomissements au cours de sa grossesse sera plus à risque d'en avoir au cours de sa chimiothérapie.
- * la **sensibilité au mal des transports** : les patients craignant le mal des transports seront plus susceptibles d'avoir des nausées- vomissements au cours d'une chimiothérapie.
- * la **nature anxieuse du patient** : les patients qui ressentent un fort sentiment d'anxiété sont plus susceptibles d'avoir des nausées- vomissements.

Il est important de tenir compte de ces critères dans le choix de la stratégie anti- émétique pour chaque patient.

Un patient est à risque s'il répond à un des critères et d'autant plus s'il cumule plusieurs critères. On distinguera les **patients ayant un risque standard** au patient ayant un **risque élevé**.

Rq : il faudra aussi adapté le protocole anti- émétique pour la prise en charge en milieu pédiatrique et chez les personnes âgés. (53, 55)

c) Choix du protocole anti- émétique (19, 50-54, 56-57, 59)



◆ Chimiothérapie en prise discontinue (19, 50-54, 56-57, 59)

pour la première prise :

♣ molécule avec risque émétique haut ou modéré

- risque standard
 - ◆ sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®) avant la prise + corticothérapie
- risque élevé
 - ◆ sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®) avant la prise + corticothérapie +/- aprepitant (emend®)

♣ molécule avec risque émétique faible ou minime

- risque standard
 - ◆ prescription, en prévention, d'une ordonnance de sétron en cas de besoin (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®)
- risque élevé
 - ◆ sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®) au moment de la prise

pour la 2^e cure :

* on réévalue l'utilité d'un traitement anti-émétique :

♣ molécule avec risque émétique haut ou modéré

- si les nausées- vomissements sont bien contrôlés : on laisse le même traitement
- si les nausées- vomissements persistent :
 - ◆ sétron, corticothérapie
 - ◆ + aprepitant (emend®)
 - ◆ poursuivre la corticothérapie sur 2 à 4 j
 - ◆ voir garder le sétron 3 à 5 jours après l'administration de la chimiothérapie

♣ molécule avec risque émétique faible ou minime

- si aucun nausée- vomissement : on laisse une ordonnance de sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®) en cas de besoin
- si le traitement anti-émétique est inefficace :
 - ◆ un sétron débuté avant la cure et poursuivi 3 à 5 jours
 - ◆ +/- corticoïdes sur quelques jours
 - ◆ +/- aprepitant (emend®) à chaque cure

Remarque : Si les nausées- vomissements sont induits ou aggravés par l'anxiété :

- ◆ anxiolytique (alprazolam = xanax®, clorazépatate = tranxène®, lorazépam = temesta®) sur du plus ou moins long terme
- ◆ prise en charge par une psychothérapie si nécessaire

(50, 54, 58-59)

◆ Chimiothérapie en prise continue (19, 50-54, 56-57, 59)

en début de traitement :

♣ **molécule avec risque émétique haut ou modéré**

- risque standard
 - ◆ sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®)
- risque élevé
 - ◆ sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®) + corticothérapie

♣ **molécule avec risque émétique faible ou minime**

- risque standard
 - ◆ prescription, en prévention, d'une ordonnance de sétron en cas de besoin (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®)
- risque élevé
 - ◆ sétron (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®)

lors de la nouvelle prescription :

* on réévalue l'utilité d'un traitement anti-émétique :

♣ **molécule avec risque émétique haut ou modéré**

- si les nausées- vomissements sont bien contrôlés : on laisse le même traitement
- si le traitement est inefficace :
 - ◆ un sétron au long court
 - ◆ corticoïdes au long court

♣ **molécule avec risque émétique faible ou minime**

- si aucun nausée- vomissement : on laisse une ordonnance de sétron en cas de besoin (ondansétron = zophren®, dolasétron = anzemet®) ou on poursuit le sétron prescrit auparavant
- si le traitement anti-émétique est inefficace :
 - ◆ un sétron au long court
 - ◆ +/- corticoïdes au long court

Remarque : (51-52, 55, 57)

* Les anti-émétiques proches des neuroleptiques (metoclopramide = primperan®, metopimazide = vogalène®, alizapride = plitican®) sont peu utilisés dans la prise en charge des nausées- vomissements induits par la chimiothérapie par voie orale car ils induisent trop d'effets indésirables quand ils sont utilisés au long cours (syndromes extra-pyramidaux, somnolence, confusion, hyperprolactinémie, troubles cardiaques...) et ils montrent une efficacité moindre par rapport aux nouvelles molécules.

* Les dérivés canabinoïdes (dronabinol en ATU) ne sont pas recommandés à cause de leurs effets indésirables même si certains effets comme l'euphorie pourraient être intéressants dans cette situation, et à cause du manque d'études cliniques. Leur utilisation actuelle est limitée aux nausées- vomissements réfractaires aux autres traitements.

* Les neuroleptiques atypiques (olanzapine) semblent potentialiser l'action des autres anti-émétiques mais leur utilisation nécessite des recherches approfondies.

4) Posologies des anti-émétiques utilisés

On ne gardera que les posologies par voie orale ou rectale pour garder les avantages de la prise d'une chimiothérapie par voie orale.

a) Les sétrons : antagonistes du récepteur 5HT3 (19, 28, 50-51, 53-55, 58-59)

	Ondansétron = zophren®	Dolasétron = anzemet®
formes pharmaceutiques	comprimé : 4 ou 8mg suppositoire : 16mg comprimé lyoc : 4 ou 8mg sirop : 4mg/5mL	comprimé : 200mg
Adulte (+ de 15 ans)	8 mg 2 heures avant la prise du traitement voir 8 mg toutes les 12 heures (ou 1 suppositoire de 16 mg par jour) jusqu'à 5 jours si nécessaires	200mg 1h avant la prise
Enfant De 10 à 25 kg	4 mg toutes les 12 heures jusqu'à 5 jours (sous forme de lyoc dans de l'eau ou de sirop)	
+ de 25 kg	8 mg toutes les 12 heures jusqu'à 5 jours (sous forme de lyoc ou sirop voir de comprimé après 6 ans)	

Les sétrons sont des médicaments d'exception (prescription : ordonnance particulière). Les sétrons semblent être équivalents (à dose équivalente) pour leur efficacité et leur tolérance malgré leurs différences pharmacocinétiques. On peut donc switcher de l'un à l'autre sans soucis.

Tropisetron (= navoban®), Granisetron (= kytril®) ne sont pas disponibles en ville.

Palonosetron (= aloxi®) n'est pas encore disponible en France et ne sera que sous forme injectable (il semble être plus efficace sur les vomissements retardés vu sa demie- vie plus longue). (19, 53, 55, 59)

b) Les corticoïdes (19, 28, 50-52, 54, 56, 58-59)

Dexaméthasone = dectancyl®, dexamethasone gé	Méthylprednisolone = solupred®
comprimé : 0,5mg	comprimé effervescent : 5 ou 20 mg comprimé orodispersible : 5 ou 20 mg
10 à 20mg en association avec un autre traitement anti-émétique puis 8mg/j jusqu'à 3 à 4j (si nécessaire)	80 à 120mg puis 40mg pendant 2j puis 20mg pendant 2j si nécessaire

Rq : la posologie de la dexaméthasone sera réduite de 50 % en cas d'association avec l'aprepitant car celui est un inhibiteur du cytochrome P450 3a4 qui métabolise la dexaméthasone. En effet l'aprepitant risque d'augmenter la concentration et donc les effets indésirables du corticoïde. (51-52)

e) L'antagoniste récepteur substance p NK1 (19, 28, 51, 54, 56)

Aprepitant = emend® (médicaments d'exception)
gélule : 80 et 125 mg
Toujours en association avec : corticoïde + sétron 125mg, 30 minutes avant chimiothérapie puis 80 mg le matin du 2 ^e et 3 ^e jour suivant la chimiothérapie

f) Les anxiolytiques (28, 54, 58)

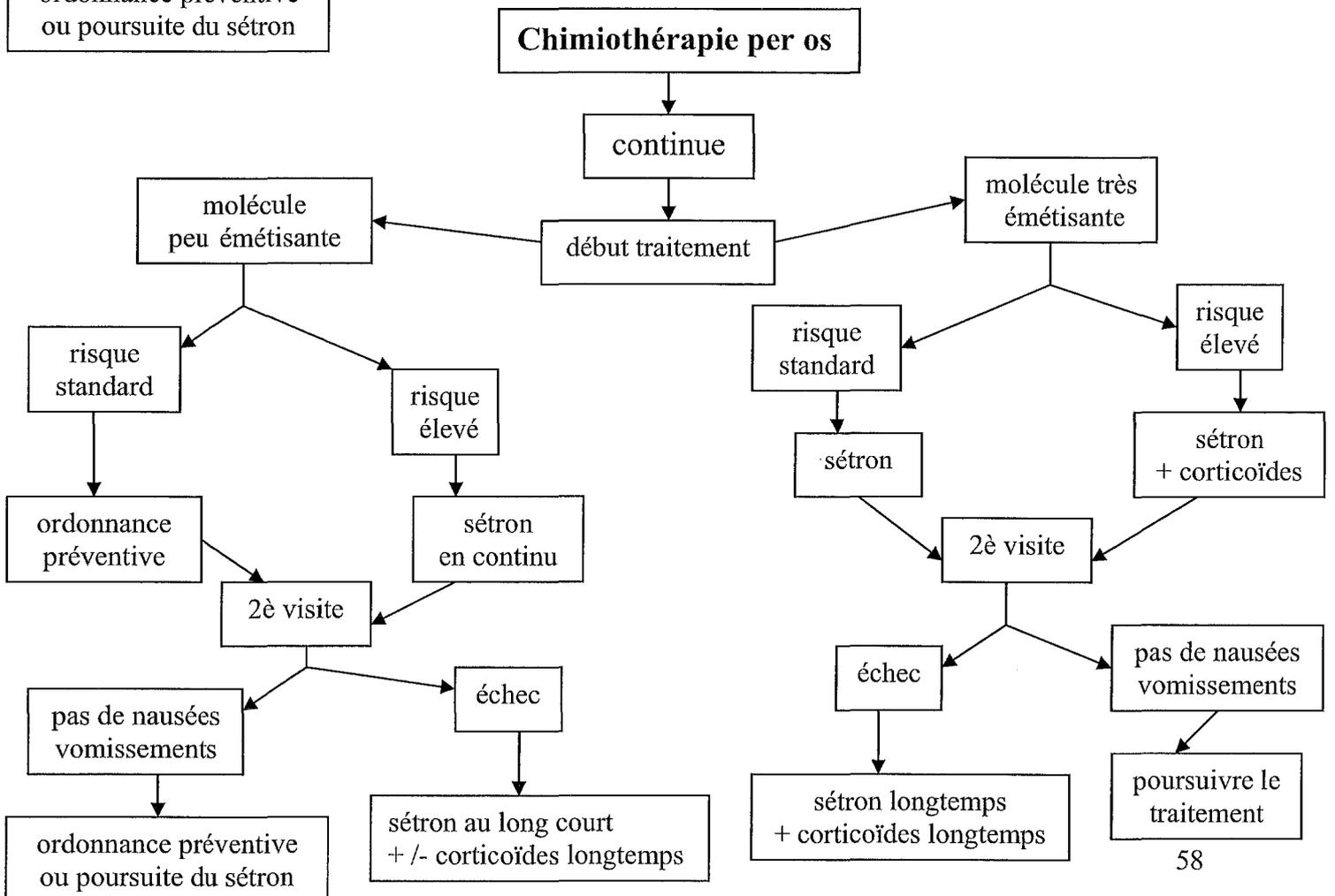
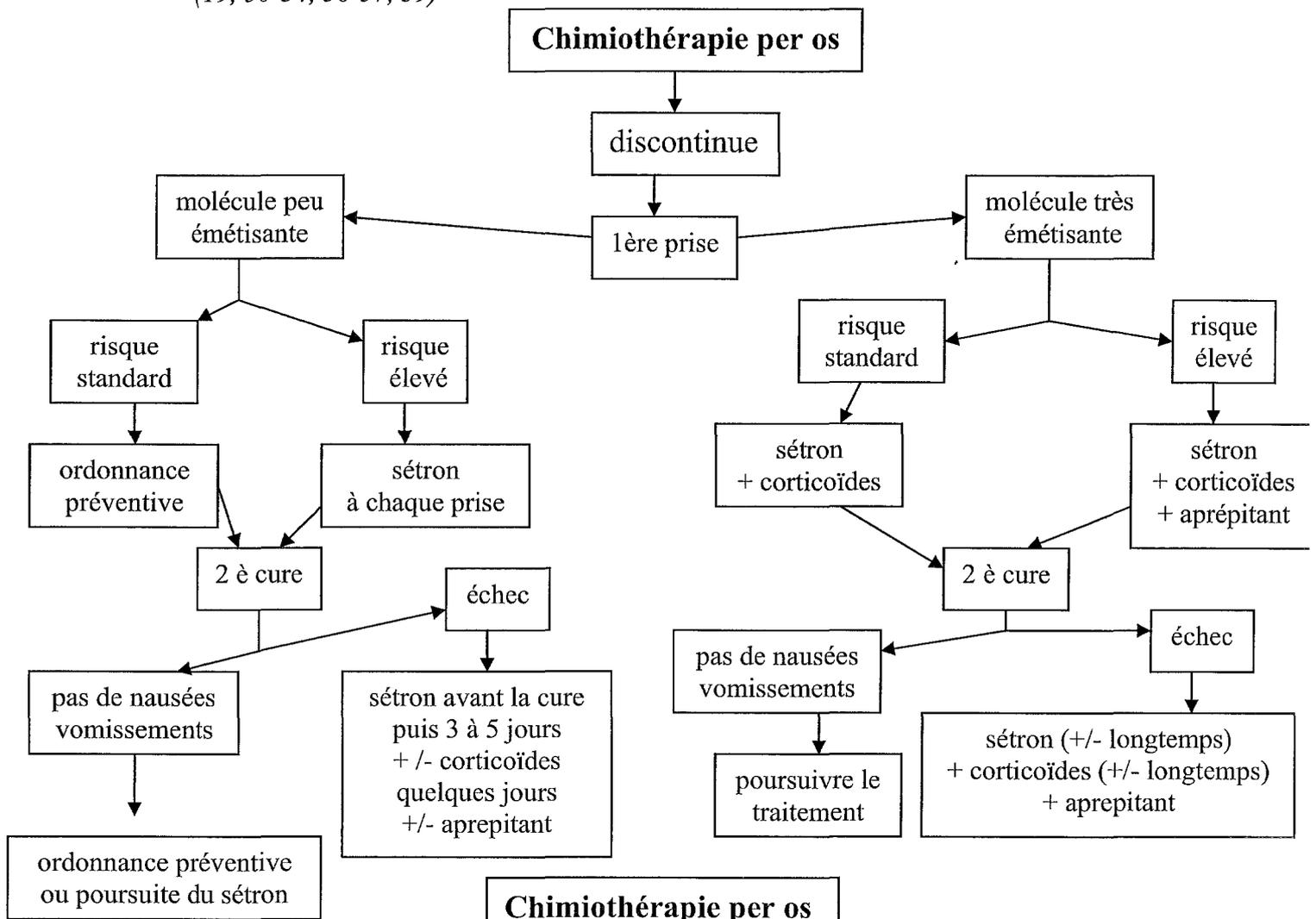
Alprazolam = xanax®	Clorazépate = tranxène®	Lorazépam = temesta®
0,5 à 0,75 mg/j	20mg/j	1 à 2,5mg/j

5) Mode de prise des anticancéreux par voie orale (28)

Prise en continue (tous les jours)	Prise en continue ou en discontinue	Prise en discontinue
erlotinib (= tarceva®) estramustine (= estracyt®) hydroxycarbamide (= hydrexa®) imatinib (= glivec®) mercaptopurine (= purinéthol®) sorafenib (= nexavar®)	chlorambucil (= chloraminophene®) [continu ou traitement de 5j tous les 30j] cyclophosphamide (= endoxan®) [continu ou traitement de 1 à 14j toutes les 2 à 4 semaines] procarbazine (= natulan®) [continu ou traitement de 5 à 14j par mois]	capécitabine (= xeloda®) [traitement de 14j arrêt 7j] fludarabine (= fludara®) [traitement de 5j tous les 28j] melphalan (= alkeran®) [traitement de 4 à 7j toutes les 4 à 6 semaines ou de 5j toutes les 4 à 8 semaines ou de 4 à 6j toutes les 6 semaines] methotrexate (= methotrexate bellon®) [1 prise /semaine] sunitinib (= sutent®) [traitement de 4 semaines puis 2 semaines d'arrêt] tegafur uracil (= UFT®) [traitement de 28j puis 7j d'arrêt] vinorelbine (= navelbine®) [1 prise /semaine]

6) Arbre décisionnel

(19, 50-54, 56-57, 59)



2- 2- 3 Diarrhée

EI liés aux traitements anticancéreux :

La diarrhée

1) L'origine des diarrhées

La diarrhée correspond à une augmentation de la fréquence des selles et une diminution de la consistance des selles avec la présence ou non de sang, de mucus dans les selles.

Les diarrhées induites par les chimiothérapies sont liées à, aux : (60)

- molécules de chimiothérapie qui endommagent directement (par manque de spécificité) les villosités intestinales (constituées de cellules à renouvellement rapide) ce qui réduit la surface d'absorption au niveau intestinal, d'où l'apparition de diarrhée
- nouvelles cellules qui font suite, qui sont immatures, ainsi les enzymes de la bordure en brosse intestinale sont elles mêmes immatures, ce qui réduit encore l'absorption, en particulier celle de l'eau
- molécules de chimiothérapie pouvant augmenter la motilité intestinale, ce qui facilite l'évacuation des selles et diminue le temps de transit et donc l'absorption
- la chimiothérapie qui peut induire une mucite, une neutropénie qui peuvent faciliter le développement d'une diarrhée d'origine infectieuse

Les complications liées aux diarrhées peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient :

- déshydratations
- troubles électrolytiques
- perte de poids, anorexie
- insuffisance rénale
- voir complications cardiaques
- la diarrhée facilite aussi le développement des bactéries induisant une infection voir une septicémie chez un patient présentant en plus une neutropénie
- diminution de l'efficacité de la chimiothérapie car la diarrhée peut induire une réduction de dose voir une interruption de traitement

(61-63)

2) Les grades (OMS et NCIC) (19, 60-62)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 jours - de 4 selles par jour	tolérable, + de 2 jours entre 4 et 6 selles par jour ou diarrhée nocturne	intolérable, traitement nécessaire de 7 à 10 selles par jour	+ de 10 selles par jour hémorragique, déshydratation mise en jeu du pronostic vital

3) La prise en charge

a) Les facteurs de risque

Les facteurs de risque liés au patient : (60-61)

- l'âge : les personnes âgées ont plus de risque d'avoir des diarrhées que les jeunes
- le sexe : les femmes sont plus susceptibles de développer une diarrhée
- les antécédents de diarrhées avec une précédente chimiothérapie

Les cofacteurs aggravants : (61-62)

- une neutropénie associée
- des nausées- vomissements associés
- un cycle de chimiothérapie durant plus de 3 semaines
- une douleur abdominale +++ précède souvent l'apparition de la diarrhée
- symptômes associés : mucite, anorexie, anémie...
- fièvre associée

Le type de chimiothérapie orale: (19, 61)

Certaines molécules sont plus susceptibles d'induire des diarrhées : la capécitabine, l'erlotinib, l'imatinib, le sunitinib, le sorafénib, le tegafur- uracile, le melphalan, la fludarabine, le méthotrexate.

L'apparition des diarrhées dépend du type de molécule (par exemple : la capécitabine induit très fréquemment des diarrhées), et est dose dépendant et schéma dépendant (les associations peuvent aggraver les diarrhées).

Il est important que l'équipe médicale identifie les patients à risque afin de les informer, les surveiller et pour mettre en place une thérapeutique le plus rapidement possible en cas de diarrhée. (61)

b) Les différents traitements

* Les mesures hygiéno- diététiques (60-63)

- boire une quantité suffisante d'eau pour limiter le plus possible la déshydratation
- adapter son régime alimentaire :
 - éviter les légumes et fruits crus
 - éviter les glaces
 - éviter les produits laitiers
 - éviter les jus de fruit
 - manger des féculents (riz, pâtes), des carottes, du coing, des bananes
 - éviter les repas trop riches en graisses
 - éviter les repas épicés
 - éviter la consommation d'alcool et de café
- faire cuire la viande à cœur, ne pas manger d'alimentation crue pour diminuer le risque d'infection
- manger des petits repas mais plus fréquemment
- manger lentement

* L'éducation du patient : (61)

- conseiller au patient de suivre la fréquence, la couleur et la consistance de ses selles et avertir son médecin en cas de changement
- lavage des mains régulier
- suivi de la fièvre pour écarter la cause infectieuse

* Les traitements pharmacologiques : les anti- diarrhéiques

◆ le loperamide :

C'est un ralentisseur du transit. Il réduit la motilité intestinale en agissant directement au niveau des muscles intestinaux. (28, 60, 62-63)

loperamide = imodium®...
gélule de 2mg
4 mg tout de suite puis 2mg toutes les 4h ou après chaque selles liquides avec un maximum de 16mg par jour Posologie élevée : 4 mg puis 2mg toutes les 2h

◆ le diphénoxylate :

Il inhibe le péristaltisme intestinal et il réduit le réflexe de défécation. C'est un dérivé de la codéine. Ainsi pour éviter les abus avec ce traitement, de l'atropine est ajoutée à la formulation. (28, 63)

diphénoxylate = diarsed®
comprimé 2,5mg diphénoxylate, 0,025mg atropine
2 comprimés tout de suite puis 1 comprimé après chaque selle liquide avec un maximum de 8 comprimés par jour

◆ l'octréotide : (28, 60, 62-63)

C'est un analogue synthétique de l'hormone somatostatine. Elle augmente l'absorption intestinale de l'eau et des électrolytes, elle diminue la motilité intestinale donc elle augmente le temps de transit intestinal, elle inhibe la sécrétion intestinale d'hormones (sérotonine, peptide vasoactif, gastrine...), elle diminue le flux sanguin splénique, elle diminue les sécrétions de la muqueuse intestinale et elle diminue la sécrétion endocrine du pancréas (insuline, glucagon...).

octréotide = sandostatine®	octréotide = sandostatine®
injection sous- cutanée, 0,05mg/mL, 0,1mg/mL, 0,5mg/mL	injection intra- musculaire 10mg, 20mg, 30mg
Démarrer à 100- 150 µg 3X/j puis augmenter progressivement (par palier de 50µg) si pas d'amélioration tous les 24h jusqu'à un maximum de 500 µg 3X/j (espacer les injections d'au moins 8h) en général pour 3 à 7 jours maximum	forme retard une injection toutes les 4 semaines de 30mg

c) La prise en charge d'un patient atteint d'une diarrhée

La prise en charge d'un patient sous chimiothérapie souffrant de diarrhée dépend du grade de la diarrhée.

La première étape constitue à un interrogatoire du patient : nombre de selles, consistance des selles, couleur des selles, durée de l'épisode de diarrhée, symptômes associés, présence de sang ou de mucus dans les selles, perte de poids... Ce qui permet de déterminer la sévérité de la diarrhée. (60-62)

Pour chercher la cause de la diarrhée, il est important de compléter l'interrogatoire : traitements pris, présence de fièvre, antécédents...

De plus, le diagnostic sera complété par un bilan biologique : prise de sang (pour rechercher une infection, une neutropénie associée, une déficience rénale...), voir coproculture. (60-62)

En cas de diarrhée de grade 1 à 2 : (60-62)

- mise en place des mesures hygiéno- diététiques : conseils alimentaires et bonne hydratation
- si le patient ne voit aucune amélioration en 24h : introduction du lopéramide à posologie classique (4 mg puis 2 mg toutes les 4h), tout en gardant une bonne alimentation et une bonne hydratation (voir utilisation de diphenoxylate/atropine à la place du lopéramide)
- si pas d'amélioration en 24h (48h en tout) : passer à une posologie élevée de lopéramide : 2mg toutes les 2 heures
- si pas d'amélioration en 24h (72h en tout) malgré l'utilisation du lopéramide à haute dose : introduction de l'octréotide en sous-cutané (100-150 µg 3 fois par jour)
- l'hospitalisation doit être envisagée en cas de grade 1 à 2 résistant aux hautes doses de lopéramide, surtout en cas de détérioration de l'état d'hydratation du patient.
- surveiller l'évolution de la diarrhée et augmenter la dose d'octréotide si nécessaire
- ajouter des mesures de réhydratation avec une supplémentation en électrolytes, voir ajout d'un antibiotique si la diarrhée perdure ou qu'une fièvre est associée

Le lopéramide sera arrêté après 12h sans diarrhée. Le régime alimentaire sera poursuivi avec retour progressif à une alimentation normale.

L'octréotide sera arrêté après 24h sans diarrhée. Le retour à une alimentation normale sera fait progressivement. (61-62)

En cas de diarrhée de grade 3 à 4 (ou de grade 1 à 2 avec des symptômes associés) : (61-63)

- hospitalisation en cas de déshydratation, de neutropénie associée, de fièvre associée, ou de nausées- vomissements (qui empêcheraient une hydratation par voie orale).
- mesure de réhydratation par voie intra- veineuse avec supplémentation en électrolytes (fonction du résultat de la prise de sang)
- introduction de l'octréotide en injection sous-cutanée (100-150 µg 3 fois par jour)
- si pas d'amélioration en 24h : augmenter la dose d'octréotide de 50 µg 3 fois par jour
- poursuite de l'escalade posologique progressive de l'octréotide tant que la diarrhée perdure, avec une dose maximum de 500 µg 3 fois par jour
- mise en place d'une antibiothérapie si la diarrhée persiste ou si le patient a une neutropénie associée

En cas de risque important pour le patient : la dose de chimiothérapie sera réduite voir le traitement interrompu.

Une **prévention** des diarrhées peut être mise en place pour les molécules de chimiothérapie qui induisent très fréquemment des diarrhées et qui sont sévères chez des patients où l'interruption du traitement ou la réduction de dose ne sont pas conseillées.

De plus, un patient ayant déjà eu une diarrhée grade 3 ou 4 au cours d'une cure précédente, peut aussi avoir une dose mensuelle d'octréotide.

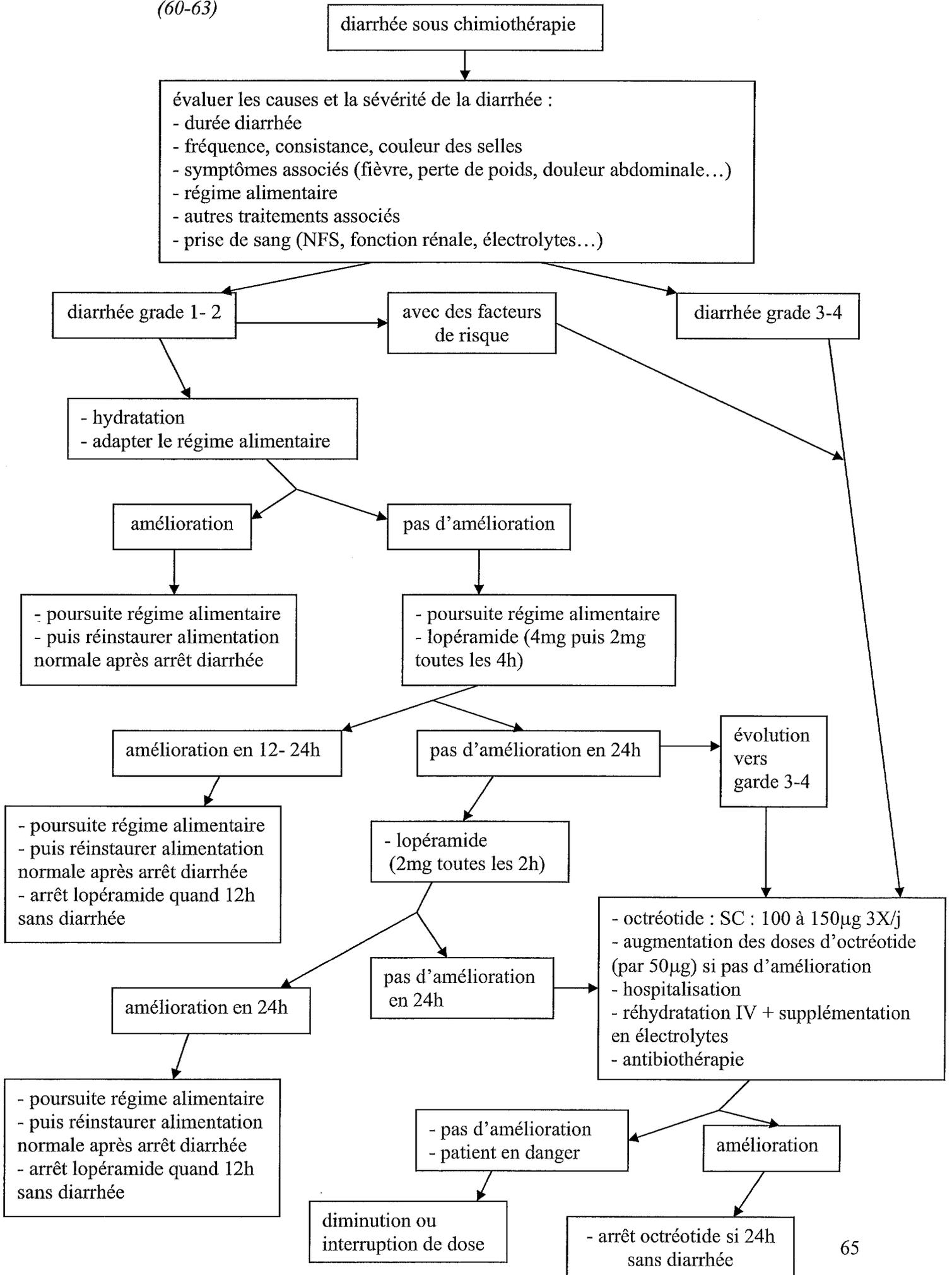
L'octréotide en forme retard est utilisé dans ce cadre là. Le patient reçoit alors une injection de 30mg en intra- musculaire de la forme retard tous les mois.

Cependant il manque des études cliniques pour valider l'utilisation de l'octréotide en prophylaxie. (61-62)

Le racécadotril (Tiorfan®) : c'est un inhibiteur des enképhalinases qui a une action anti-diarrhéique. Il n'apparaît pas dans les consensus mais il pourrait être intéressant dans la prise en charge des diarrhées chimio- induites en association avec le lopéramide. Cependant il n'a pas démontré d'efficacité avec l'Irinotecan®. (62)

d) Un arbre décisionnel

(60-63)



2- 2- 4 Constipation

El liés aux traitements anticancéreux :

La constipation

1) L'origine de la constipation

La constipation n'a pas de définition fixe. On trouve un nombre de selles inférieur à 3 fois par semaine ou une modification des habitudes de défécation. Pour les patients cela se traduit par des difficultés à déféquer, des crampes abdominales, des problèmes au moment du passage des selles, des sensations de vidange incomplète, une diminution de la fréquence des selles. De plus, les patients décrivent des selles dures et sèches. (64-68)

La constipation liée à la chimiothérapie est due : (60, 69)

- à une baisse de la motilité intestinale, et donc une augmentation du temps de contact du bol alimentaire et de la paroi intestinale et ainsi une augmentation de l'absorption
- aussi à une paresthésie induite par la chimiothérapie

De plus, elle est aggravée par des facteurs associés : (60, 64- 69)

- insuffisance des apports hydriques
- régime alimentaire inadapté (manque de fibres)
- coprescription de morphiniques comme analgésiques
- coprescription d'anti-émétiques (en particulier des sétrons)
- insuffisance d'activité physique
- en cas de traitement inapproprié de la diarrhée : maladie des laxatifs

Les complications : (64, 69)

- risque de perte de poids car le patient peut moins s'alimenter
- développement de douleurs abdominales, crampes...
- risque d'incontinence fécale
- nausées- vomissements
- fissures anales
- occlusion gastro- intestinale
- hémorroïdes
- perturbation psychologique : anxiété, isolement
- abcès périanal
- les fissures et les abcès peuvent induire une septicémie, surtout chez un patient neutropénique

2) Les grades (60)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
symptômes occasionnels ou intermittents	symptômes persistants, avec utilisation régulière de traitements laxatifs	symptômes interférants avec la vie de tous les jours	mise en jeu de la vie du patient (occlusion...)

3) La prise en charge

a) Les facteurs de risques

* les facteurs liés au patient : (64, 66-67)

- sexe : les femmes sont plus sensibles à la constipation
- âge : les personnes âgées sont plus sensibles
- l'immobilité
- la polymédication favorise l'apparition de constipation
- la coprescription de morphiniques, d'anti-émétiques
- la baisse d'apport hydrique
- un régime alimentaire faible en fibres

* les facteurs liés aux molécules : (19)

Le type de molécule mais aussi le schéma posologique et les associations de traitements jouent un rôle dans le développement des constipations chimio-induites.

Pour les chimiothérapies par voie orale : la vinorelbine par paresthésie.

b) Les traitements

* les mesures hygiéno-diététiques (64-67)

- boissons en quantité suffisante : plus de 2 L par jour (sous forme d'eau, thé, jus de fruit...)
- adapter son régime alimentaire :
 - augmenter la part des fibres (20 à 35g/j) dans le régime alimentaire (céréales, pain complet, fruits, légumes) ; augmenter les apports progressivement pour éviter l'apparition de crampes abdominales, de flatulences ou de diarrhée
 - manger des fruits et des légumes (poire, prune, salade, épinard...) : conseiller 5 fruits et légumes par jour
 - réduire la consommation de féculents et de fromages à pâte molle
 - éviter la viande grasse, les fritures, la charcuterie
- augmenter si possible son activité physique : il faut choisir une activité adaptée à chaque individu en fonction de ses capacités, la marche semblant l'activité physique la plus appropriée chez des personnes malades
- aller aux toilettes régulièrement et éviter de se retenir trop longtemps
- manger à heure régulière et dans le calme

* les traitements pharmacologiques : les laxatifs

Il existe 5 catégories de laxatifs :

◆ **les laxatifs de lest** (64-67, 69-71)

Mécanisme d'action : ils agissent comme des fibres naturelles. En effet ils gonflent en présence d'eau (car ils sont hygroscopiques), et permettent de distendre les intestins (par augmentation du volume des selles) d'où le déclenchement des mouvements péristaltiques intestinaux. En fait il y a activation de mécano- récepteurs qui déclenchent une contraction en amont de la zone encombrée et une dilatation en aval, d'où l'aide à l'évacuation des selles. L'apport hydrique suffisant est donc indispensable pour que ces molécules fonctionnent.

Action lente : en quelques jours

Risque : - ne pas donner en cas d'obstruction

molécules	spécialités	posologies
gomme de sterculia	normacol ® kaologeais ® laxilo ®	1 c à café ou 1 sachet 2 à 3X/j 1 à 3 c mesure/j 1 gélule 1 à 2 X/j
ispaghul	mucivital ® spagulax ®	1 à 2 sachets ou 3 à 5 gélules/j 1 à 3 sachets/j
gomme guar	mucipulgite ® mulkine ®	2 à 3 c à soupe/j 2 à 3 c à soupe/j
psyllium	parapsyllium ® psyllia ® transilane ®	1 c à soupe ou 1 sachet/j 1 à 3 sachets/j 2 à 4 c à café ou 1 à 2 sachets/j
fucus	dragée fuca ®	1 à 4 comprimés/j
gomme karaya	polykaraya ®	1 sachet 3X/j

liste non exhaustive (28)

◆ **les laxatifs osmotiques** (64-67, 69-71)

Mécanisme d'action : ils ne sont pas absorbés au niveau du tube digestif. Ils augmentent ainsi la pression au niveau de la lumière intestinale ce qui permet d'attirer l'eau. De plus, il y a diminution du pH intestinal ce qui active le péristaltisme intestinal. Ainsi il y a modification de la consistance des selles, ce qui facilite leur évacuation.

Action rapide : en 24h à 48h

Risque : - risque de ballonnements, crampes abdominales en début de traitement

molécules	spécialités	posologie
lactulose	duphalac ®	1 à 3 sachets/j
sorbitol- galactose	importal ®	1 à 3 sachets/j
macrogol	forlax ®	1 à 2 sachets/j
	movicol ®	1 à 2 sachets/j
	transipeg ® 5,9	1 à 2 sachets/j
pentaerythritol	auxitran ®	1 à 3 sachets/j
sorbitol	sorbitol deladande ®	1 à 3 sachets/j
	hepargitol ®	1 à 2 sachets/j
mannitol	manicol ®	2 sachets 2X/j
hydroxyde de Mg	chlorumagène ®	1 c à café 1X/j
	lubentyl magnésie ®	2 c à café /j

liste non exhaustive (28)

◆ **les laxatifs lubrifiants** (64-67, 69-70)

Mécanisme d'action : ils permettent de lubrifier les selles et donc de les rendre plus glissantes et de les ramollir. En fait ils ont un effet surfactant qui facilite la défécation.

Action rapide : 8h à 72h

Risque : - carence en vitamines liposolubles (qui ne sont plus absorbées) si traitement prolongé ou si perte associée à une alimentation pauvre en ces vitamines
- risque de pneumopathie interstitielle (en cas de régurgitation et d'inhalation)
- suintement anal

molécules	spécialités	posologies
huile de paraffine	lubentyl ®	2 c à café/j
	lansoyl ®	1 à 3 c à soupe/j
	transitol ®	1 c à soupe 1X/j

liste non exhaustive (28)

◆ **les laxatifs stimulants** (64-71)

Mécanisme d'action : ils stimulent directement la muqueuse intestinale ce qui permet d'augmenter la motricité intestinale et il stimulent la sécrétion de l'eau et des électrolytes.

Action rapide : 6h à 12h

Risque : - d'une trop grande efficacité (et donc d'apparition de diarrhée)
- irritation intestinale

molécules	spécialités	posologies
docusate sodique	jamlène ®	2 à 6 comprimés/j
aloès	depuratum ® ideolaxyl ® laxilo ® tonilax ® vulcase ®	2 à 3 gélules 2X/j 1 à 2 comprimés/j 1 gélule 1 à 2 X/j 1 à 2 comprimés/j 1 à 5 comprimés/j
séné	modane ® tamarine ® ideolaxyl ® laxilo ® olivalax ® senekot ®	1 à 2 comprimés/j 1 à 2 gélules ou 1 à 2 c à café/j 1 à 2 comprimés/j 1 à 2 gélules/j 1 à 2 capsules/j 2 comprimés ou ½ à 1 c mesure/j
bisacodyl	contalax ® dulcolax ®	1 à 2 comprimés le soir 1 à 2 comprimés/j
boldo	grains de vals ®	1 à 2 comprimés/j
casacara	dragées fuca ® grains de vals ® dragées végétales rex ® imegul peristaltine ® spevin ®	1 à 4 comprimés/j 1 à 2 comprimés/j 1 à 3 comprimés/j 1 à 2 gélules/j 1 à 2 comprimés/j 1 gélule/j
bourdaine	dragées fuca ® dragées végétales rex ® boldoflorine ® depuratum ® tonilax ®	1 à 4 comprimés/j 1 à 3 comprimés/j 1 à 3 comprimés/j 2 à 3 gélules 2X/j 1 à 2 comprimés/j
rhubarbe	rhubarbe lafran ®	1 à 4 comprimés/j
picosulfate	fructines ®	1 à 2 comprimés/j

liste non exhaustive (28)

◆ les laxatifs par voie rectale (65, 70-71)

Mécanisme d'action : évacuation rapide du rectum grâce à l'utilisation de suppositoires ou de solutions de lavement par déclenchement du réflexe de défécation

Action très rapide : 5 à 20 minutes

Risque : - quand utiliser à long terme, perte du réflexe de défécation

molécule	spécialité	posologie
sorbitol + citrate de Na	microlax ®	1 tube/j
bicarbonate de Na + bitartrate de K	eductyl ®	1 suppositoire/j
bile + glycerol + gélatine	rectopanbiline ®	1 à 2 tubes/j ou 1 suppositoire/j
glycérol	glycérine suppositoire ®	1 à 2 suppositoire/j
phosphate disodique	normacol lavement ®	1 lavement

(28)

c) La prise en charge

La prise en charge d'un patient sous chimiothérapie souffrant de constipation dépend du grade de la constipation.

La première étape constitue à un interrogatoire du patient : fréquence des selles, consistance des selles, durée de l'épisode de constipation, symptômes associés (douleur...), présence de sang dans les selles, perte de poids, difficulté à évacuer les selles... Ce qui permet de déterminer la sévérité de la constipation.

On complète l'interrogatoire par les habitudes alimentaires du patient et sa consommation habituelle en boissons, et par son activité physique habituelle.

Pour chercher la cause de la diarrhée, il est important de compléter l'interrogatoire par : les traitements pris, la présence de fièvre, les antécédents du patient...

Il est important d'éliminer l'obstruction intestinale comme étiologie avant la mise en place de tout traitement. (64-69)

En cas de constipation de grade 1 à 2 : (64-69)

- mise en place des mesures hygiéno- diététiques : conseils alimentaires (fibres, légumes, fruits...) et bonne hydratation ; mise en place d'un programme d'activités physiques si possible
- si pas d'amélioration en 1 semaine : mise en place de laxatifs : débuter avec un laxatif de lest en poursuivant les mesures hygiéno- diététiques
- si pas d'amélioration en 2 à 3 jours : ajouter un laxatif stimulant
- si pas d'amélioration les 24h suivants: ajouter un laxatif osmotique
- si aucune amélioration : utiliser un laxatif par voie rectale ou un lavement, voir un laxatif lubrifiant
- si aggravation : hospitalisation pour effectuer un lavement

Arrêter l'utilisation des laxatifs quand retour à une fréquence et une consistance habituelle des selles.

Les doses de laxatifs peuvent aussi être augmentées à chaque étape pour améliorer leur efficacité.

En cas de grade 3 : (65-69)

- mesures hygiéno- diététiques et mise en place de laxatifs : laxatif de lest + laxatif stimulant
- si pas d'amélioration en 24h à 48 h : ajouter un laxatif osmotique voir un laxatif par voie rectale (ou un laxatif lubrifiant)
- si aucune amélioration (voir une aggravation) : hospitalisation et lavement voir chirurgie

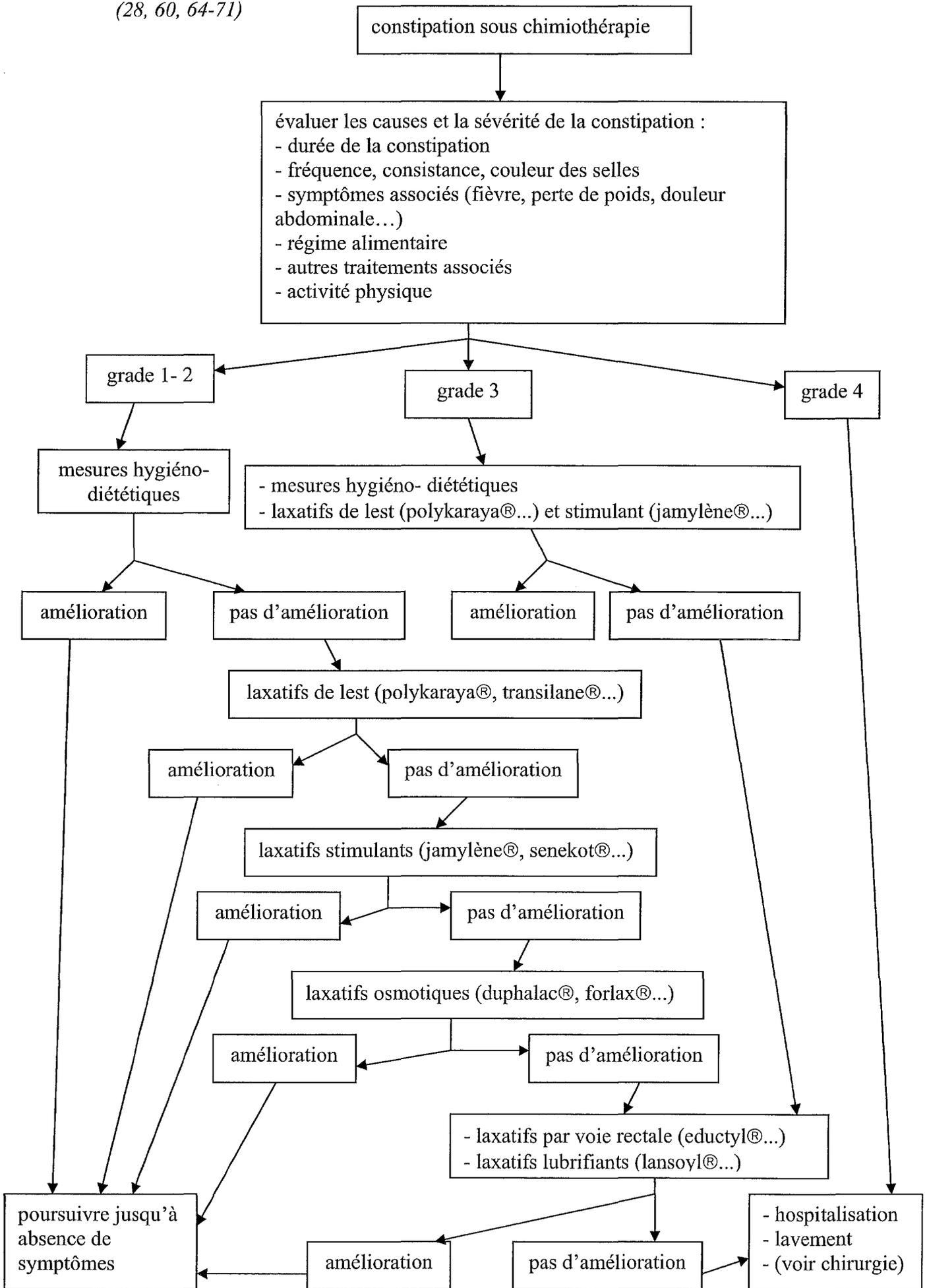
En cas de grade 4 : (65-69)

- hospitalisation pour bilan diagnostic et lavement voir chirurgie

Un traitement préventif peut être prescrit en fonction du type de chimiothérapie ou en fonction des traitements associés : (65-66, 68-71)

- en cas d'association avec de la morphine ou ses dérivés : prescription obligatoire de 2 laxatifs en systématique : un laxatif stimulant et un laxatif de lest
Ajout d'un laxatif osmotique en cas d'échec de la bithérapie
- vincristine, vinblastine : prescription systématique d'un laxatif stimulant, voir un laxatif osmotique si nécessaire

d) un arbre décisionnel
(28, 60, 64-71)



2- 2- 5 Mucite

El liés aux traitements anticancéreux :

La mucite (stomatite)

1) Qu'est ce que la mucite ?

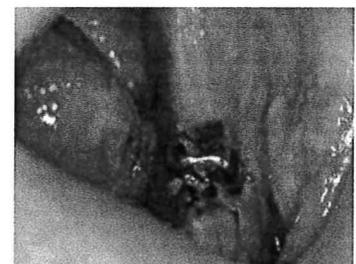
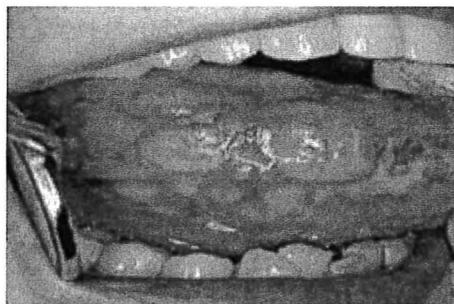
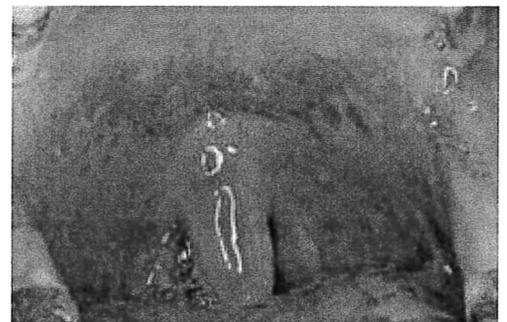
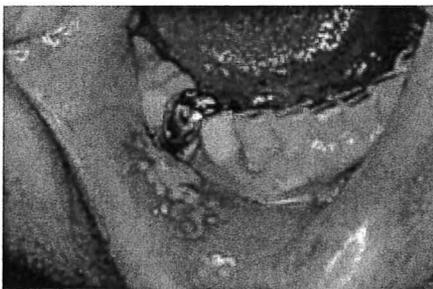
La mucite est une inflammation de la muqueuse buccale, oesophagienne et/ou gastro-intestinale.

La stomatite se limite à l'inflammation de la muqueuse de la cavité buccale. (72-73)

Cette mucite peut être un effet indésirable de médicaments, en particulier des médicaments anticancéreux. La radiothérapie est aussi une cause fréquente de mucite.

Cette inflammation de la muqueuse digestive est associée à une sécheresse buccale, des maux de gorge. Elle peut évoluer vers une ulcération de la muqueuse associée ou non à des saignements pouvant devenir hémorragiques.

Les lésions de la mucite orale induite par la chimiothérapie se situe en générale au niveau de la muqueuse mobile de la bouche et beaucoup plus rarement au niveau du palais, du dos de la langue et des gencives. (74-75)



Différentes manifestations de la mucite au niveau de la cavité buccale.

La mucite induit de multiples **complications** : (19, 72-79)

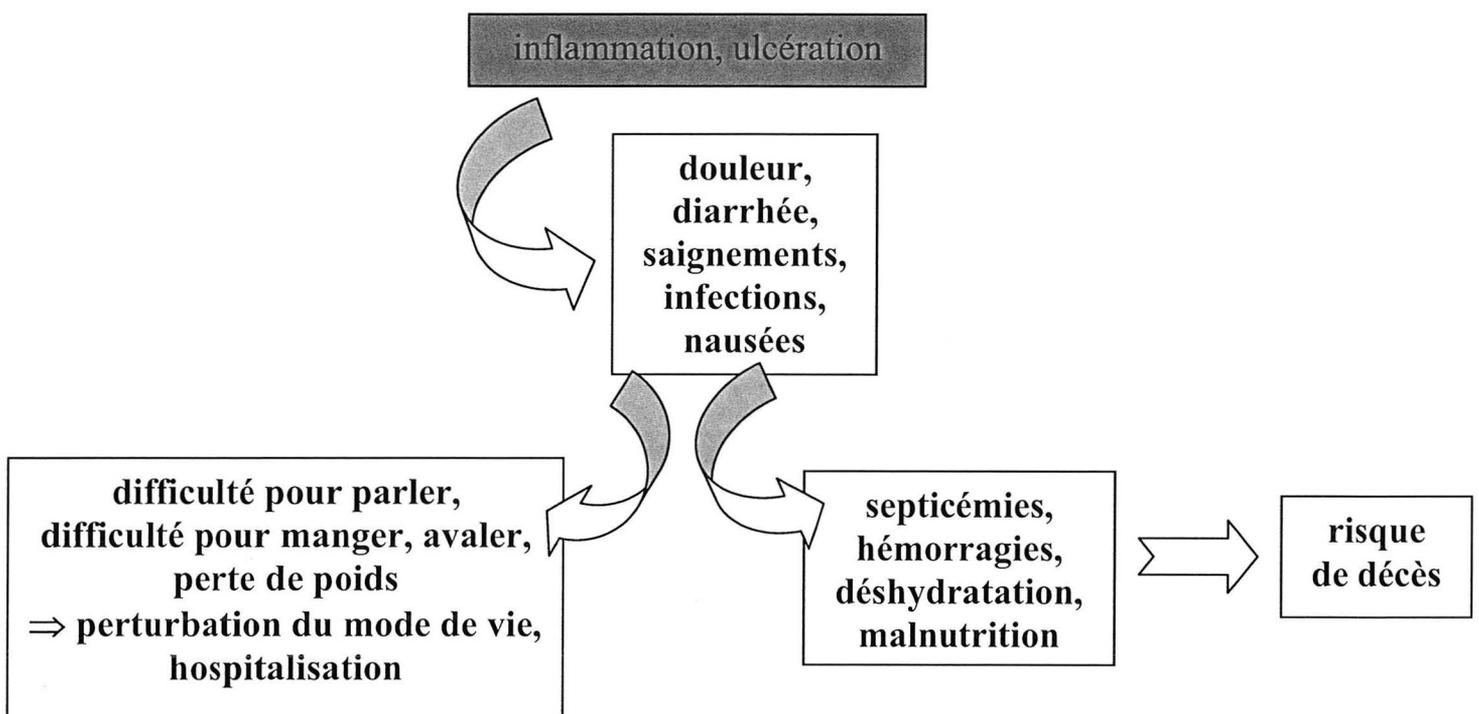
- la **douleur** : suite à l'ulcération le patient peut ressentir une douleur qui peut être très sévère
- la **dysphagie** : liée à la modification de la structure de la muqueuse
- l'apparition de **diarrhées** : dues à l'atteinte de la muqueuse gastro- intestinale
- des **nausées**
- des **saignements** : liés à l'ulcération et donc à la fragilité de la muqueuse digestive
- une(des) **surinfection(s)** : l'inflammation de la muqueuse digestive facilite sa colonisation par des germes et donc l'évolution vers une infection, d'autant plus que le patient traité par chimiothérapie peut être également neutropénique suite à la chimiothérapie.

Les **conséquences pour le patient** : (72, 74-76, 78-79)

- difficulté à avaler et à manger à cause de la douleur et de la gêne et des nausées possibles pouvant induire une perte d'appétit voir une perte de poids qui est accélérée par une diarrhée éventuelle et la malabsorption des nutriments par une muqueuse digestive abimée
- difficulté à parler et à communiquer avec son entourage
- diminution de la qualité de vie
- risque d'hospitalisation pour un bilan diagnostic et une prise en charge
- diminution de l'efficacité de la chimiothérapie qu'il suit à cause de l'obligation dans certains cas de réduire les doses voir d'interrompre le traitement

On peut ainsi aboutir à des conséquences cliniques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient : (19, 72, 74-79)

- une surinfection peut facilement évoluer en septicémie (étant donné la facilité pour les germes à pénétrer au niveau du sang vu que la muqueuse ne joue plus son rôle de barrière), surtout sur un terrain immunodéprimé par la chimiothérapie ou si une radiothérapie, qui aggrave la mucite est associée
- les saignements peuvent induire une hémorragie buccale ou digestive
- des troubles électrolytiques voir une déshydratation sévère vu la difficulté de s'alimenter, de boire et la présence possible de diarrhée, peuvent apparaître
- malnutrition et perte de poids peuvent aggraver le pronostic du patient atteint d'un cancer



2) La physiopathologie de la mucite

La mucite ne correspond pas seulement à une atteinte de l'épithélium de la muqueuse digestive suite à l'agression directe des médicaments de chimiothérapie sur des cellules à renouvellement rapide. Le mécanisme est beaucoup plus complexe.

Le développement d'une mucite peut se découper en différentes phases : l'initiation, la formation du message, l'amplification du signal, l'ulcération, la cicatrisation. (72, 74-75, 77)

* l'initiation

Il y a formation de radicaux libres de l'oxygène suite à l'exposition à la chimiothérapie. Ils induisent alors des atteintes de l'ADN qui aboutissent à des atteintes cellulaires, tissulaires et vasculaires.

* la formation du message et l'amplification

Ces atteintes induisent une activation des facteurs de transcription de gène comme le NFκB, famille AP1. Ce signal est amplifié par des gènes régulateurs.

Tout ceci est suivi par une cascade de réactions aboutissant à la production de cytokines pro- inflammatoires (comme IL1, IL6, TNFα) qui amplifient le phénomène inflammatoire, induisent des apoptoses cellulaires et augmentent les atteintes tissulaires (épithélium et fibroblastes).

Il y a alors un retrocontrôle positif par ces cytokines sur les facteurs de transcription qui induit une amplification du signal aboutissant à un phénomène inflammatoire et à l'apparition des douleurs.

* l'ulcération

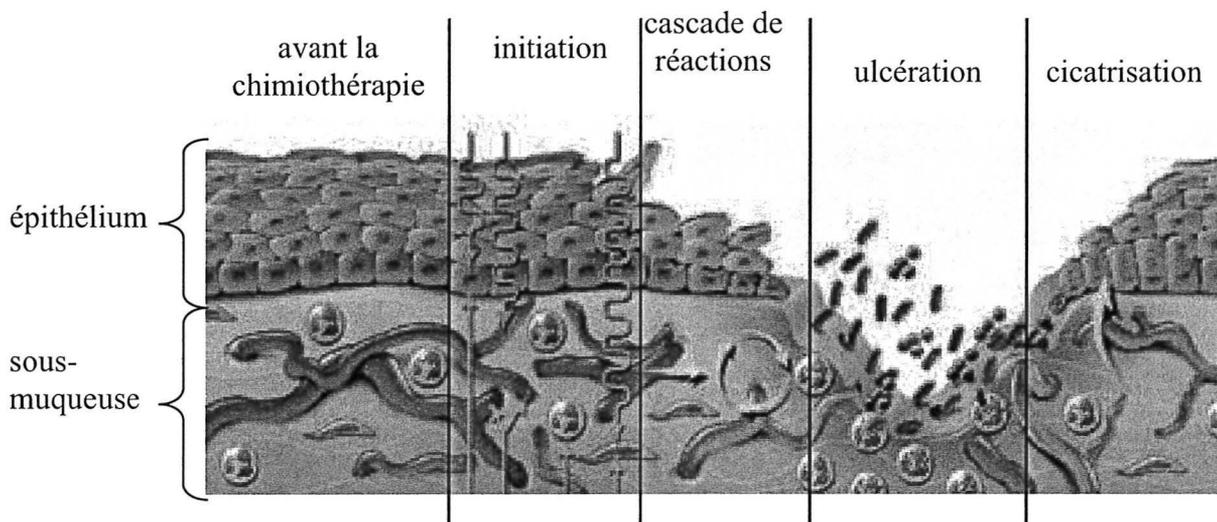
L'épithélium peut alors pénétrer dans la sous- muqueuse ce qui aboutit à une ulcération. Il y a alors un risque de colonisation des blessures par des bactéries aboutissant à une infection pouvant évoluer en septicémie (en particulier chez un patient neutropénique).

* la cicatrisation

La matrice extracellulaire de la sous- muqueuse va stimuler la migration, la différenciation et la prolifération des cellules épithéliales qui vont restructurer la muqueuse digestive.

Au niveau intestinal l'augmentation du phénomène apoptotique induit une réduction des villosités intestinales et de la multiplication des cellules. Puis apparaissent les douleurs abdominales, la diarrhée et les troubles d'absorption. (73)

Cette cascade de réactions est à la base de nouvelles cibles pour développer des traitements spécifiques de la mucite.



Les étapes aboutissant à une mucite. (77)

3) Grades (OMS) (19)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	douleur, érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, douleur, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

En général, une mucite induite par chimiothérapie apparaît dans la semaine qui suit le début du traitement et cicatrise en moyenne en 3 semaines. (19, 74)

4) La prise en charge

a) Les facteurs de risques liés au patient

Une mucite peut se déclarer chez toute personne qui suit une chimiothérapie. Cependant il semble que la mucite chimio- induite est plus présente chez des patients présentant des facteurs de risque. De plus, le type de médicaments de chimiothérapie est aussi un facteur déterminant de l'apparition de ce type d'effet indésirable.

Facteurs liés au patient (72)

âge	poids corporel	fonction rénale	traitement anticancéreux au préalable	hygiène buccale
- jeunes enfants : car il ont un renouvellement cellulaire plus rapide - personnes âgées : car ils cicatrisent + lentement	- sujets dénutris : car ils ont un taux de cicatrisation plus faible	- insuffisance rénale : elle semble augmenter la fréquence des mucites	une mucite au cours d'un précédent traitement ; le patient a donc un terrain propice aux mucites	une mauvaise hygiène buccale favorise l'apparition de mucite (d'autant plus que le patient est fumeur)

Facteurs liés aux médicaments anticancéreux (19, 72, 74)

Les médicaments anticancéreux par voie orale à risque : la capécitabine, le méthotrexate, le mephalan, le tegafur- uracile, le sunitinib.

Le risque de mucite est aussi dépendant de la dose- intensité du traitement.

b) La prévention

On peut limiter l'apparition de mucite et son aggravation grâce à des mesures préventives.

♣ Avant l'instauration de la chimiothérapie :

- visite systématique chez le dentiste habituel du patient : soin des caries, détartrage, extraction des dents trop abimées pour être soignées (15j à 3 semaines avant la première cure) (19, 75-76)
- éducation du patient : (72-74, 77)
 - ◆ sur l'importance de l'hygiène dentaire
 - ◆ sur la surveillance journalière de sa cavité buccale au cours du traitement pour détecter toute modification afin d'avertir son médecin pour une prise en charge rapide
- conseiller le patient pour son hygiène buccale : (19, 72-76, 78)
 - ◆ lavage des dents avec une brosse à dent souple (de type chirurgical) après chaque repas pendant environ 1min30
 - ◆ utilisation d'un fil dentaire pour retirer le tartre inter- dentaire une fois par jour
 - ◆ se rincer la bouche régulièrement avec du sérum physiologique ou une solution de bicarbonate de sodium (pour limiter les dépôts)
- autres conseils aux patients : (19, 72, 74-75)
 - ◆ maintenir une bonne salivation : mâcher des chewing- gums, manger des bonbons, sucer de la glace ou des glaçons assez régulièrement dans la journée, voir utiliser de la salive artificielle (artisial®) ou un sialagogue (sulfarlem®...)
 - ◆ avoir une bonne hydratation de la cavité buccale : boire des liquides régulièrement (au moins 1,5L d'eau par jour)
 - ◆ utiliser un agent graissant pour le lèvres (pour assurer une bonne hydratation et éviter la sécheresse des lèvres (l'un des premiers signes de la mucite)) : stick à lèvres gras, voir vaseline à appliquer plusieurs fois par jour
 - ◆ éviter les substances qui agressent la muqueuse digestive :
 - ♣ ne pas consommer de plats épicés, des boissons et aliments acides (tomate, raisin...)
 - ♣ éviter les aliments durs (noisettes, chips, cacahuètes...)
 - ♣ ne pas boire d'alcool
 - ♣ ne pas fumer (proposer une aide à l'arrêt du tabac)
 - ♣ éviter d'ingurgiter de la nourriture trop chaude
- repérer les patients à risque pour effectuer une surveillance plus étroite de l'état clinique (molécules très mucotoxiques ou un patient présentant des facteurs de risque) (72)

♣ Au cours du traitement

- le médecin devra évaluer l'état de la muqueuse digestive du patient : (72)
 - ◆ par des questions simples : par exemple : avez-vous remarqué des changements dans votre bouche ou avez vous des sensations différentes au niveau buccal
 - ◆ par un examen systématique de la cavité buccale du patient
- conseiller au patient de bien inspecter tous les jours sa cavité buccale (72)
- réévaluer la compréhension du patient sur les signes d'alerte de la mucite et lui redire si nécessaire les conseils sur son hygiène buccale et autres (72)

♣ A l'arrêt du traitement (72)

- espacer progressivement la surveillance de la cavité buccale
- surveiller l'évolution de la cicatrisation de la muqueuse s'il y a eu mucite
- préciser au patient qu'il est important de poursuivre les soins d'hygiène bucco- dentaires malgré l'arrêt de la chimiothérapie

c) Les traitements symptomatiques

* prise en charge des complications liées à la mucite

♠ la douleur (19, 72-77, 79-80)

Le patient qui développe une mucite présente rapidement des douleurs qui peuvent être très sévères quand la mucite atteint un grade 3 ou 4.

La douleur est prise en charge :

- **anti- inflammatoire et antalgique de palier 1 ou 2** (paracétamol, tramadol, codéine...) pour débiter
- si la douleur devient très intense, la **morphine** est alors recommandée (utilisée par voie orale (skenan® et actiskenan®) si cela reste possible mais en général le recours à la voie parentérale est justifiée car le patient souffrant de douleurs aura du mal à avaler des gélules) (les médicaments dérivés de la morphine n'ont pas ou peu été évalués dans ce contexte)
- l'évaluation de la douleur par le médecin doit se faire régulièrement, pour que le patient soit rapidement soulagé
- l'utilisation d'anesthésiques locaux (lidocaïne...) semblent soulager le patient mais pour une courte durée. On n'a pas évalué l'absorption au niveau buccal des anesthésiques et les effets indésirables qui peuvent en découler : l'absorption peut être augmentée vu que la muqueuse est abimée. De plus, il y a des risques de fausse route et d'irritation de la muqueuse à cause de ces anesthésiques.

♣ la perte de poids (72, 74-75, 77-78)

La mucite induit très souvent une difficulté à avaler, une dysphagie et de la douleur aboutissant à une malnutrition voir à une totale incapacité à se nourrir.

Il est donc important d'adapter l'alimentation à chaque patient :

- proposer des aliments attractifs pour le patient et sous des formes plus faciles à prendre (semi- liquide ou liquide)
- envisager l'utilisation de compléments alimentaires pour éviter que le patient ne perde du poids. L'amaigrissement est fréquemment présent chez les patients à cause de leur maladie et leurs traitements. Or l'état de nutrition joue un rôle important dans la cicatrisation.

- en cas d'incapacité quasi totale à s'alimenter, l'hospitalisation devient nécessaire et le recours à la **nutrition parentérale** est obligatoire ; elle pourra par la suite être poursuivie à domicile.

On utilisera une supplémentation adaptée aux besoins nutritionnels et électrolytiques de chaque patient.

- le retour à une alimentation normale sera envisagée quand la mucite sera en cours de rémission et elle sera facilitée si la douleur est correctement contrôlée.

♣ les infections (19, 74)

Les surinfections doivent être rapidement prises en charge pour éviter l'évolution vers une septicémie et donc la mise en jeu du pronostic vital du patient.

- surveiller régulièrement la cavité buccale et l'évolution de la mucite

- surveiller l'apparition de fièvre chez le patient (la fièvre pouvant être le signe d'une infection faisant suite à une neutropénie qui favoriserait l'évolution vers une septicémie)

- utiliser un bain bouche à base de chlorhexidine sans alcool (parox®) en prévention du risque infectieux pour les patients traités par un anticancéreux connu pour être mucotoxique et qui ont en plus des antécédents (mucite lors de cures précédentes de chimiothérapies, patients avec une susceptibilité à faire des aphtes...) (31)

- en cas de suspicion d'infection virale, fongique ou bactérienne mettre en place rapidement un traitement anti- infectieux

* traitements à utiliser :

- ◆ antifongique en cas d'infection liée à un champignon : un antifongique par voie systémique est recommandé (tel que le fluconazole...). La voie parentérale sera choisie en cas d'impossibilité d'avalier.

- ◆ l'aciclovir, le valaciclovir pourront être utilisés en cas de surinfections avec le virus de l'herpès

- ◆ antibiotiques pour les infections bactériennes : utiliser une antibiothérapie par voie systémique

(par voie orale tant que cela est possible voir par voie parentérale) (à adapter en fonction du germe responsable)

- +++ : **aucun anti- infectieux n'est recommandé en prophylaxie d'une mucite** (72-73, 76, 80)

♣ la diarrhée (73, 76-77)

- l'utilisation de lopéramide est recommandée (2 gélules toute de suite puis 1 gélule après chaque selle liquide avec un maximum de 8 gélules par jour)
- le racécadotril (tiorfan®) peut être associé au lopéramide (1 gélule tout de suite puis 1 gélule juste avant les 3 repas journaliers) (31)
- surveillance des électrolytes (K⁺, Na⁺...) et de l'état d'hydratation du patient : maintien de l'état d'hydratation par un apport en liquide suffisant voir par un apport par perfusion quand la mucite condamne la voie orale.

* les traitements spécifiques

Il n'y a pas de consensus sur des molécules pour la prise en charge d'une mucite. En effet aucun médicament n'a montré dans plusieurs études sa réelle efficacité. On va donc faire un inventaire des traitements qui semblent apporter un intérêt mais qui nécessitent plus d'études pour confirmer leur réelle efficacité et pour pouvoir établir une prise en charge consensuelle. (72-75, 77-80)

♣ les molécules classiques

- **oméprazole** (mopral®) et **ranitidine** (azantac®, raniplex®) : ils peuvent être indiqués en cas de douleur épigastrique qui suit la chimiothérapie (ce qui permet de diminuer le risque d'ulcération) (73, 76-77)
(oméprazole : 20g/j en 1 prise, ranitidine : 300mg/j en 1 prise)
- **la cryothérapie** : l'utilisation de glaçons au moment de la prise de la chimiothérapie semble réduire le risque et la sévérité de la mucite. Cependant cela n'est valable que pour les molécules à courte demie- vie (par exemple, pour les bolus de 5- FU par voie parentérale) (72-74, 76-78)
- **la sulfasalazine** (salazopyrine®) : semble réduire l'incidence et la sévérité des mucites touchant le tractus gastro- intestinal et associées à des douleurs et des diarrhées (sulfasalazine : 500mg par voie orale 2X/j) (73, 77)
- **allopurinol** : en bain de bouche semble réduire la mucite (79)

♣ les nouvelles cibles

L'amifostine (=ethyol®) : peu d'efficacité pour beaucoup d'effets indésirables : non utilisé dans cette indication en pratique. (31, 73-77, 80)

♣ ce qui n'est pas indiqué

- pas d'utilisation de bain de bouche à la chlorhexidine en prévention ou en traitement de la mucite : pas de démonstration d'efficacité : pas de diminution de la douleur et pas de diminution de la durée de rémission de la mucite (72-74, 76-77, 80)
- pas d'anti- infectieux en prophylaxie : pas de diminution des mucites (72-73, 76, 80)
- pas d'utilisation de pentoxifylline (torental®) : la pentoxifylline a été testée en prévention de la mucite mais aucune efficacité démontrée donc non recommandée (73-74, 77)
- pas de glutamine en systémique en prévention des mucites gastro- intestinales : utilisée au départ dans la nutrition pour limiter l'apparition des mucites mais pas de diminution des mucites prouvée donc non conseillée (76, 80)
- pas de sucralfate (keal®, ulcar®) par voie orale : utilisé au départ comme protecteur de la muqueuse ulcérée, ils n'ont montré aucune efficacité par rapport à un placebo. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser du sucralfate dans le contexte d'une mucite (73, 76, 80)
- pas de pilocarpine : aucune efficacité (74)

Le benzydamine en application locale (qui a une action anti- inflammatoire, analgésique, ansthésique et anti- infectieuse, il inhibe aussi la production des cytokines pro- inflammatoire(TNF α)), semble réduire la sévérité de la douleur, et la fréquence et la sévérité de l'ulcération liée à une mucite mais il n'existe pas de spécialité en France.(72-74, 76-77, 80)

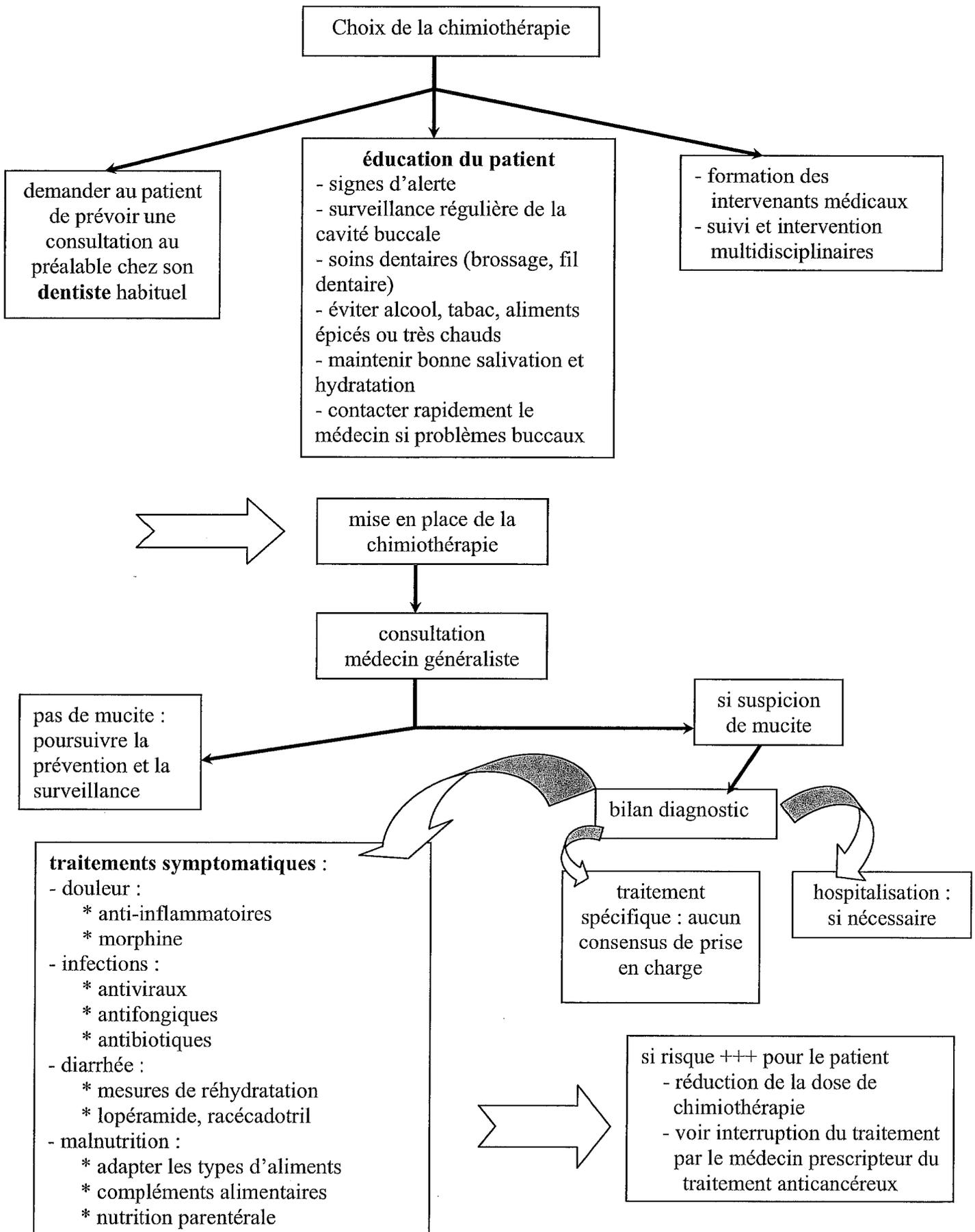
Toutes ces molécules nécessitent plus d'études. Aucun consensus ne valide une des molécules dans la prévention ou le traitement des mucites. (72-75, 77-80)

De nouveaux traitements pourraient être développés : comme des anti- oxydants ou des médicaments qui ciblent de nouveaux sites d'action découlant de la physiopathologie de la mucite (cytokines pro- inflammatoires, facteurs de transcription...). (74-75)

* les traitements étiologiques

En fonction de la sévérité des symptômes ressentis par le patient, en fonction de la gêne induite par les complications de la mucite, une réduction de dose voir une interruption de traitement peuvent être envisagées, avec le risque de réduire l'efficacité du traitement. Elles ne seront effectuées que sur décision du traitement prescripteur du traitement anticancéreux.

d) Prise en charge d'un patient ayant une mucite (19, 72-81)



2- 2- 6 Alopécie

El liés aux traitements anticancéreux : L'alopecie

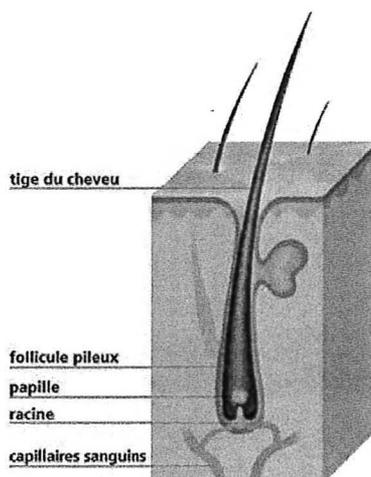
1) L'origine de l'alopecie

L'alopecie correspond à une chute partielle à totale des cheveux. Une perte des poils peut aussi être associée touchant la barbe, les cils, les sourcils. (19, 82-83)

Le cycle capillaire se déroule en 3 phases : (84)

- une phase de croissance (phase anagène) qui dure 2 à 6 ans
- une phase d'involution (phase catagène) qui est une phase d'arrêt de croissance qui dure 2 à 3 semaines
- une phase d'élimination du cheveu (phase télogène) qui dure 2 à 3 mois

Les follicules pileux à la base des cheveux ont une phase de croissance rapide. Ils sont donc une cible des chimiothérapies toxiques pour les cellules à renouvellement rapide.



La chute de cheveux débute en moyenne entre 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie anticancéreuse. Cependant la perte maximale de cheveux arrive en moyenne au bout de 2 mois sauf pour certaines molécules où la chute est rapide (les anthracyclines : perte totale entre la 2^e et 3^e semaine de traitement ; les taxanes).

La chute sera brutale ou progressive au fur et à mesure des cures. (19, 82)

L'alopecie est variable en fonction du type de médicament de chimiothérapie mais également en fonction de la dose et de l'intensité des cures. En général, les formes orales sont moins alopeciantes. (19, 82-83)

L'alopecie chimio-induite est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Cependant la repousse des cheveux peut demander quelques semaines à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. (19, 82-83)

Les grades (OMS) : (19)

1	2	3	4
perte de cheveux	alopécie modérée en plaques	alopécie complète mais réversible	alopécie irréversible

2) La prise en charge

La prise en charge est avant tout une prise en charge psychologique.

La chute de cheveux est très déstabilisante pour le patient. Le patient peut ressentir une perte d'identité.

* L'avertissement du patient : (82-83)

Il faut avertir le patient sur le risque de chute de cheveux et le rassurer en lui indiquant que l'alopécie sera réversible à l'arrêt du traitement.

Une prise en charge psychologique pourra être proposée au patient.

* Les soins capillaires : (19, 82-83)

- conseiller une coupe de cheveux courte pour réduire l'effet de la perte de cheveux quand elle survient (mais cela restera au choix du patient) : cela permet d'être une première étape avant la perte. La perte de cheveux courts est parfois moins traumatisante que celle de cheveux longs.
- éviter les colorations et les permanentes pendant le traitement et lors de la repousse de cheveux
- utiliser des shampoings doux, qui n'agressent pas la chevelure
- utiliser des soins capillaires pour améliorer la texture des cheveux
- utiliser un brossage souple pour peigner les cheveux
- éviter de se laver les cheveux avec de l'eau trop chaude
- sécher les cheveux avec une faible chaleur

* Les accessoires : (19, 82-83)

Plusieurs accessoires permettent de masquer la perte des cheveux : bonnet, casquette, béret, chapeau, foulard, perruque.

◆ Les perruques capillaires : (19, 82-83)

Il faut renseigner le patient sur la possibilité d'avoir recours à une perruque pour masquer l'alopécie.

L'achat de la perruque peut être pris en charge en partie par la sécurité sociale (forfait de 125 euro). Il est donc nécessaire que le médecin propose une prescription pour que le patient ait accès à cette prise en charge. De plus, certaines mutuelles peuvent compléter la prise en charge, il est donc important de consulter son organisme complémentaire avant tout achat.

Il est important aussi de fournir au patient une liste des magasins agréés où la prise en charge par la sécurité sociale est possible.

Les patients peuvent acheter leur perruque chez un coiffeur ou dans des magasins spécialisés. Ces commerces peuvent agréer à une charte établie par l'institut national du cancer. Elle fixe des obligations de qualité sur les droits des clients et les devoirs des vendeurs à suivre pour les perruquiers adhérant à cette charte (conditions d'accueil, présentation de gamme et essayage, conditions d'achat, services après vente).

Il existe différents types de perruques : en cheveux synthétiques ou naturels.

Le choix de la perruque doit si possible se faire avant la perte des cheveux pour pouvoir choisir une perruque proche de sa chevelure naturelle et avoir la perruque au moment où l'on en a besoin.

Il existe un système de réglage de taille ce qui permet d'adapter la perruque au degré de la perte des cheveux.

Le prix des perruques est très variable en fonction du type de perruque. Les fibres naturelles seront moins chères mais tout dépendra du type de montage de la perruque. Les perruques en cheveux naturels seront en général beaucoup plus chères. Le choix sera réservé au patient et il pourra être orienté en contactant des professionnels perruquiers.

Le patient sera aidé pour la mise en place de la perruque le jour de l'achat de la perruque. Les vidéos et les brochures peuvent aussi être une aide aux patients.

Le port d'une perruque ne gêne pas la repousse des cheveux.



L'entretien de la perruque :

Il a pour but de garder le plus longtemps possible l'aspect de la perruque de départ.

La perruque pourra être lavée une à deux fois par mois avec un shampoing adapté. Après rinçage, un soin capillaire peut être appliqué. Le séchage se fera de manière naturelle en déposant la perruque sur un support adéquate.

La perruque sera alors réutilisable. Le coiffage des cheveux se fera à la main et non avec une brosse qui peut abimer les fibres.

◆ Les foulards : (19, 82-83)

Les foulards se déclinent en multiple couleurs et formes.

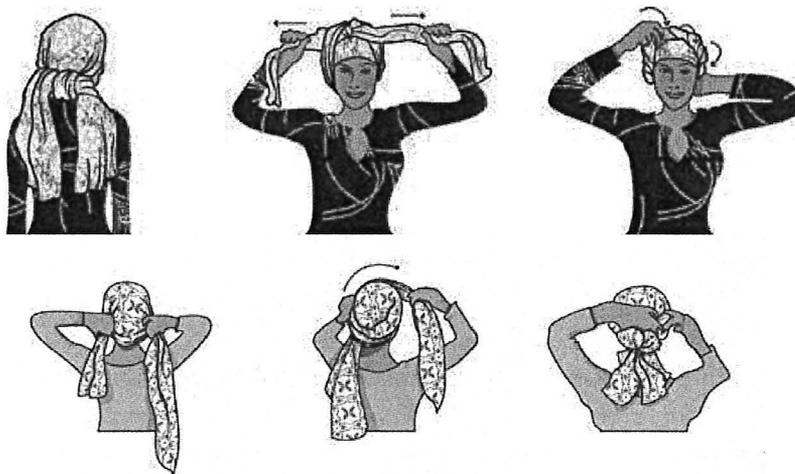
Le patient sera conseillé sur la pose du foulard. Des fascicules, des vidéos et des conseillers capillaires peuvent aider dans cette démarche. Il existe également des foulards où les nœuds sont préformés et où il suffit d'enfiler le foulard.

Il faut préférer des foulards de longueur importante pour faciliter la mise en place du nœud et pour donner plus de volume.

Il faut préférer une matière qui ne glisse pas comme le coton ou le lin.

Un chapeau pourra en plus être apposé sur le foulard.

La nuit, une mise en forme en turban peut être proposée pour les personnes ne souhaitant pas dormir la tête nue.



◆ Le maquillage : (19, 82-83)

La chute des cils et des sourcils, ainsi que la fatigue liée au traitement peuvent être masquées par l'utilisation d'un maquillage adéquate.

Tout d'abord les sourcils peuvent être redessinés à l'aide d'un crayon. Pour cela le conseil d'une professionnelle peut être important pour expliquer la technique lors du premier essai. L'utilisation de fond de teint, de blush permet de redonner un effet bonne mine en masquant les signes de fatigue, et en redonnant des couleurs au visage.



Il est ainsi important qu'avec les professionnels de santé, des intervenants extérieurs puissent intervenir pour aider à maintenir le moral du patient (psychologue, esthéticienne, perruquier...).

Les contacts utiles : (83)

- www.e-cancer.fr : pour avoir la liste des vendeurs de perruques les plus proches du lieu d'habitation du patient, avoir accès à des brochures de renseignements sur l'alopécie, avoir accès à des vidéos pour aider à la pose de foulard, à la pose de perruque et des conseils sur le maquillage
- des associations peuvent organiser des ateliers de soins esthétiques dans les hôpitaux (ex : CEW: www.cew.asso.fr, La vie de plus belle, www.laviedepusbelle.org...)
- www.essentiels.net : site de soutien aux femmes atteintes de cancer
- www.ligue-cancer.net : l'association de la ligue contre le cancer peut apporter un soutien mais aussi une aide financière
- www.etincelle.asso.fr : association organisant des ateliers pour les femmes atteintes de cancer sur des conseils esthétiques (perruque, maquillage, foulard...)

2- 3 Discussion

La prise en charge des effets indésirables communs aux cytostatiques est un enjeu pour améliorer la qualité de vie des patients, pour assurer une observance optimale et donc pour assurer l'efficacité des traitements. Pour aider les professionnels de santé non spécialistes dans le domaine des anticancéreux, dans l'attitude à adopter face aux effets indésirables de ces médicaments, nous avons élaboré ces livrets.

La prise en charge a été le plus possible basée sur des consensus. Cependant il faut noter que les connaissances évoluent et qu'il faut adapter toutes les données aux recommandations pratiques qui pourraient paraître ultérieurement.

Il est important d'envisager comment cette information pourrait être diffusée à tous les professionnels de santé et utilisée dans la pratique courante. On peut envisager plusieurs solutions :

- * La mise en ligne de ces livrets

L'accès par internet à ces livrets permettrait de sensibiliser plus de professionnels. De plus, cela permettrait à tout instant d'avoir les renseignements voulus quand un cas se présente. L'accès devra être réservé aux professionnels de santé car le vocabulaire et le contenu ne sont pas adaptés au patient.

Les feuillets pourront être classés par thème et des liens pourront être rajoutés pour les professionnels qui souhaiteraient avoir plus d'informations.

Par exemple on pourrait créer des liens avec les articles utilisés comme sources bibliographiques, avec des sites d'informations sur les cancers et sur leurs traitements, avec les coordonnées d'associations ou de professionnels pouvant intervenir dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer (psychologue, nutritionniste, liste des professionnels du maquillage, des perruquiers...).

L'accès par internet aux informations a pour avantage qu'elles soient consultables à tout moment et rapidement, principalement au moment où le professionnel de santé suit un patient qui peut présenter un effet indésirable.

De plus, l'accès aux informations par le biais d'internet permet de sensibiliser de multiples professionnels à moindre coût.

Cependant la mise en place d'un site internet pose des problèmes :

- choix du site pour mettre en ligne les livrets ou création d'un site (en faisant appel à un professionnel) et le coût engendré
- limiter l'accès aux professionnels de santé
- résoudre tous les problèmes législatifs par rapport aux informations fournies
- remettre à jour en temps réel les informations transmises sur le site

* L'utilisation des livrets comme base de protocole

Il aurait été aussi intéressant de demander l'avis à d'autres professionnels que les médecins (infirmiers, pharmaciens) pour visualiser leur point de vue sur l'utilisation dans leur pratique de tous les jours au contact des malades.

Ainsi nous pourrions envisager d'utiliser ces livrets pour établir des protocoles afin de faciliter le diagnostic de l'apparition d'un effet indésirable. Chaque effet indésirable courant des anticancéreux pourra ainsi être repéré rapidement et pris en charge en suivant une démarche similaire (même si chaque patient a une prise en charge personnelle).

* L'utilisation sous forme d'un fascicule

Il pourrait être utile de rassembler toutes ces prise en charge sous forme d'un fascicule. Cela permettrait de diffuser ces informations à tous les professionnels de santé de ville.

Le format papier pourrait faciliter la lecture et la consultation des données avec le risque de perte du fascicule ou de difficultés à retrouver les informations au moment où le professionnel en a besoin.

Cependant les difficultés liées au format papier sont :

- de trouver un circuit de distribution du fascicule en ciblant les professionnels qui suivent un patient traité par un anticancéreux ou en assurant une distribution plus large à l'ensemble des professionnels de santé

- le coût élevé lié à l'impression des formats papier, surtout si l'on souhaite informé un grand nombre de professionnels de santé
- la remise à jour régulière des informations fournies dans les fiches

* L'utilisation d'un fascicule accessible sur un compact disque (CD)

L'utilisation du support CD permet d'accéder facilement à toutes les informations. L'avantage du CD est de condenser toutes les informations dans un petit format.

Les difficultés liées à ce format :

- le choix du circuit de distribution en ciblant les professionnels qui suivent un patient traité par un anticancéreux ou en assurant une distribution plus large à l'ensemble des professionnels de santé
- le coût de la production du CD et de la distribution à de nombreux professionnels, plus élevé que pour un format papier

Il serait ainsi intéressant de faire une enquête auprès des professionnels pour savoir sous quel format ils préféreraient avoir ces informations (prise en compte de l'accessibilité, du coût, de la sauvegarde de l'information....)

Donc ces livrets sont un outil pour informer les professionnels de santé quant à la prise en charge des effets indésirables les plus courants des chimiothérapies traditionnelles. Il est important par ce biais de mettre au courant les patients sur les moyens à disposition pour soulager ces effets indésirables qui peuvent nuire à la prise correcte de leur traitement.

Nous n'avons pas traité volontairement dans ce travail l'information aux patients ; ceux- ci seront informés par les professionnels de santé qui les orienteront en fonction de la description des symptômes.

Nous pourrions éventuellement envisager une fiche concise reprenant tous les effets indésirables communs à remettre aux patients où serait décrit chaque effet indésirable, les moyens préventifs éventuels à disposition des patients et le conseil de joindre son médecin traitant en cas de gêne lié à ces effets indésirables.

3- Aide à la prise en charge des effets indésirables de chaque médicament anticancéreux par voie orale

3- 1 Méthode

Nous nous sommes intéressés aux médicaments anticancéreux administrés par voie orale (cytostatiques et thérapies ciblées). Notre but est d'informer les professionnels de santé à gérer les effets indésirables générés par ces molécules qui sont disponibles en ville. Nous avons utilisé comme support des fiches décrivant les effets indésirables les plus fréquents de chaque traitement et leur prise en charge ainsi que les interactions médicamenteuse rencontrées avec ce type de traitement.

3- 1- 1 Recherche d'informations

Nous avons tout d'abord sélectionné les molécules que nous allions étudier.

Nous avons fait la liste de tous les médicaments anticancéreux administrés par voie orale et disponibles en ville puisque nous souhaitons informer les professionnels de ville qui interviennent dans la prise en charge d'un patient traité en ambulatoire.

Ensuite nous avons décidé de ne conserver que les molécules dont l'utilisation est fréquente (pour cela nous avons utilisé les quantités vendues fournies par les grossistes répartiteurs).

Ainsi nous avons sélectionné dix molécules : l'erlotinib, la capécitabine, la vinorelbine, le tegafur- uracile, l'imatinib, le sunitinib, le sorafenib, la fludarabine, le méthotrexate et le melphalan.

Ensuite la recherche bibliographique a débuté par une sélection des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ces molécules anticancéreuses.

On a ainsi utilisé :

- la base de données Thériaque (www.theriaque.org) pour faire une première sélection
- le livre : dossier du CNHIM 5^e édition : anticancéreux : utilisation pratique, pour compléter la première sélection
- une recherche dans la banque de données medline (www.pubmed.gov) avec le nom scientifique de chaque molécule afin de trouver des études cliniques sur ces molécules pour ne garder que les effets indésirables les plus fréquents (et en plus du nom de la molécule, on a ajouté les termes : toxicity, side effect ou adverse effect)

Une fois les effets indésirables de chaque molécule définis, nous avons fait une recherche bibliographique pour déterminer la prise en charge de ces effets indésirables.

Nous avons alors fait des recherches dans la base de données medline (www.pubmed.gov) :

On a sélectionné les textes en français ou en anglais.

La recherche s'est faite par molécule et par type d'effet indésirable.

Les termes choisis pour la recherche d'informations :

- nom de la molécule + chaque effet indésirable (en anglais)
- nom de la molécule + nursing
- les effets indésirables particuliers seuls (ex : syndrome mains- pieds (hand foot syndrome), folliculite inflammatoire...)
- chaque effet indésirable + management
- chaque effet indésirable + nursing
- chaque effet indésirable + guideline

Cela a permis ainsi de trouver un ensemble de données sur la prise en charge des effets indésirables de chaque médicament anticancéreux par voie orale.

3- 1- 2 Elaboration des fiches médicaments

* Choix du modèle "fiche" :

La première fiche qu'on a étudié est celle de l'erlotinib. Ce premier travail a été mis en place sous l'impulsion du médecin responsable du service d'oncologie thoracique. En effet, il souhaitait une information des médecins de ville qui suivent les patients traités par l'erlotinib, sur les effets indésirables de cette nouvelle molécule pour permettre une prise en charge optimale du patient et pour éviter, en cas d'effets indésirables importants, un arrêt éventuel du traitement par le médecin de ville sans qu'il n'y ait de contact avec le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

Il était nécessaire de sensibiliser le médecin qui suit le patient en ville sur le fait qu'aucune modification du traitement ne devrait être instaurée sans la décision du médecin oncologue.

C'est ainsi que nous avons commencé à réfléchir à la présentation de ces informations. Nous avons opté pour un format papier car cela nous semblait plus maniable et facile à lire pour les médecins de ville. De plus, pour transmettre l'information, le médecin prescripteur du traitement anticancéreux a suggéré de joindre la fiche au courrier destiné au médecin suivant le patient en ville suite à la mise en route du traitement par l'erlotinib.

En effet ces traitements n'étant pas très courants pour un médecin généraliste, il nous a paru plus judicieux qu'il reçoit ces informations au moment où il doit assurer le suivi d'un de ces patients.

Ainsi nous avons établi une première fiche sous forme de plusieurs pages écrites sous "word".

* La page de présentation:

- le titre : le nom scientifique de chaque molécule associé au nom de la spécialité (pour permettre une reconnaissance rapide du traitement abordé dans la fiche) et les effets indésirables (pour renseigner sur le contenu de la fiche)

- l'encadré en haut permet éventuellement au médecin prescripteur du traitement anticancéreux de mettre ses coordonnées pour que le médecin de ville puisse le joindre facilement
- l'encadré sous le titre rappelle le mécanisme d'action de l'anticancéreux (afin que le médecin puisse savoir si le traitement est un cytostatique ou une thérapie ciblée, les effets indésirables qui en découlent étant différents)
- de plus, nous avons ajouté dans l'encadré le plan de prise car des erreurs de prise peuvent aussi être à l'origine de l'apparition d'effets indésirables ; en effet la prise de ces traitements est parfois discontinuée ce qui peut être une source d'erreur
- pour les molécules qui ont un mode de conservation particulier, celui-ci est précisé dans une bulle située en haut à droite de la page de présentation de la fiche
- le centre de la page de présentation : c'est un résumé du contenu de la fiche sur les effets indésirables et les interactions médicamenteuses ; elle permet une lecture rapide et de visualiser rapidement si les informations recherchées sont dans la fiche

* Le contenu de la fiche :

- le descriptif des effets indésirables : sont énumérés les plus fréquents de chaque molécule et leur prise en charge, basés sur les résultats des recherches bibliographiques



- les interactions médicamenteuses : car elles semblent être un facteur important d'apparition d'effets indésirables ; or les traitements interagissants avec les médicaments anticancéreux ne sont pas toujours connus du médecin de ville susceptible de prescrire ces traitements chez un patient sous anticancéreux. C'est pourquoi, suite à la remarque d'un médecin oncologue, nous avons décidé d'ajouter cette partie.

En ce qui concerne la prise en charge des effets indésirables :

- pour les effets indésirables non classiques, l'effet indésirable est décrit pour faciliter la reconnaissance des symptômes évocateurs par les professionnels de santé
- le délai d'apparition est précisé pour faciliter la surveillance des patients
- la gradation des effets indésirables est citée car la prise en charge est différente en fonction de la sévérité exprimée en grade de l'effet indésirable
- les mesures préventives sont décrites pour que le professionnel de santé puisse réinsister sur les informations fournies au préalable par l'oncologue et donner des conseils aux patients
- la prise en charge :
 - ♣ nous avons précisé ce que le médecin de ville qui suit le patient peut faire sans contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

♣ nous avons rappelé de joindre le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour toutes les urgences et pour discuter d'une éventuelle modification de posologie ou un arrêt du traitement (pour favoriser une prise en charge optimale de chaque effet indésirable et pour limiter les arrêts de traitement qui ne seraient pas utiles)

♣ nous n'avons pas décrit volontairement la prise en charge qui fait suite au contact avec le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (généralement pour les toxicités de grades 3-4) car elle dépend de beaucoup de facteurs et doit rester une décision du médecin oncologue ou hématologue. En effet cela évite que le médecin traitant décide seul (sans appel téléphonique au médecin spécialiste) de la prise en charge en se basant sur la démarche que nous avons décrite.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses :

- nous avons sélectionné celles qui sont spécifiques de l'anticancéreux
- le mécanisme d'action de l'interaction est précisé pour faciliter la compréhension de sa gestion
- nous avons précisé comment l'interaction doit être gérée (afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables liés à cette interaction)

Suite à l'élaboration de la fiche "erlotinib" validée par le médecin oncologue, les fiches des autres médicaments ont été faites sur le même modèle.

3- 1- 3 Validation des fiches

Chaque fiche après élaboration est validée par un médecin oncologue ou hématologue qui prescrit ce type de traitement. La fiche de l'erlotinib a été ainsi validée par le médecin responsable du service d'oncologie thoracique. Suite à toutes ces remarques nous avons établi la fiche type qui permet la correction du contenu par les médecins oncologues, hématologues (sous format word).

Chaque fiche médicament a ensuite été validée par un spécialiste des pathologies traitées par ces médicaments anticancéreux.

Cette validation permet de vérifier que les informations rapportées dans les études cliniques sont corrélées avec la réalité pratique.

Ainsi cela permet de s'assurer que les fiches répondent aux besoins des professionnels de santé de ville.

3- 1- 4 Mise en forme des fiches

La première étape nous a permis de déterminer le contenu des fiches.

Nous avons ensuite discuté du format que nous souhaitons pour ces fiches.

Il a été décidé d'une fiche en format A4 pour faciliter l'introduction de la fiche dans une enveloppe (contenant le courrier destiné au médecin de ville).

Il a été décidé que cette feuille A4 serait pliée en 2 pour former un petit livret avec 3 parties :

- la première page : présentation du médicament et récapitulatif des informations contenues dans la fiche
- la double page intérieure : où est décrit chaque effet indésirable et sa prise en charge
- la dernière page : les interactions médicamenteuses et leur gestion

Nous avons décidé de faire appel à un professionnel pour mettre en page cette fiche, en lui précisant les points suivants :

- le format que nous souhaitons
- l'utilisation de couleurs pour rendre la fiche plus attractive
- le titre en gros, nom de la molécule et de la spécialité, pour que le médecin sache tout de suite à quelle molécule la fiche correspond, et pour que les différentes fiches soient facilement différenciées
- l'utilisation de couleur pour l'item "contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux " a pour but d'éviter une interruption de dose, un arrêt intempestif et d'alerter le médecin de ville qui suit le patient sur la nécessité de ce contact
- l'utilisation de couleur pour les effets indésirables qui peuvent engager le pronostic vital du patient sur le tableau de la première page a pour but d'alerter le médecin de ville sur l'importance de la rapidité d'intervention

Nous avons ainsi obtenu une fiche que nous espérons attractive, facile à utiliser et à conserver et dont la diffusion s'effectue par courrier.

Cette version finale des fiches a été de nouveau validée par les médecins spécialistes avant d'être imprimée pour permettre leur utilisation en pratique courante.

Ces fiches médicaments sont alors diffusées auprès des médecins de ville, qui suivent un patient traité, en étant jointe au courrier du médecin oncologue ou hématologue qui fait suite à l'instauration du traitement. Nous souhaitons ainsi démarrer l'utilisation de ces outils par les médecins et faire évaluer ces fiches médicaments par les médecins non spécialistes concernés par le suivi d'un patient.

3- 1- 5 Information du pharmacien

Il nous a semblé judicieux d'associer le pharmacien d'officine comme acteur dans le suivi d'un patient traité par anticancéreux par voie orale. Il a été décidé de transmettre ces fiches aux pharmaciens d'officine qui suivent les patients sous anticancéreux oraux dans le but de les informer et qu'ils puissent à la fois donner les conseils préventifs au moment de la délivrance de ce type de traitement et qu'ils puissent orienter le patient lors de l'apparition d'un effet indésirable (si le patient vient demander conseil au pharmacien).

De plus, cela permettra d'expliquer au patient les traitements symptomatiques pouvant être prescrits simultanément pour traiter ces effets indésirables.

Il a été difficile de recueillir le nom de la pharmacie d'officine fréquentée par un patient traité car ce sont des patients qui sont vus en consultation externe et qui de ce fait, reste peu de temps à l'hôpital. De plus cette question n'est pas posée lors de l'interrogatoire à l'arrivée du patient.

Nous avons donc décidé de tester la fiche sur un pool de pharmaciens d'officine.

Pour que les résultats soient concluants, il a été décidé de sélectionner des pharmacies qui ont déjà délivrées ce type de traitement (car ces traitements n'étant pas délivrés tous les jours, il nous semblait plus judicieux que les pharmaciens se soient déjà trouvés en situation pour qu'ils puissent évaluer l'intérêt des fiches).

3- 2 Résultats

Sont présentées dans ce paragraphe pour chaque médicament anticancéreux, la version papier "word" dont le contenu est destiné à la correction par les oncologues, hématologues et la version des fiches définitives qui sera transmise aux médecins de ville et aux pharmaciens d'officine de ville qui suivent les patients.

3- 2- 1 Fiche Tarceva ®

Indications :

- cancer du poumon non à petites cellules localement évolué ou métastasé
- cancer du pancréas

Effets indésirables liés à Tarceva® = erlotinib

Mécanisme d'action : inhibiteur des tyrosines kinases de EGFR
Plan de prise : 150 mg/j en 1 prise (1h avant ou 2h après les repas)

Effets indésirables		Prise en charge
digestifs	diarrhée	- lopéramide, Tiorfan® - mesures hygiéno-diététiques - mesures réhydratation si nécessaire (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si grave)
pulmonaires	pneumopathie interstitielle	- urgence : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
cutanés	folliculite inflammatoire	- émollient - tétracycline dès les premiers symptômes - érythromycine locale (erythrogel®..) - éviction solaire
	xérose cutanée	- émollient
	éruption eczématiforme	- dermocorticoïde - antihistaminique
	paronychies	- antiseptique - dermocorticoïde - +/- nitrate d'argent - antibiotique (si surinfection)
atteintes oculaires	conjonctivite, kératoconjonctivite sèche, ulcération cornée	- traitement symptomatique (collyre, larmes artificielles...)

Interactions médicamenteuses avec l'erlotinib	
Inhibiteur cytochrome P450 3a4	Augmentation de la concentration de l'erlotinib et donc risque d'augmentation de ses effets indésirables
Inducteur cytochrome P450 3a4	Risque de diminution de l'activité de l'erlotinib
Tabac	Baisse d'activité de l'erlotinib
Inhibiteur et activateur glycoprotéine P	Augmentation ou diminution de la concentration cellulaire de l'erlotinib et donc risque d'augmentation de sa toxicité ou de diminution de son activité
Modificateur de l'acidité gastrique	Baisse de la solubilité de l'erlotinib donc de son absorption



Ne pas modifier la posologie de l'erlotinib
ni arrêter le traitement par l'erlotinib sans
contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

* Effets indésirables digestifs

Diarrhée

Délai d'apparition : dans les 4 premières semaines de traitement (85-86)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge : (85, 87-90)

traitement : - loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide) + mesures hygiéno-diététique + hydratation +/- Tiorfan® (1 gélule 3 fois par jour) (31)

- diarrhée grade 4 : mesures de réhydratation et contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (modification posologie)

* Pneumopathie interstitielle (pas de différence placebo/traitement dans étude) (85-87)

Description : apparition ou majoration de fièvre, dyspnée, toux s'aggravant rapidement

Délai d'apparition : du 5ème au 9ème mois de traitement

(85-86, 88)

Prise en charge :

Hospitalisation pour un bilan diagnostique et prise en charge en fonction du diagnostic

* Effets indésirables cutanés

1) Folliculite neutrophilique inflammatoire (régression spontanée habituelle malgré la poursuite de l'erlotinib) (88, 91-94)

Description : lésions papuleuses ou pustuleuses sans comédons +/- prurit, situées au niveau face, cou, thorax (+ rare : dos, cuir chevelu, épaules) (85-87, 89, 91-95)

Délai d'apparition : dans les 15 premiers jours de traitement (85, 93-96)

	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
éruption /desquamation	éruption ou érythème sans autre symptôme	associé à prurit ou autres symptômes +/- lésions localisées (dont desquamation) couvrant - 50% surface corporelle	sévère, éruption généralisée + desquamation couvrant + 50% surface corporelle	dermatite exfoliative, bulbeuse ou ulcéraire généralisée
éruption acnéiforme			éruption avec douleur, ulcération, desquamation ou défiguration	

Prise en charge : (aucun consensus pour la prise en charge) :

(91-92, 94, 97)

prévention : crème hydratante (Effaclar® (NR), Dexeryl® (31) (R) ...), pain surgras,

éviction solaire (protection indice maximum)

prévenir le patient pour une intervention rapide dès les premiers symptômes + parler du maquillage camouflant pour masquer les lésions (gamme La Roche Posay®, Avène®...)

(91-97)

traitement : (85, 87-88, 91-96, 98)

grade 1 : émollient (Effaclar®, Dexeryl®...) + tétracycline dès les premiers symptômes (erythrogel®, eryfluid® voir doxycycline 100mg/j)

grade 2 : - émollient + tétracycline dès les premiers symptômes (doxycycline)
 - antibiotiques locaux (erythromycine gel ou lotion (31), clindamycine locale)
 - métronidazole gel ou crème

grade 3 : - appel au médecin prescripteur du traitement anticancéreux (savoir si modification de la posologie voir arrêt du traitement)
 - émollient
 - topiques précédents
 +/- dermocorticoïdes
 + tétracycline par voie orale (doxycycline 100mg/j de 1 à 2 mois, lymécycline 300mg/j) (évitance solaire ou écran solaire toutes les 2h)
 - antihistaminique per os (cétirizine, hydroxyzine, loratadine)

grade 4 : appeler le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (savoir si modification de la posologie voir arrêt du traitement)

2) Xérose cutanée

Description : sécheresse cutanée surtout au niveau des bras, jambes et des zones atteintes de folliculites pouvant évoluer en fissures voir crevasses +/- prurit (91-93, 96)

grade 1	grade 2	grade 3
asymptomatique	sans perturbation de l'activité quotidienne	avec perturbation de l'activité quotidienne

(91)

Prise en charge : (grade 1 : prévention, grade 2 et 3 : traitement)
 prévention et traitement : émollient (pain surgras, huile de bain, crème, baume nourrissant pour peau sèche, préparation à base urée (-10%)) (91-93, 96, 98)

3) Eruption eczématiforme (91, 94)

Description : érythème + plaques squameuses au départ sur le visage et ayant tendance à diffuser + prurit important

Prise en charge : dermocorticoïdes pendant 1 à 2 semaines + antihistaminique par voie orale (cétirizine, loratadine, hydroxyzine)

4) Paronychies

Description : inflammation du pourtour des ongles : de l'érythème à la lésion douloureuse et surinfectée (91-93, 96)

Prise en charge :

prévention : éviter les traumatismes des ongles : ne pas ronger les ongles, ni arracher ou repousser les cuticules autour des ongles, ne pas couper les ongles trop courts, éviter des pressions sur les ongles

traitement : (91-93, 96, 98)

- antiseptique et dermocorticoïdes
- si atteinte +++ : solution antiseptique + nitrate d'argent (1x/semaine)
- surinfection : antibiogramme + antibiothérapie par voie orale adaptée

* Atteinte oculaire (85-86)

Description : conjonctivite, kératoconjonctivite sèche, ulcération cornéenne (1 cas), irritation cornéenne par hypertrophie des cils

Prise en charge : traitement : - symptomatique (collyre anti-irritation, larmes artificielles)
 - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

* Interactions médicamenteuses de l'erlotinib (28, 90, 99)

1) L'erlotinib et inhibiteur du cytochrome hépatique P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine de l'erlotinib donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet l'erlotinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation de l'erlotinib.

Substances responsables :
- antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, voriconazole)
- inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...)
- macrolides (clarithromycine, roxithromycine, érythromycine...)
- jus de pamplemousse

Gestion de l'interaction :

- éviter de les associer à l'erlotinib
- si l'association est nécessaire, surveiller l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables, voir diminuer la dose de l'erlotinib si nécessaire

2) L'erlotinib et inducteur du cytochrome hépatique P450 3a4

Mécanisme : diminution de la concentration sanguine de l'erlotinib donc risque de réduire son activité donc son efficacité. En effet l'erlotinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation de l'erlotinib.

Substances responsables :
- anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
- millepertuis
- anti-tuberculeux : rifampicine
- inhibiteur non nucléosidique de la rétro-transcriptase du VIH : efavirenz, nevirapine

Gestion de l'interaction : - éviter de les associer à l'erlotinib

3) L'erlotinib et tabac

Mécanisme : le tabac diminue l'activité de l'erlotinib donc risque d'inefficacité du traitement

Gestion de l'interaction : - inciter le patient sous erlotinib à arrêter de fumer

4) L'erlotinib et inhibiteur / inducteur de la glycoprotéine P (pas de démonstration clinique)

Mécanisme : l'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine P qui a pour but de faire sortir les substances des cellules. Donc les inhibiteurs vont favoriser l'accumulation de l'erlotinib dans les cellules d'où le risque de toxicité. A l'inverse les activateurs vont augmenter l'élimination de l'erlotinib et peuvent donc réduire son activité.

Substances responsables :

- inhibiteurs : ciclosporine, macrolides, vérapamil, jus de pamplemousse
- activateurs : millepertuis

Gestion de l'interaction : - éviter leur association

- surveiller l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables

6) L'erlotinib et modificateurs de l'acidité gastrique

Mécanisme : L'erlotinib a sa solubilité diminuée en cas de pH gastrique > à 5. Donc toute substance qui augmente ce pH peut diminuer l'absorption et donc l'action de l'erlotinib.

Substances responsables :

- les anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium...)
- les inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole...)
- les anti-histaminique H₂ (cimétidine, ranitidine, famotidine...)

Gestion de l'interaction : - éviter l'association ou intervalle de 2h pour les anti-acides

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ERLOTINIB

L'erlotinib et inhibiteur du cytochrome hépatique P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine de l'erlotinib donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet l'erlotinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation de l'erlotinib.

Substances responsables :

- antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, voriconazole),
- inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...),
- macrolides (clarithromycine, roxithromycine, érythromycine...),
- jus de pamplemousse.

Gestion de l'interaction :

- éviter de les associer à l'erlotinib,
- si l'association est nécessaire, surveiller l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables, voir diminuer la dose de l'erlotinib si nécessaire.

L'erlotinib et inducteur du cytochrome hépatique P450 3a4

Mécanisme : diminution de la concentration sanguine de l'erlotinib donc risque de réduire son activité donc son efficacité. En effet l'erlotinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation de l'erlotinib.

Substances responsables :

- anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital,
- millepertuis,
- anti-tuberculeux : rifampicine,
- inhibiteur non nucléosidique de la rétro-transcriptase du VIH : efavirenz, nevirapine.

Gestion de l'interaction : éviter de les associer à l'erlotinib.

L'erlotinib et tabac

Mécanisme : le tabac diminue l'activité de l'erlotinib donc risque d'inefficacité du traitement.

Substances responsables : inciter le patient sous erlotinib à arrêter de fumer.

L'erlotinib et inhibiteur / inducteur de la glycoprotéine P (pas de démonstration clinique)

Mécanisme : l'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine P qui a pour but de faire sortir les substances des cellules. Donc les inhibiteurs vont favoriser l'accumulation de l'erlotinib dans les cellules d'où le risque de toxicité. A l'inverse les activateurs vont augmenter l'élimination de l'erlotinib et peuvent donc réduire son activité.

Substances responsables :

- inhibiteurs : ciclosporine, macrolides, vérapamil, jus de pamplemousse,
- activateurs : millepertuis.

Gestion de l'interaction :

- éviter leur association à l'erlotinib,
- surveiller l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables.

L'erlotinib et modificateurs de l'acidité gastrique

Mécanisme : l'erlotinib a sa solubilité diminuée en cas de pH gastrique > à 5. Donc toute substance qui augmente ce pH peut diminuer l'absorption et donc l'action de l'erlotinib.

Substances responsables :

- les anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium...),
- les inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole...),
- les anti-histaminique H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine...).

Gestion de l'interaction : - éviter l'association ou intervalle de 2h pour les anti-acides.



Ne pas modifier la posologie de l'erlotinib ni arrêter le traitement par l'erlotinib sans contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Tarceva® = erlotinib

Mécanisme d'action : inhibiteur des tyrosines kinase de EGFR

Plan de prise : 150 mg/j en 1 prise (1h avant ou 2h après les repas)

Effets indésirables	Prise en charge	
digestifs	diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> ✗ lopéramide, Tiorfan® ✗ mesures hygiéno-diététiques ✗ mesures réhydratation si nécessaire ✗ contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si grave
pulmonaires	pneumopathie interstielle	<ul style="list-style-type: none"> ✗ urgence : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
cutanés	<ul style="list-style-type: none"> folliculite inflammatoire xérose cutanée éruption eczématiforme paronychies 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ émoullient ✗ tétracycline dès les premiers symptômes ✗ érythromycine locale (erythrogel®..) ✗ éviction solaire ✗ émoullient ✗ dermocorticoïde ✗ antihistaminique ✗ antiseptique ✗ dermocorticoïde ✗ +/- nitrate d'argent ✗ antibiotique (si surinfection)
atteinte oculaire	<ul style="list-style-type: none"> conjonctivite, kératoconjonctivite sèche, ulcération cornée 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ traitement symptomatique (collyre, larmes artificielles...)

Interactions médicamenteuses avec l'erlotinib

inhibiteur cytochrome P450 3a4	Augmentation de la concentration de l'erlotinib et donc risque d'augmentation de ses effets indésirables.
inducteur cytochrome P450 3a4	Risque de diminution de l'activité de l'erlotinib.
tabac	Baisse d'activité de l'erlotinib.
inhibiteur et activateur glycoprotéine P	Augmentation ou diminution de la concentration cellulaire de l'erlotinib et donc risque d'augmentation de sa toxicité ou de diminution de son activité.
modificateur de l'acidité gastrique	Baisse de la solubilité de l'erlotinib donc de son absorption.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> diarrhée

Délai d'apparition : dans les 4 premières semaines de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge --> **traitement** : loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide) + mesures hygiéno-diététiques + hydratation +/- Tiorfan® (1 gélule 3 fois par jour).
Diarrhée **grade 4** : mesures de réhydratation et **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (modification posologie).

Effets indésirables PULMONAIRE

---> pneumopathie interstitielle

(pas de différence placebo/traitement dans études)

Description : apparition ou majoration de fièvre, dyspnée, toux s'aggravant rapidement.

Délai d'apparition : du 5ème au 9ème mois de traitements.

Prise en charge : hospitalisation pour un bilan diagnostique et prise en charge en fonction du diagnostic.

Effets indésirables ATTEINTE OCULAIRE

Description : conjonctivite, kératoconjonctivite sèche, ulcération cornée (1 cas), irritation cornéenne par hypertrophie des cils.

Prise en charge --> **traitement** :
- symptomatique (collyre anti-irritation, larmes artificielles),
- **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux**.

Effets indésirables CUTANÉS

---> folliculite neutrophilique inflammatoire

(régression spontanée habituelle malgré la poursuite de l'erlotinib).

Description : lésions papuleuses ou pustuleuses sans comédons +/- prurit, situées au niveau face, cou, thorax (+ rare : dos, cuir chevelu, épaules).

Délai d'apparition : dans les 15 premiers jours de traitement.

	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
éruption/ desquamation	éruption ou , érythème sans autre symptôme	associé à prurit ou autres symptômes +/- lésions localisées (dont desquamation) couvrant - 50% surface corporelle	sévère, éruption généralisée + desquamation couvrant + 50% surface corporelle	dermatite, exfoliative bulbeuse ou ulcéraire généralisée
éruption acnéiforme	-	-	éruption avec douleur, ulcération, desquamation ou défiguration	-

Prise en charge : (aucun consensus pour la prise en charge).

prévention : crème hydratante (Effaclar® (NR), Dexeryl® (R) ...), pain surgras, éviction solaire (protection indice maximum) prévenir le patient pour une intervention rapide dès les premiers symptômes + parler du maquillage camouflant pour masquer les lésions (gamme La Roche Posay®, Avène® ...)

traitement : **grade 1** : émoullient (Effaclar®, Dexeryl® ...) + tétracycline dès les premiers symptômes (erythrogel®, eryfluid® voir doxycycline 100mg/j).
grade 2 : émoullient + tétracycline dès les premiers symptômes ((doxycycline 100mg/j) - antibiotiques locaux (erythromycine gel ou lotion, clindamycine locale) métronidazole gel ou crème.
grade 3 : **appel au médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (savoir si modification de la posologie voir arrêt du traitement) - émoullient - topiques précédents +/- dermocorticoïdes + tétracycline par voie orale (doxycycline 100mg/j de 1 à 2 mois, lymécycline 300mg/j) (éviction solaire ou écran solaire toutes les 2h) - antihistaminique per os (cétirizine, hydroxyzine, loratadine) si prurit important.
grade 4 : **appeler le médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (savoir si modification de la posologie voir arrêt du traitement).

---> xérose cutanée

Description : sécheresse cutanée surtout au niveau des bras, jambes et des zones atteintes de folliculites pouvant évoluer en fissures voir crevasses +/- prurit.

grade 1	grade 2	grade 3
asymptomatique	sans perturbation de l'activité quotidienne	avec perturbation de l'activité quotidienne

Prise en charge : **grade 1** : prévention,
grade 2 et 3 : traitement.

prévention et traitement : émoullient (pain surgras, huile de bain, crème, baume nourrissant pour peau sèche, préparation à base urée (-10%)).

---> éruption eczématiforme

Description : érythème + plaques squameuses au départ sur le visage et ayant tendance à diffuser + prurit important.

Prise en charge : dermocorticoïdes pendant 1 à 2 semaines + antihistaminique par voie orale (cétirizine, loratadine, hydroxyzine).

---> paronychies

Description : inflammation du pourtour des ongles : de l'érythème à la lésion douloureuse et surinfectée.

prévention : éviter les traumatismes des ongles : ne pas ronger les ongles, ni arracher ou repousser les cuticules autour des ongles, ne pas couper les ongles trop courts, éviter des pressions sur les ongles.

traitement : - antiseptique et dermocorticoïdes
- si atteinte +++ : solution antiseptique + nitrate d'argent (1x/semaine).
- surinfection : antibiogramme + antibiothérapie par voie orale adaptée.

3- 2- 2 Fiche Xeloda ®

Indications :

- cancer colorectal métastaté
- cancer du sein localement avancé ou métastaté
- cancer gastrique avancé
- cancer du colôn

Médecin prescripteur du traitement anticancéreux :
Dr Tél:

Effets indésirables liés à Xeloda® = capécitabine

Mécanisme d'action : antimétabolite précurseur du 5 FU

Plan de prise : 1250 mg / m² matin et soir pendant 2 semaines, arrêt 1 semaine (cycle de 3 semaines)
à prendre dans les 30 minutes suivant les repas

Fonction rénale (surveillance surtout chez les patients âgés):

- clairance à la créatinine : 30- 50 mL/min : démarrer à 75% de la dose habituelle
- < 30 mL/min : la capécitabine est contre-indiquée

Effets indésirables		Prise en charge
cutanés	syndrome mains-pieds	- émollients - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager l'interruption du traitement - soins locaux - antalgique - pyridoxine
digestifs	diarrhée	- hydratation - loperamide - mesures hygiéno-diététique - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (interruption traitement +/- réduction de dose)
	nausée/vomissement	- anti-émétique systématique en prévention
	mucite/stomatite	- antalgique, bains de bouche, traitement des surinfections
hématologiques	neutropénie	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
autre (rare)	cardiaque	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Interactions médicamenteuses avec la capécitabine

les dérivés coumariniques	Augmentation de l'activité de l'AVK : risque hémorragique
phénytoïne	Augmentation de la concentration et donc de la toxicité de la phénytoïne
allopurinol	Diminution de l'efficacité de la capécitabine

* Effets indésirables cutanés

Syndrome mains- pieds = syndrome palmo-plantaire

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, engourdissement, sensation de picotement, puis évolution en 3-4 jours avec œdème, gonflement, érythème et douleur liée à une brûlure ; pouvant évoluer vers une desquamation, des cloques, des douleurs importantes, un aspect bulleux, voir une nécrose avec un risque d'infection secondaire (102-107)

Délai d'apparition : en général entre 24h et 14 jours après la 1^{ère} prise (au cours du 1^{er} cycle) (102,104,108)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie, paresthésie, fourmillement, sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante

Prise en charge :

prévention : (102-109)

- utilisation de crèmes émoullientes pour les mains et les pieds
- éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...)
- éviter l'utilisation d'anesthésiques locaux ou de crème à base de diphényldramine
- éviter les températures élevées : bains chauds, exposition solaire
- informer le patient sur ces effets cutanés pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4)

traitement : (102-111)

grade 1 : - utilisation d'émoullients + surveillance clinique
- mettre les mains-pieds dans de l'eau froide

grade 2 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider d'une interruption du traitement (le plus tôt possible) jusqu'à régression des symptômes +/- une réduction de doses à la reprise du traitement
- soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid
- utilisation d'émoullients
- pyridoxine (vitamine B6) à la dose de 50 à 300 mg /j (sauf si du cis -platine est associé) (112)
- antalgiques pour la douleur

* Effets indésirables digestifs

1) Diarrhée (+/- crampes abdominales)

Délai d'apparition : dans le 1^{er} mois de traitement (102)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
moins de 4 selles par jour	de 4 à 6 selles par jour ou des selles nocturnes sans perturbation des activités quotidiennes	diarrhée profuse, avec de 7 à 10 selles par jour et perturbations des activités quotidiennes	+ de 10 selles par jour ou diarrhée sanglante avec mise en jeu du pronostic vital

(102, 109)

Prise en charge :

traitement : (102, 109-111)

grade 1 : - hydratation +++ et mesures hygiéno-diététiques

- loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide)

grade 2 à 3 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une interruption du traitement, une réduction de dose à la reprise du traitement)

- loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide)

- hydratation +++

grade 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider d'une interruption du traitement et d'une hospitalisation pour mettre en œuvre des mesures de réhydratation

2) Nausée et vomissement

Délai d'apparition : suite au 1^{er} cycle de traitement (102)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
1 épisode par jour	vomissement transitoire : 2 à 5 épisodes par jour	vomissement nécessitant un traitement : + de 6 épisodes par jour	vomissement incoercible

(19, 102, 109)

Prise en charge :

prévention : manger plus fréquemment mais des repas légers et froids

traitement : (102, 109)

- **grade 1** : prescription en préventif d'un anti-émétique systématiquement puis réévaluer son utilité aux cures suivantes

- **grade 2 à 4** : - hydratation +++

- prescription d'un anti-émétique (métoclopramide, voir sétrons par voie orale +/- petite doses de corticoïdes par voie orale)

3) Mucite et stomatite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération avec ou sans gêne pour s'alimenter (19)

Délai d'apparition : après le 1^{er} cycle de traitement (102)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

(19, 102, 109)

Prise en charge (102, 109)

prévention : - bonne hygiène buccale et adapter alimentation

- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds

traitement : - antalgiques pour la douleur

- bains de bouche

- en cas de surinfection : antiseptique, anesthésique, antifongique, antibiotique...

- en cas de **grade 3 à 4** ou de gêne importante: contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

* Effets indésirables hématologiques

Neutropénie et anémie (rare quand la capécitabine est utilisée en monothérapie)

Prise en charge (19, 100)

prévention : bilan hématologique systématique avant chaque cycle pour décider de la poursuite du traitement

traitement :

En cas de taux de polynucléaire neutrophile < 2 G/L et/ou de taux d'hémoglobine < 110 g/L
⇒ contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge

* Autre effet indésirable (plus rare)

1) Effet indésirable cardiaque (exceptionnel) (113-121)

Description : syndrome angineux, trouble du rythme, insuffisance cardiaque avec évolution possible vers un choc cardiogénique pouvant conduire au décès

Prise en charge :

traitement :

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostic et arrêt du traitement

* Interactions médicamenteuses de la capécitabine (19, 28, 99, 109-111, 115)

1) La capécitabine et les dérivés de la coumarine

Mécanisme : augmentation de l'activité de l'anticoagulant donc risque d'augmentation du risque hémorragique. En effet la capécitabine inhibe le cytochrome P450 2C9 qui métabolise ces anti-coagulants.

Gestion de l'interaction : - surveiller l'INR régulièrement (toutes les 48h puis toutes les semaines puis tous les 15 jours au minimum en cas de stabilité de l'INR)

- !!! l'INR peut varier lors de la semaine d'arrêt de la capécitabine

2) La capécitabine et la phénytoïne

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine de la phénytoïne donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet la phénytoïne est métabolisée par le cytochrome P450 2C9 qui est inhibé par la capécitabine.

Gestion de l'interaction : surveiller la concentration de la phénytoïne très régulièrement, voir réduire sa posologie si nécessaire

3) La capécitabine et l'allopurinol

Mécanisme : diminution de l'efficacité de la capécitabine

Gestion de l'interaction : éviter leur association



Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE LA CAPÉCITABINE

La capécitabine et les dérivés de la coumarine

Mécanisme : augmentation de l'activité de l'anticoagulant donc risque d'augmentation du risque hémorragique. En effet la capécitabine inhibe le cytochrome P450 2C9 qui métabolise ces anti-coagulants.

Gestion de l'interaction : - surveiller l'INR régulièrement (toutes les 48h puis toutes les semaines puis tous les 15 jours au minimum en cas de stabilité de l'INR).

-  l'INR peut varier lors de la semaine d'arrêt de la capécitabine.

La capécitabine et la phénytoïne

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine de la phénytoïne donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet la phénytoïne est métabolisée par le cytochrome P450 2C9 qui est inhibé par la capécitabine.

Gestion de l'interaction : surveiller la concentration de la phénytoïne très régulièrement, voir réduire sa posologie si nécessaire.

La capécitabine et l'allopurinol

Mécanisme : diminution de l'efficacité de la capécitabine.

Gestion de l'interaction : éviter leur association.

Xeloda® = capécitabine

Mécanisme d'action : antimétabolite précurseur du 5 FU.

Plan de prise : 1250 mg / m² matin et soir pendant 2 semaines, arrêt 1 semaine (cycle de 3 semaines) à prendre dans les 30 minutes suivant les repas.

Fonction rénale (surveillance surtout chez les patients âgés) :

- clairance à la créatinine : 30 - 50 ml/min : démarrer à 75% de la dose habituelle,
 < 30 ml/min : la capécitabine est contre-indiquée.

Effets indésirables Prise en charge

cutanés	<p>syndrome mains-pieds <input checked="" type="checkbox"/> émoullients, <input checked="" type="checkbox"/> contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager l'interruption du traitement, <input checked="" type="checkbox"/> soins locaux, <input checked="" type="checkbox"/> antalgique, <input checked="" type="checkbox"/> pyridoxine.</p>
----------------	--

digestifs	<p>diarrhée <input checked="" type="checkbox"/> hydratation, <input checked="" type="checkbox"/> loperamide, <input checked="" type="checkbox"/> mesures hygiéno-diététique, <input checked="" type="checkbox"/> contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (interruption traitement +/- réduction de dose),</p> <p>nausée/vomissement <input checked="" type="checkbox"/> anti-émétique systématique en prévention,</p> <p>mucite/stomatite <input checked="" type="checkbox"/> antalgique, bains de bouche, traitement des surinfections.</p>
------------------	--

hématologiques	<p>neutropénie <input checked="" type="checkbox"/> contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.</p>
-----------------------	---

autre (rare)	<p>cardiaque <input checked="" type="checkbox"/> contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.</p>
---------------------	---

Interactions médicamenteuses avec la capécitabine

Les dérivés coumariniques Augmentation de l'activité de l'AVK : risque hémorragique.

Phénytoïne Augmentation de la concentration et donc de la toxicité de la phénytoïne.

Allopurinol Diminution de l'efficacité de la capécitabine.



Effets indésirables CUTANÉS

---> syndrome mains- pieds = syndrome palmo-plantaire

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, engourdissement, sensation de picotement, puis évolution en 3-4 jours avec oedème, gonflement, érythème et douleur liée à une brûlure ; pouvant évoluer vers une desquamation, des cloques, des douleurs importantes, un aspect bulleux, voir une nécrose avec un risque d'infection secondaire.

Délai d'apparition : en général entre 24h et 14 jours après la 1^{ère} prise (au cours du 1^{er} cycle).

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie, paresthésie, fourmillement, sans douleur,	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche,	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes,	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante.

Prise en charge :

prévention : - utilisation de crèmes émollientes pour les mains et les pieds,
 - éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage ...),
 - éviter l'utilisation d'anesthésiques locaux ou de crème à base de diphényldramine,
 - éviter les températures élevées : bains chauds, exposition solaire,
 - informer le patient sur ces effets cutanés pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4).

traitement : **grade 1** : utilisation d'émollients + surveillance clinique, mettre les mains-pieds dans de l'eau froide.

grade 2 à grade 4 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider d'une interruption du traitement (le plus tôt possible)** jusqu'à régression des symptômes +/- une réduction de doses à la reprise du traitement,
 - soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid,
 - utilisation d'émollients,
 - pyridoxine (vitamine B6) à la dose de 50 à 300 mg/j (sauf si du cis-platine est associé),
 - antalgiques pour la douleur.

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> neutropénie et anémie

(rare quand la capécitabine est utilisée en monothérapie).

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique systématique avant chaque cycle pour décider de la poursuite du traitement.

traitement : En cas de taux de polynucléaire neutrophile < 2 G/L et/ou de taux d'hémoglobine < 110 g/L, **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge.**

Effets indésirables AUTRE (plus rares)

---> cardiaque

(exceptionnel)

Description : syndrome angineux, trouble du rythme, insuffisance cardiaque avec évolution possible vers un choc cardiogénique pouvant conduire au décès.

Prise en charge :

traitement : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostic et arrêt du traitement.**

Effets indésirables DIGESTIFS

---> diarrhée (+/- crampes abdominales)

Délai d'apparition : dans le 1^{er} mois de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
moins de 4 selles par jour	de 4 à 6 selles par jour ou des selles nocturnes sans perturbation des activités quotidiennes	diarrhée profuse, avec de 7 à 10 selles par jour et perturbations des activités quotidiennes	+ de 10 selles par jour ou diarrhée sanglante avec mise en jeu du pronostic vital

Prise en charge :

traitement : **grade 1** : - hydratation +++ et mesures hygiéno-diététiques,
 - lopéramide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide).

grade 2 à grade 3 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une interruption du traitement, une réduction de dose à la reprise du traitement),**
 - lopéramide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide),
 - hydratation +++.

grade 4 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider d'une interruption du traitement et d'une hospitalisation pour mettre en oeuvre des mesures de réhydratation.**

---> nausée et vomissement

Délai d'apparition : suite au 1^{er} cycle de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
1 épisode par jour	vomissement transitoire : 2 à 5 épisodes par jour	vomissement nécessitant un traitement : + de 6 épisodes par jour	vomissement, incoercible

Prise en charge :

prévention : - manger plus fréquemment mais des repas légers et froids.

traitement : **grade 1** : prescription en préventif d'un anti-émétique systématiquement puis réévaluer son utilité aux cures suivantes.

grade 2 à grade 4 :

- hydratation +++,
 - prescription d'un anti-émétique (métoclopramide, voir sétrons par voie orale +/- petite doses de corticoïdes par voie orale).

---> mucite et stomatite

Description : érythème, inflammation, douleur, oedème voir ulcération avec ou sans gêne pour s'alimenter.

Délai d'apparition : après le 1^{er} cycle de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge :

prévention : - bonne hygiène buccale et adapter l'alimentation.
 - éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds.

traitement : - antalgiques pour la douleur,
 - bains de bouche,
 - en cas de surinfection : antiseptique, anesthésique, antifongique, antibiotique...
 - en cas de **grade 3 à 4** ou de gêne importante : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.**

3- 2- 3 Fiche Navelbine ®

Indications :

- cancer du poumon non à petites cellules
- cancer du sein métastaté

* Effets indésirables hématologiques

1) Neutropénie (toxicité limitante)

Délai d'apparition : le Nadir est entre 7 à 10j après le début du traitement (19)

Prise en charge

prévention : (122)

- bilan hématologique (NFS) avant chaque prise
- surveillance quotidienne de la température corporelle pour détecter de la fièvre
- schéma posologique : débiter par 60mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis passage à 80mg/m²/semaine si pas de neutropénie au cours des 3 semaines précédentes

traitement : (19, 122-126)

grade 1 (1,5-1,9 G/L) :

- surveillance hématologique 24h avant la cure suivante pour obtenir le feu vert pour la prise suivante
- détection de tous signes d'infection

grade 2 (1,0-1,4 G/L), grade 3 (0,5-0,9 G/L) à grade 4 (< 0,5 G/L):

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider de l'hospitalisation ou non du patient, de l'interruption éventuelle du traitement, d'une réduction de dose éventuelle à 60mg/m²/semaine, voir d'une antibiothérapie...)

Rq : en cas de diminution de la posologie :

- réévaluer la posologie toutes les 3 semaines :
 - * si pas de nouvelle toxicité hématologique : retour à 80mg/m²/semaine
 - * si poursuite de la toxicité : espacement des prises
 - * si myélotoxicité grave : réévaluer le bénéfice du traitement

2) Thrombopénie

Prise en charge (19, 123)

prévention :

- bilan hématologique (NFS + plaquettes) avant chaque prise
- schéma posologique : débiter par 60mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis passage à 80mg/m²/semaine si pas de thrombopénie au cours des 3 semaines précédentes

traitement :

grade 1 (75-99 G/L) à 2 (50-74 G/L): - surveillance biologique rapprochée

grade 3 (25-49 G/L) à 4 (< 25 G/L) :

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

3) Anémie

Prise en charge (19, 122-123)

prévention :

- bilan hématologique (NFS) avant chaque prise pour obtenir le feu vert pour la prise du traitement avec éventuellement un ajustement posologique
- schéma posologique : débiter par 60mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis passage à 80mg/m²/semaine si pas d'anémie de grade 4 ou pas + d'une anémie de grade 3 au cours des 3 semaines précédentes

traitement :

grade 1 (95-109 g/L)
grade 2 (80-94 g/L)
grade 3 (65-79 g/L)
grade 4 (< 65 g/L)

} contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider d'une modification de posologie, d'une administration d'érythropoïétine, d'une supplémentation en fer voir d'une transfusion, d'une hospitalisation, d'un arrêt du traitement)

* Effets indésirables neurologiques

1) Neurotoxicité périphérique

Description : paresthésie (fourmillements, engourdissements, brûlure, piqûre...), diminution voir abolition des réflexes ostéo-tendineux, ataxie (rare)

Délai d'apparition : quelques jours à quelques semaines voir quelques mois après les premières prises

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
paresthésies légères et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire modérée	paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	paralysie

Prise en charge

prévention : - examen neurologique fréquent (abolition des réflexes, perte de sensibilité...)

traitement : (122, 124)

grade 1 : - surveillance accrue (voir diminution de posologie suite au contact du médecin prescripteur du traitement anticancéreux)

grade 2 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour évaluer le retardement voir l'interruption du traitement, le suivi neurologique, le traitement de la douleur (traitement antalgique, benzodiazépine...))

2) Neuroconstipation

Description : constipation liée à la paresthésie intestinale voir rarement iléus paralytique

Prise en charge

- prévention : - association à un laxatif (de lest, osmotique) systématique si antécédents de constipation fréquente chez le patient
- association de 2 laxatifs en cas de prescription concomitante de morphine ou de ses dérivés
 - mesures hygiéno-diététiques (eau, légumes, fruits...)

traitement : - constipation : laxatifs (osmotique, de lest voir stimulant) +/- lavement (19)

- iléus paralytique : urgence : hospitalisation (arrêt traitement, aspiration...)

* Effets indésirables digestifs

1) Nausée- vomissement

Délai d'apparition : dans les heures qui suivent la prise

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge (122, 125, 127-129)

traitement : - sétron systématique par voie orale ½ heure avant la prise

- en cas de persistance des nausées- vomissements : augmenter les doses, ajouter un corticoïde par voie orale

Exemples de sétrons : ondansétron, par voie orale ou rectale (8mg), dolasétron par voie orale (200 mg)

* Effets indésirables cutanés

Alopécie

Description : chute de cheveux d'intensité légère possible

Délai d'apparition : lors de traitement prolongé

Prise en charge (123)

prévention : - éviter les agressions des cheveux : permanentes, colorations, sèche- cheveu...

- appliquer des soins sur les cheveux

traitement : - avertir le patient

* Interactions médicamenteuses avec la vinorelbine (19, 28, 99)

1) La vinorelbine et l'itraconazole

Mécanisme : augmentation du risque de la neurotoxicité de la vinorelbine par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole. En effet l'inhibition du métabolisme induit une élévation du taux de vinorelbine.

Gestion de l'interaction : - ne pas associer ces 2 médicaments



Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr : Tél. :

Navelbine® = vinorelbine

Mécanisme d'action : vinca-alcaloïde, poison du fuseau.

Plan de prise : 60 mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis 80 mg/m² **en une prise par semaine, au cours d'un repas.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LA VINOURELBINE

La vinorelbine et l'itraconazole

augmentation du risque de la neurotoxicité de la vinorelbine par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole. En effet l'inhibition du métabolisme induit une élévation du taux de vinorelbine.

ne pas associer ces 2 médicaments.

Effets indésirables

Prise en charge

hématologiques	neutropénie	X NFS avant chaque prise, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si grade 2-4,
	thrombopénie et anémie	X NFS avant chaque prise, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
neurologiques	neurotoxicité périphérique	X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux, X bilan neurologique, X interruption traitement (voir arrêt),
	neuroconstipation	X laxatifs voir lavement. X iléus paralytique : urgence --> hospitalisation.
digestifs	nausée-vomissement	X sétron par voie orale ½ heure avant la prise de la vinorelbine.
cutanés	alopécie	X prévenir le patient.

Interactions médicamenteuse avec la navelbine

Itraconazole	augmentation du métabolisme de la vinorelbine et donc de sa neurotoxicité.
---------------------	--



Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> neutropénie (toxicité limitante)

Délai d'apparition : le Nadir est entre 7 à 10j après le début du traitement.

Prise en charge :

prévention : - bilan hématologique (NFS) avant chaque prise
 - surveillance quotidienne de la température corporelle pour détecter de la fièvre,
 - schéma posologique : débuter par 60mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis passage à 80mg/m²/semaine si pas de neutropénie au cours des 3 semaines précédentes,

traitement : grade 1 (1,5-1,9 G/L) :
 - surveillance hématologique 24h avant la cure suivante pour obtenir le feu vert pour la prise suivante,
 - détection de tous signes d'infection,
grade 2 à 4 [grade 2 (1,0-1,4 G/L) - grade 3 (0,5-0,9 G/L) - grade 4 (< 0,5 G/L)] :
 contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider de l'hospitalisation ou non du patient, de l'interruption éventuelle du traitement, d'une réduction de dose éventuelle à 60mg/m²/semaine, voir d'une antibiothérapie...).

EN CAS DE DIMINUTION DE LA POSOLOGIE :
 - réévaluer la posologie toutes les 3 semaines
 • si pas de nouvelle toxicité hématologique : retour à 80mg/m²/semaine
 • si poursuite de la toxicité : espacement des prises
 • si myélotoxicité grave : réévaluer le bénéfice du traitement

---> thrombopénie

Prise en charge :

prévention : - bilan hématologique (NFS + plaquettes) avant chaque prise,
 - schéma posologique : débuter par 60mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis passage à 80mg/m²/semaine si pas de thrombopénie au cours des 3 semaines précédentes,

traitement : grade 1 à 2 [grade 1 (75-99 G/L) - grade 2 (50-74 G/L)] : surveillance biologique rapprochée,
grade 3 à 4 [grade 3 (25-49 G/L) - grade 4 (< 25 G/L)] : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

---> anémie

Prise en charge :

prévention : - bilan hématologique (NFS) avant chaque prise pour obtenir le feu vert pour la prise du traitement avec éventuellement un ajustement posologique,
 - schéma posologique : débuter par 60mg/m²/semaine pendant 3 semaines puis passage à 80mg/m²/semaine si pas d'anémie de grade 4 ou pas + d'une anémie de grade 3 au cours des 3 semaines précédentes.

traitement : grade 1 à 4 [grade 1(95-109 g/L) - grade 2 (80-94 g/L) - grade 3 (65-79 g/L) - grade 4 (< 65 g/L)] :
 contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider d'une modification de posologie, d'une administration d'érythropoïétine, d'une supplémentation en fer voir d'une transfusion, d'une hospitalisation, d'un arrêt du traitement).

Effets indésirables NEUROLOGIQUES

---> neurotoxicité périphérique

Description : paresthésie (fourmillements, engourdissements, brûlure, piqûre ...), diminution voir abolition des réflexes ostéo-tendineux, ataxie (rare),

Délai d'apparition : de quelques jours à quelques semaines voir quelques mois après les premières prises.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
paresthésies légères et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire modérée	paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	paralysie

Prise en charge :

prévention : examen neurologique fréquent (abolition des réflexes, perte de sensibilité ...),

traitement :

grade 1 : surveillance accrue (voir diminution de posologie suite au contact du médecin prescripteur du traitement anticancéreux),

grade 2 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour évaluer le retardement voir l'interruption du traitement, le suivi neurologique, le traitement de la douleur (traitement antalgique, benzodiazépine...)).

---> neuroconstipation

Description : constipation liée à la paresthésie intestinale voir rarement iléus paralytique.

Prise en charge :

prévention : - association à un laxatif (de lest, osmotique) systématique si antécédents de constipation fréquente chez le patient.
 - association de 2 laxatifs en cas de prescription concomitante de morphine ou de ses dérivés,
 - mesures hygiéno-diététiques (eau, légumes, fruits ...),

traitement : - constipation : laxatifs (osmotique, de lest voir stimulant) +/- lavement,
 - iléus paralytique : urgence : hospitalisation (arrêt traitement, aspiration...).

Effets indésirables DIGESTIFS

---> nausée-vomissement

Délai d'apparition : dans les heures qui suivent la prise.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge :

traitement : - sétron systématique par voie orale ½ heure avant la prise.
 - en cas de persistance des nausées-vomissements : augmenter les doses, ajouter un corticoïde par voie orale.

Exemples de sétrons :
 ondansétron, par voie orale ou rectale (8mg), dolasétron par voie orale (200 mg).

Effets indésirables CUTANÉS

---> alopecie

Description : chute de cheveux d'intensité légère possible.

Délai d'apparition : lors de traitement prolongé.

Prise en charge :

prévention : - éviter les agressions des cheveux : permanentes, colorations, sèche- cheveu...
 - appliquer des soins sur les cheveux,

traitement : avertir le patient.

3- 2- 4 Fiche Glivec ®

Indications :

- leucémie myéloïde chronique
- leucémie aigue lymphoblastique
- tumeurs stromales gastro- intestinales malignes
- dermatofibrosarcome protuberans

Médecin prescripteur du traitement anticancéreux :
Dr Tél:

Effets indésirables de l'imatinib = Glivec ®

Mécanisme d'action : inhibiteur multiple des tyrosines kinases

Plan de prise : 400mg/j à 800mg/j en fonction du stade de la maladie, en une prise par jour
(sauf 800mg : 2 prises par jour) au cours du (des) repas principal(aux) de la journée

Effets indésirables		Prise en charge
hématolo- giques	neutropénie	- surveillance NFS - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	thrombopénie	- surveillance plaquettes - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	anémie	- surveillance NFS - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
cutanés	œdème	- réduire apport en sel - diurétiques - voir contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux - dermocorticoïde en péri- oculaire
	rash	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	modification pigmentation	- réversible
digestifs	diarrhée	- anti- diarrhéique - hydratation
	nausée- vomissement	- prise au cours d'un repas - anti-émétique 30 minutes avant la prise
musculo- articulaire	myalgie, crampe	- supplémentation magnésium, calcium - AINS ou antalgique palier 2
hépatique	élévation enzymes hépatiques	- bilan hépatique - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Interactions médicamenteuses avec l'imatinib	
Paracétamol	Augmentation de l'hépatotoxicité du paracétamol
Inhibiteur cytochrome P450 3a4	Augmentation de la concentration de l'imatinib et donc risque d'augmentation de ses effets indésirables
Inducteur cytochrome P450 3a4	Risque de diminution de l'activité de l'imatinib
Substrat du cytochrome P450 3a4	Augmentation de la concentration de ses substrats par l'imatinib donc risque d'augmentation de leurs effets indésirables

* Effets indésirables hématologiques

1) Neutropénie

Délai d'apparition : en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement (28, 99)

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

Prise en charge

(19)

prévention : - surveillance de la fièvre

de la NFS : - une fois par semaine le premier mois

(31) - une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants

- puis une fois par mois si stabilité hématologique

traitement : (19, 28, 130-132)

grade 1 à 2 : - surveillance de la NFS toutes les semaines

grade 3 à 4 :

- ♣ contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de la conduite à tenir dans tous les cas

2) Thrombopénie

Délai d'apparition : en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	>100	75-99	50-74	25-49	< 25

Prise en charge

(19, 28, 99)

prévention: - surveillance des signes d'hémorragie

des plaquettes : - une fois par semaine le premier mois

(31) - une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants

- puis une fois par mois si stabilité hématologique

traitement : (19, 131-132)

grade 1 à 2 : - surveillance du taux de plaquettes toutes les semaines

grade 3 à 4 :

- ♣ contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de la conduite à tenir dans tous les cas

3) Anémie

Délai d'apparition : en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hb g/L	> 110	95-109	80-95	65-79	< 65

Prise en charge

(19, 28)

prévention : - surveillance de la NFS : - une fois par semaine le premier mois

(31) - une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants

- puis une fois par mois si stabilité hématologique

traitement : - le plus souvent s'améliore rapidement sans traitement

- (19, 99) - si **grade 2 à 4** : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider de la prise en charge : EPO +/- supplémentation en fer en fonction du bilan ferrique...)

* Effets indésirables cutanés

1) Œdème

Description : rétention hydrique ou œdème périphérique se traduisant le plus souvent par des œdèmes peri- orbitaires (130, 132)

Prise en charge (19, 96, 131-133)

prévention : - surveiller l'apparition d'œdèmes périphériques ou d'une prise de poids rapide

⇒ surveillance journalière du poids par le patient

- limiter les apports en sel

- pour les personnes à risque (problème cardiaque, rénal...) : commencer avec 300mg/j puis augmenter à 400mg/j voir 600mg/j si pas d'intolérance

traitement

rétention hydrique : - diurétiques

- si sévère : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

œdème péri- orbitaire : - surveillance sans traitement le plus souvent

si gênant pour la vue : - localement crème à base de corticoïdes +/- diurétique per os

si très sévère : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge

2) Rash cutané

Description : éruption maculopapuleuse, érythème, +/- prurit, pouvant toucher tout le corps, voir érythème palmo-plantaire avec hyperkératose, eczéma, rash

Voir quelques cas de toxidermies graves rares (éruption lichénoïde, éruption livédoïde, exanthème pustuleux généralisé, syndrome de Stevens -Johnson...) (19, 96, 131-132, 134-147)

Délai d'apparition : dans les premiers mois de traitement

Prise en charge

traitement (19, 131-132, 134-140, 142-147)

- contacter systématiquement le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostique complet et pour décider de la prise en charge (réduction de dose, corticoïdes voir antibiothérapie...)

3) Modification de pigmentation (96, 148-149)

Description : hypopigmentation cutanée ou repigmentation capillaire

Prise en charge

traitement :

peau : - rassurer car réversible rapidement lors des interruptions de traitement ou à l'arrêt du traitement et parler du maquillage camouflant (fond de teint...)

- protection solaire en cas d'exposition solaire car photosensibilité des zones dépigmentées

* Effets indésirables digestifs

1) Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jours	tolérable, + de 2 selles par jours	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge (19, 28, 132)

(28)

Traitement :

grade 1 : - hydratation + mesures hygiéno- diététiques

- anti- diarrhéique : loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide)+/-
racécadotril (1 gélules 3X/j) (31)

grade 2 à 4 : - anti- diarrhéiques

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager
la prise en charge (mesures de réhydratation, hospitalisation...)

2) Nausées- vomissements

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge (19, 131-132)

(19)

prévention : - prise de l'imatinib au cour d'un repas (le + important de la journée) pour éviter
l'irritation de la muqueuse digestive par l'imatinib

traitement : si les mesures préventives ne suffisent pas, prise d'un anti-émétique
(métoclopramide ou sétron)

* Effets indésirables musculo- articulaires

Crampes musculaires, myalgie

Description : douleur, crampes musculaires, myalgie, arthralgie (130)

Délai d'apparition : surtout en début de traitement

Prise en charge (19, 131-132)

traitement : - supplémentation en calcium, magnésium

- douleur :

- ◆ anti- inflammatoire non stéroïdien si le risque hémorragique est faible
(avec inhibiteur de la pompe à proton si antécédents d'ulcère digestif)
- ◆ ou antalgique de palier 2 (tramadol, dantalvic®...) si le risque
hémorragique est important

* Effets indésirables hépatiques

Description : élévation des enzymes hépatiques, voir rarement atteinte hépatique sévère
(↑ enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse...) (150)

Délai d'apparition : dans les 2 à 3 premiers mois de traitement

	grade 1	grade 2	grade 3
ASAT / ALAT	< 2,5X les valeurs normales	2,5 à 5X les valeurs normales	> 5X les valeurs normales (ou bilirubinémie > 3X sa valeur normale)

Prise en charge

(19)

prévention : - bilan hépatique avant l'instauration du traitement

- bilan hépatique : - une fois par semaine le premier mois

(28, 31, 99) - une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants

- puis une fois par mois si stabilité hépatique

- éviter l'association avec des substances hépatotoxiques (alcool...)

traitement : (19, 131-132, 150)

grade 2 : - contacter du médecin prescripteur du traitement anticancéreux si persistance des perturbations hépatiques

grade 3 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

* Interactions médicamenteuses avec l'imatinib (28, 96, 99, 132)

1) L'imatinib et le paracétamol

Mécanisme : augmentation du risque de toxicité hépatique du paracétamol car l'imatinib inhibe la glucuroconjugaison du paracétamol

Gestion de l'interaction :

- **ne pas associer le paracétamol et l'imatinib**
- **avertir le patient pour éviter son automédication en paracétamol**

2) L'imatinib et les inhibiteurs du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine de l'imatinib donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet l'imatinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation de l'imatinib.

Substances responsables :

- antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, voriconazole)
- inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...)
- macrolides (clarithromycine, roxithromycine, érythromycine...)
- jus de pamplemousse

Gestion de l'interaction :

- éviter de les associer à l'imatinib

2) L'imatinib et les inducteurs du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : diminution de la concentration sanguine de l'imatinib donc risque de réduction de son activité donc de son efficacité. En effet l'imatinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation de l'imatinib.

Substances responsables :

- anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
 - millepertuis
- anti-tuberculeux : rifampicine
- inhibiteur non nucléosidique de la rétro-transcriptase du VIH : efavirenz, nevirapine

Gestion de l'interaction : - éviter de les associer à l'imatinib

3) L'imatinib et les substrats du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration des substrats du cytochrome P450 3a4 par l'imatinib car celui-ci est un inhibiteur de ce cytochrome.

Substances responsables :

- hypocholestérolémiant : statines
- immunosuppresseur : ciclosporine
- inhibiteurs calciques de structure dihydropyridinique
- benzodiazépines
- neuroleptique : pimozide

Gestion de l'interaction : - si possible choisir un autre traitement n'interagissant pas avec l'imatinib

Effets indésirables MUSCULO-ARTICULAIRES

---> crampes musculaires, myalgie

Description : douleur, crampes musculaires, myalgie, arthralgie.

Délai d'apparition : surtout en début de traitement.

Prise en charge :
traitement :

- supplémentation en calcium, magnésium,
- douleur :
 - anti-inflammatoire non stéroïdien si le risque hémorragique est faible (avec inhibiteur de la pompe à proton si antécédents d'ulcère digestif),
 - ou antalgique de palier 2 (tramadol, diantalvic® ...) si le risque hémorragique est important.

Effets indésirables HÉPATIQUES

---> élévation enzymes hépatiques

Description : élévation des enzymes hépatiques, voir rarement, atteinte hépatique sévère (↑ enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse ...).

Délai d'apparition : dans les 2 à 3 premiers mois de traitement.

	grade 1	grade 2	grade 3
ASAT/ALAT	< 2,5x les valeurs normales	2,5 à 5x les valeurs normales	> 5x les valeurs normales (ou bilirubinémie > 3x sa valeur normale)

Prise en charge :

prévention :

- bilan hépatique avant l'instauration du traitement,
- bilan hépatique : - une fois par semaine le premier mois, - une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants, - puis une fois par mois si stabilité hépatique,
- éviter l'association avec des substances hépatotoxiques (alcool ...).

traitement :

grade 2 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si persistance des perturbations hépatiques.

grade 3 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'IMATINIB

L'imatinib et le paracétamol

Mécanisme : augmentation du risque de toxicité hépatique du paracétamol car l'imatinib inhibe la glucuroconjugaison du paracétamol.

Gestion de l'interaction : - ne pas associer le paracétamol et l'imatinib, - avvertir le patient pour éviter son automédication en paracétamol.

L'imatinib et les inhibiteurs du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine de l'imatinib donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet l'imatinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation de l'imatinib.

Substances responsables :- antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, voriconazole), - inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...), - macrolides (clarithromycine, roxithromycine, érythromycine...), - jus de pamplemousse.

Gestion de l'interaction : éviter de les associer à l'imatinib.

L'imatinib et les inducteurs du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : diminution de la concentration sanguine de l'imatinib donc risque de réduction de son activité donc de son efficacité. En effet l'imatinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation de l'imatinib.

Substances responsables :- anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, - millepertuis, - anti-tuberculeux : rifampicine, - inhibiteur non nucléosidique de la rétro-transcriptase du VIH : efavirenz, nevirapine.

Gestion de l'interaction : éviter de les associer à l'imatinib.

L'imatinib et les substrats du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration des substrats du cytochrome P450 3a4 par l'imatinib car celui-ci est un inhibiteur de ce cytochrome.

Substances responsables :- hypocholestérolémiant : statines, - immunosuppresseur : ciclosporine, - inhibiteurs calciques de structure dihydropyridinique, - benzodiazépines, - neuroleptique : pimozide.

Gestion de l'interaction : si possible choisir un autre traitement n'interagissant pas avec l'imatinib.

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

Glivec® = imatinib

Mécanisme d'action : inhibiteur multiple des tyrosines kinases.

Plan de prise : généralement 400 mg/j à 800 mg/j , en une prise par jour (sauf 800 mg : 2 prises par jour) au cours du (des) repas principal(aux) de la journée.

Effets indésirables

Prise en charge

hématologiques

- neutropénie X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
- thrombopénie X surveillance plaquettes, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
- anémie X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

cutanés

- œdème X réduire apport en sel, X diurétiques, X voir contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux, X dermocorticoïde en péri- oculaire.
- rash X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
- modification X réversible.
- pigmentation

digestifs

- diarrhée X anti- diarrhéique, X hydratation.
- nausée X prise au cours d'un repas,
- vomissement X anti-émétique 30 minutes avant la prise.

musculo- articulaire

- myalgie, crampe X supplémentation magnésium, calcium, X AINS ou antalgique palier 2.

hépatique

- élévation enzymes hépatiques X bilan hépatique, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

Interactions médicamenteuses avec l'imatinib

Paracétamol

Augmentation de l'hépatotoxicité du paracétamol.

Inhibiteur cytochrome P450 3a4

Augmentation de la concentration de l'imatinib et donc risque d'augmentation de ses effets indésirables.

Inducteur cytochrome P450 3a4

Risque de diminution de l'activité de l'imatinib.

Substrat du cytochrome P450 3a4

Augmentation de la concentration de ses substrats par l'imatinib donc risque d'augmentation de leurs effets indésirables.

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> neutropénie

Délai d'apparition : en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement.

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

Prise en charge :

prévention : - surveillance de la fièvre,
- surveillance de la NFS : - une fois par semaine le premier mois,
- une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants,
- puis une fois par mois si stabilité hématologique.

traitement : grade 1 à 2 : surveillance de la NFS toutes les semaines.

grade 3 à grade 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de la conduite à tenir dans tous les cas.

---> thrombopénie

Délai d'apparition : en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement.

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	>100	75-99	50-74	25-49	< 25

Prise en charge :

prévention : - surveillance des signes d'hémorragie, des plaquettes : - une fois par semaine le premier mois,
- une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants,
- puis une fois par mois si stabilité hématologique.

traitement : grade 1 à 2 : - surveillance du taux de plaquettes toutes les semaines.

grade 3 à grade 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de la conduite à tenir dans tous les cas.

---> anémie

Délai d'apparition : en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement.

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hb g/L	>110	95-109	80-95	65-79	< 65

Prise en charge :

prévention : - surveillance de la NFS : - une fois par semaine le premier mois,
- une fois tous les 15 jours les 3 mois suivants,
- puis une fois par mois si stabilité hématologique.

traitement : - le plus souvent s'améliore rapidement sans traitement.

- Si **grade 2 à 4 :** contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider de la prise en charge : EPO +/- supplémentation en fer en fonction du bilan ferrique...).

Effets indésirables CUTANÉS

---> œdème

Description : rétention hydrique ou œdème périphérique se traduisant le plus souvent par des œdèmes peri-orbitaires.

Prise en charge :

prévention :

- surveiller l'apparition d'œdèmes périphériques ou d'une prise de poids rapide ---> surveillance journalière du poids par le patient,
- limiter les apports en sel,
- pour les personnes à risque (problème cardiaque, rénal ...) : commencer avec 300 mg/j puis augmenter à 400 mg/j voir 600 mg/j si pas d'intolérance.

traitement :

- rétention hydrique :
• diurétiques,
• si sévère : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,

- œdème péri- orbitaire : surveillance sans traitement le plus souvent.
• si gênant pour la vue : localement crème à base de corticoïdes +/- diurétique per os,
• si très sévère : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge.

---> rash cutané

Description : éruption maculopapuleuse, érythème, +/- prurit, pouvant toucher tout le corps, voir érythème palmo-plantaire avec hyperkératose, eczéma, rash. Voir quelques cas de toxidermies graves rares (éruption lichénoïde, éruption livédoïde, exanthème pustuleux généralisé, syndrome de Stevens-Johnson...).

Délai d'apparition : dans les premiers mois de traitement.

Prise en charge :

traitement :

contacter systématiquement le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostique complet et pour décider de la prise en charge (réduction de dose, corticoïdes voir antibiothérapie...).

---> modification de pigmentation

Description : hypopigmentation cutanée ou repigmentation capillaire.

Prise en charge :

traitement :

- rassurer car réversible rapidement lors des interruptions de traitement ou à l'arrêt du traitement et parler du maquillage camouflant (fond de teint...),
- protection solaire en cas d'exposition solaire car photosensibilité des zones dépigmentées.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jours	tolérable + de 2 selles par jours	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

traitement :

grade 1 : - hydratation + mesures hygiéno- diététiques
- anti- diarrhéique : loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide)+/- racécadotril (1 gélules 3X/j),
grade 2 à 3 : - anti- diarrhéiques,
- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge (mesures de réhydratation, hospitalisation...).

---> nausées- vomissements

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge :

prévention : - prise de l'imatinib au cour d'un repas (le + important de la journée) pour éviter l'irritation de la muqueuse digestive par l'imatinib.

traitement : - si les mesures préventives ne suffisent pas, prise d'un anti-émétique (métoclopramide ou sétron).

3- 2- 5 Fiche Sutent ®

Indications :

- cancer du rein avancé ou métastaté
- tumeurs stromales gastro- intestinales malignes

Médecin prescripteur du traitement anticancéreux :
Dr Tél:

Effets indésirables liés au sunitinib = Sutent ®

Mécanisme d'action : inhibiteur de multiple tyrosines kinases

Plan de prise : 50 mg/j en 1 prise pendant 4 semaines puis 2 semaines d'arrêt (cycle de 6 semaines)

Effets indésirables		Prise en charge
cardio-vasculaires	insuffisance cardiaque	- suivi de la fonction cardiaque - traitement symptomatique - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	hypertension	- surveillance de la tension - traitement antihypertenseur - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	hémorragie	- urgence : hospitalisation
cutanés	syndrome mains- pieds	- crèmes émollientes +/- kératolytiques +/- dermocorticoïdes +/- antalgiques - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	rash	- émollients +/- corticoïdes localement - voir contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	pigmentation cutanée, capillaire	- réversible à l'arrêt du traitement
	xérose	- émollient
	hémorragie en flammèche sous les ongles	- aucun traitement - disparition spontanée
	oedème périorbitaire	- prise en charge ophtalmologique
endo-crinien	hypothyroïdie	- suivi fonction thyroïdienne + traitement avec de la lévothyroxine
hématologiques	neutropénie	- surveillance NFS, plaquettes
	anémie	- traitement symptomatique
	thrombopénie	- contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux
digestifs	diarrhée	- lopéramide, racécadotril - mesures hygiéno- diététiques et mesures de réhydratation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux)
	nausée - vomissement	- traitement anti- émétique (sétron)
	stomatite	- hygiène buccale, bains de bouche +/- antalgiques - voir contacter le médecin prescripteur de l'anticancéreux
	disgueusie	- réversible à l'arrêt du traitement

Interactions médicamenteuses avec le sunitinib

Anticoagulants	Augmentation du risque hémorragique du sunitinib
Inhibiteur cytochrome P450 3a4	Augmentation de la concentration du sunitinib et donc risque d'augmentation de ses effets indésirables
Inducteur cytochrome P450 3a4	Risque de diminution de l'activité du sunitinib

* Effets indésirables cardio- vasculaires

1) Atteinte cardiaque

Description : baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) pouvant être asymptomatique ou se traduisant par une insuffisance cardiaque avec +/- œdèmes et dyspnée (151)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
asymptomatique	symptomatique, retentissement modéré sur l'activité physique	sévère, retentissement important sur l'activité physique	intolérable, symptomatique au repos

Prise en charge

prévention : - bilan cardiaque avant l'instauration du traitement (FEVG, ECG...)

(152) - discussion bénéfique/ risque pour les patients ayant antécédents cardio-vasculaires récents (12 mois)

traitement : (99, 153-156)

grade 1 : - poursuivre le traitement avec une surveillance renforcée

(sauf si FEVG est > 50 % et a diminuée de + 20% par rapport à la valeur avant l'instauration du traitement : interruption ou réduction de la dose du sunitinib)

grade 2 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une interruption du traitement +/- réduction de dose)

- traitement symptomatique (β bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique de l'anse..)

2) Hypertension artérielle

Description : élévation de la pression artérielle > 140/90mmHg

Délai d'apparition : généralement, apparaît au bout de 3 à 4 semaines de traitement (151- 153)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
HTA asymptomatique, transitoire sur 24h, \uparrow de + de 20mmHg diastolique ou tension > 150/100 mmHg	HTA persistante ou récidivant sur 24h ou symptomatique, \uparrow de + de 20mmHg diastolique ou tension > 150/100 mmHg	HTA nécessitant traitement	crise hypertensive, ou encéphalopathie hypertensive

(157)

Prise en charge : (99, 151-152, 156-159)

prévention :

- surveillance de la tension artérielle avant, pendant (1X/semaine) et après le traitement
- traitement antihypertenseur en préventif chez les sujets à risque

traitement :

grade 1 : - surveillance plus fréquente de la tension (2 à 3X/semaine)

grade 2 : - mise en place d'un antihypertenseur par voie orale

grade 3 : - modification de l'antihypertenseur ou association de plusieurs antihypertenseurs

grade 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

- reprise du traitement si HTA contrôlée par anti- hypertenseurs

Rq : - maintien du traitement anti- hypertenseur pendant les 2 semaines d'arrêt du sunitinib

- réévaluer l'utilité du traitement antihypertenseur en cas d'arrêt définitif du sunitinib

3) Hémorragies

Description : épistaxis voir rarement hémorragies (associées à la tumeur) pouvant être graves

Délai d'apparition : à tout moment, parfois apparaît soudainement

Prise en charge (99, 151, 156, 158, 160)

prévention : - surveillance NFS, plaquettes avant chaque cure du traitement

traitement : - en cas d'épistaxis : traitement symptomatique (mèches ...) et contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (poursuite ou non traitement)
- hémorragie : urgence : hospitalisation et contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

* Effets indésirables cutanés

1) Syndrome palmo-plantaire = mains- pieds

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dyesthésie, engourdissement, de picotement, œdème, érythème et douleur liée à une brûlure avec hyperkératose; pouvant évoluer vers une desquamation, des cloques, un aspect bulleux, voir une nécrose avec un risque d'infection secondaire (102-107)

Délai d'apparition : en général entre 24h et 14 jours après la 1^{ère} prise (au cours du 1^{er} cycle)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dyesthésie, paresthésie, fourmillement, sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante

(19, 102-109)

Prise en charge : (96, 153, 157, 161-162)

prévention :

- utilisation de crèmes émollientes pour les mains et les pieds
- éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...)
- pour les patients ayant une hyperkératose plantaire avant la mise en place du traitement : faire des soins de pédicure (décapage, émollients) avant l'instauration du traitement
- éviter les températures extrêmes : bains chauds, exposition solaire

traitement :

grade 1 et 2 : - dès les 1ers symptômes : utiliser des crèmes émollientes +/- kératolytiques

- si l'aspect est très inflammatoire : dermocorticoïdes sur les zones inflammées

- utiliser des chaussures (souples, adaptées...) ou appareillage (semelles...) qui limitent la pression sur les points douloureux

grade 3 et 4 :

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de la prise en charge

- informer le patient sur les symptômes de ce syndrome pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4)

- soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid

- antalgiques en cas de douleur

2) Rash

(162)

Description : rash (érythème) ressemblant à une dermatite séborrhéique situé au niveau de la face (sourcils, cuir chevelu, autour des fosses nasales, fissures autour de la bouche)

Délai d'apparition : après 1 à 2 semaines de traitement

Prise en charge

prévention : - utilisation de crème émolliente pour le visage

traitement : - application de corticoïdes localement

- voir contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider d'une éventuelle interruption dose de sunitinib)
- informer le patient sur le maquillage pour masquer les lésions (gamme La Roche Posay®, Avène®...)

3) Pigmentation de la peau (96, 156, 161)

Description : coloration jaunâtre de la peau +/- intense

Délai d'apparition : après 1 semaine de traitement

Prise en charge

traitement : avertir le patient et le rassurer car cela est réversible à l'arrêt du traitement

4) Décoloration des cheveux (96, 156, 161)

Description : dépigmentation des cheveux, apparition de zones pigmentées et dépigmentées liées au cycle du traitement (4 semaines de traitement et 2 semaines d'arrêt)

Délai d'apparition : après 5 à 6 semaines de traitement

Prise en charge

prévention

traitement : - avertir le patient, possibilité de faire une coloration si traitement prolongé
- rassurer le patient : réversible en 1 semaine à l'arrêt du traitement

4) Xérose cutanée

Description : sécheresse cutanée +/- prurit

grade 1	grade 2	grade 3
asymptomatique	sans perturbation de l'activité quotidienne	avec perturbation de l'activité quotidienne (91)

Prise en charge : (grade 1 : prévention, grade 2 et 3 : traitement) (96)

prévention et traitement : émollient (pain surgras, huile de bain, crème, baume nourrissant pour peau sèche, préparation à base urée (-10%))

5) Hémorragie en flammèche sous les ongles (96, 156, 161)

Description : traits rouges ou noirs situés sous les ongles et qui ressemblent à une écharde. C'est un amas de sang qui adhère à la surface de l'ongle (surtout ceux des mains), indolore

Délai d'apparition : lors des premières semaines de traitement

Prise en charge :

traitement : - aucun traitement

- disparition en quelques mois même si poursuite du sunitinib

6) Œdème (96, 156, 161)

Description : œdème visible surtout au niveau périorbitaire qui peut induire une obstruction visuelle, une blépharoconjonctivite...

Prise en charge :

traitement : - si l'œdème périorbitaire est petit : surveillance

- si l'œdème périorbitaire est sévère : contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour une prise en charge par un ophtalmologiste)

+/- diurétique + contrôles sanguins des électrolytes

* Effets indésirables endocriniens

Hypothyroïdie

Description : fatigue +++, qui après investigation peut révéler une hypothyroïdie (persistant à plus long terme même pendant les 2 semaines d'arrêt)

Prise en charge (99, 151, 163-167)

prévention : - bilan de la fonction thyroïdienne avant l'instauration du sunitinib

- mesure de TSH en cas de signes cliniques pouvant évoquer une hypothyroïdie

traitement : - supplémentation avec de la lévothyroxine pendant la durée du sunitinib

- surveillance régulière de la TSH (environ 2X/mois)

* Effets indésirables hématologiques

(se résolvent souvent pendant les 2 semaines d'arrêt du cycle du sunitinib)

1) Neutropénie (19, 28, 99, 154, 156, 160)

grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
neutrophiles : > 2,0 G / L	neutrophiles : 1,5-1,9 G / L	neutrophiles : 1,0-1,4 G / L	neutrophiles : 0,5-0,9 G / L	neutrophiles : < 0,5 G / L

Prise en charge

prévention :

- bilan hématologique (NFS) avant chaque prise (pour ajuster la posologie)

- surveillance régulière de la température corporelle pour détecter de la fièvre

traitement :

grade 1 à 2 : - surveillance hématologique 1X/mois

- détection de tous signes d'infection : surveillance de la fièvre quotidienne

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

(pour envisager une réduction dose, interruption de traitement...)

2) Anémie (19, 28, 99, 154, 156, 160)

grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
hémoglobine : > 110 g / L	hémoglobine : 95-109 g / L	hémoglobine : 80-94 g / L	hémoglobine : 65-79 g / L	hémoglobine : < 65 g / L

Prise en charge

prévention :

- bilan hématologique (NFS) avant chaque prise (pour ajuster la posologie)

traitement : **grade 1 à 2** : - surveillance hématologique 1X/mois

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

(modification de dose, EPO, supplémentation ferrique...)

3) Thrombopénie (19, 28, 99, 154, 156, 160)

grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
plaquettes : > 100 G / L	plaquettes : 75-99 G / L	plaquettes : 50-74 G / L	plaquettes : 25-49 G / L	plaquettes : < 25 G / L

Prise en charge

prévention :

- bilan hématologique (NFS + plaquettes) avant chaque prise (pour ajuster la posologie)

traitement : - **grade 1 à 2** : - surveillance hématologique 1X/mois

- **grade 3 à 4** : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

* Effets indésirables digestifs

1) Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge : (153, 157)

traitement :

- loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide) + mesures hygiéno-diététique +

hydratation +/- racécadotril = Tiorfan® (1 gélule 3X/j) (31)

- diarrhée grade 4 : mesures de réhydratation et contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

2) Nausées- vomissements

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge (156)

prévention : - ordonnance préventive d'un anti-émétique pour que le patient ait une solution en cas de nausées vomissements

traitement :

grade 1 à 4 : anti-émétique (sétron) à +/- long terme en fonction des symptômes ressentis par le patient

3) Stomatite

(153, 156-157)

Description : érythème, inflammation de la muqueuse digestive +/- gêne pour s'alimenter

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge

prévention : - bonne hygiène buccale et maintien de la salivation (glaçon...)

- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds

traitement :

- adapter l'alimentation
- antalgiques pour la douleur
- bain de bouche au moins 4 X/j (eau bicarbonatée, anesthésiques locaux, antiseptiques...)
- en cas de surinfection : antiseptique, antifongique, antibiotique...
- en cas de grade 3-4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

4) Disgueusie (99)

Description : altération du goût

Prise en charge

prévention : - avertir le patient, réversible à l'arrêt du traitement

* Interactions médicamenteuses avec le sunitinib (28, 99, 152, 157, 160)

1) Le sunitinib et les anticoagulants

Mécanisme : augmentation du risque hémorragique par potentialisation de la toxicité hémorragique du sunitinib par les anticoagulants

Gestion de l'interaction : - surveiller étroitement l'INR

2) Le sunitinib et les inhibiteurs du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : augmentation de la concentration sanguine du sunitinib donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet le sunitinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation du sunitinib.

Substances responsables :
- antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, voriconazole)
- inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...)
- macrolides (clarithromycine, roxithromycine, érythromycine...)
- jus de pamplemousse

Gestion de l'interaction :

- éviter leur association au sunitinib
- ou si association nécessaire, surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables

3) Le sunitinib et les inducteurs du cytochrome P450 3a4

Mécanisme : diminution de la concentration sanguine du sunitinib donc risque de réduire son activité donc son efficacité. En effet le sunitinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation du sunitinib.

Substances responsables :
- anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
- millepertuis
- anti-tuberculeux : rifampicine

- inhibiteur non nucléosidique de la rétro-transcriptase du VIH : efavirenz, nevirapine

Gestion de l'interaction : - éviter de les associer au sunitinib

- en cas d'association nécessaire, augmentation possible du sunitinib jusqu'à 87,5 mg/j maximum

Effets indésirables DIGESTIFS

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jours	tolérable, + de 2 selles par jours	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

traitement : - lopéramide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide) + mesures hygiéno-diététiques + hydratation +/- racécadotril = Tiorfan® (1 gélule 3X/j),
- diarrhée **grade 4** : mesures de réhydratation et contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

---> nausées-vomissements

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements, nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge :

prévention : ordonnance préventive d'un anti-émétique pour que le patient ait une solution en cas de nausées/vomissements,

traitement :

grade 1 à 4 : anti-émétique (sétron) à +/- long terme en fonction des symptômes ressentis par le patient.

---> stomatite

Description : érythème, inflammation de la muqueuse digestive +/- gêne pour s'alimenter.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge :

prévention :

- bonne hygiène buccale et maintien de la salivation (glaçon...)
- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds,

traitement :

- adapter l'alimentation
- antalgiques pour la douleur,
- bain de bouche au moins 4 x/j (eau bicarbonatée, anesthésiques locaux, antiseptiques...)
- en cas de surinfection : antiseptique, antifongique, antibiotique...
- en cas de **grade 3-4** : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

---> dysgueusie

Description : altération du goût.

Prise en charge :

prévention : avertir le patient, réversible à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LE SUNITINIB

Le sunitinib et les anticoagulants

augmentation du risque hémorragique par potentialisation de la toxicité hémorragique du sunitinib par les anticoagulants.
surveiller étroitement l'INR.

Le sunitinib et les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4

augmentation de la concentration sanguine du sunitinib donc risque d'augmentation de sa toxicité. En effet le sunitinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation du sunitinib.

- antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, voriconazole),
- inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...),
- macrolides (clarithromycine, roxithromycine, erythromycine...),
- jus de pamplemousse.

- éviter leur association au sunitinib,
- ou si association nécessaire, surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables.

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

(se résolvent souvent pendant les 2 semaines d'arrêt du cycle de sunitinib)

---> neutropénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
NEUTROPHILES G/L	>2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique (NFS) avant chaque prise de la fièvre quotidienne,
- surveillance régulière de la température corporelle pour détecter de la fièvre,

traitement :

grade 1 à 2 : - surveillance hématologique 1X/mois,
- détection de tous signes d'infection : surveillance de la fièvre quotidienne,

grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une réduction dose, interruption de traitement...).

---> anémie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
HÉMOGLOBINE g/L	>110	95 - 109	80 - 94	65 - 79	< 65

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique (NFS) avant chaque prise (pour ajuster la posologie),

traitement :

grade 1 à 2 : surveillance hématologique 1X/mois,
grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (modification de dose, EPO, supplémentation ferrique...).

---> thrombopénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PLAQUETTES G/L	>100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique (NFS + plaquettes) avant chaque prise (pour ajuster la posologie)

traitement :

grade 1 à 2 : surveillance hématologique 1X/mois,
grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

Le sunitinib et les inducteurs du cytochrome P450 3A4

diminution de la concentration sanguine du sunitinib donc risque de réduire son activité donc son efficacité.
En effet le sunitinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation du sunitinib.

- anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital,
- milopertuis,
- anti-tuberculeux : rifampicine,
- inhibiteur non nucléosidique de la rétro-transcriptase VIH : efavirenz, nevirapine.
- éviter de les associer au sunitinib,
- en cas d'association nécessaire, augmentation possible du sunitinib jusqu'à 87,5 mg/j maximum.

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

Sutent® = sunitinib

Mécanisme d'action : inhibiteur de multiple tyrosines kinases.

Plan de prise : 50 mg/j en 1 prise pendant 4 semaines puis 2 semaines d'arrêt (cycle de 6 semaines).

Effets indésirables	Prise en charge
cardio-vasculaires	
insuffisance cardiaque	X suivi de la fonction cardiaque, X traitement symptomatique X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
hypertension	X surveillance de la tension, X traitement antihypertenseur, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
hémorragie	X urgence --> hospitalisation.
cutanés	
syndrome mains-pieds	X crèmes émollientes +/- kératolytiques, +/- dermocorticoïdes +/- antalgiques X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
rash	X émollients +/- corticoïdes localement, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
pigmentation cutanée, capillaire	X réversible à l'arrêt du traitement,
xérose	X émollient,
hémorragie en flammèche sous les ongles	X aucun traitement, X disparition spontanée,
œdème périorbitaire	X prise en charge ophtalmologique.
endocriniens	
hypothyroïdie	X suivi fonction thyroïdienne + traitement avec de la lévothyroxine.
hématologiques	
neutropénie, anémie, thrombopénie	X surveillance NFS plaquettes, X traitement symptomatique, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
digestifs	
diarrhée	X lopéramide, racécadotril, X mesures hygiéno-diététiques et mesures de réhydratation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux),
nausée - vomissement	X traitement anti-émétique (sétron),
stomatite	X hygiène buccale, bains de bouche +/- antalgiques X voir contacter le médecin prescripteur de l'anticancéreux,
dysgueusie	X réversible à l'arrêt du traitement.

Interactions médicamenteuses avec le sunitinib

Anticoagulants

Augmentation du risque hémorragique du sunitinib.

Inhibiteur cytochrome P450 3A4

Augmentation de la concentration du sunitinib et donc risque d'augmentation de ses effets indésirables.

Inducteur cytochrome P450 3A4

Risque de diminution de l'activité du sunitinib.

Effets indésirables **CARDIO- VASCULAIRES**

---> atteinte cardiaque

Description : baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) pouvant être asymptomatique ou se traduisant par une insuffisance cardiaque avec +/- œdèmes et dyspnée.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
asymptomatique,	symptomatique, retentissement modéré sur l'activité physique	sévère, retentissement important sur l'activité physique	intolérable, symptomatique au repos

Prise en charge :

prévention : - bilan cardiaque avant l'instauration du traitement (FEVG, ECG ...),

- discussion bénéfice/ risque pour les patients ayant antécédents cardio-vasculaires récents (12 mois),

traitement : **grade 1** : poursuivre le traitement avec une surveillance renforcée (sauf si FEVG est > 50 % et a diminuée de + 20% par rapport à la valeur avant l'instauration du traitement : interruption ou réduction de la dose du sunitinib),
grade 2 à 4 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une interruption du traitement +/- réduction de dose),**
 - traitement symptomatique (β bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique de l'anse...).

---> hypertension artérielle

Description : élévation de la pression artérielle > 140/90mmHg.

Délai d'apparition : généralement, apparaît au bout de 3 à 4 semaines de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
HTA asymptomatique, transitoire sur 24h, ↑ de + de 20mmHg diastolique ou tension > 150/100 mmHg	HTA persistante ou récidivant sur 24h ou symptomatique, ↑ de + de 20mmHg diastolique ou tension >150/100 mmHg	HTA nécessitant traitement	crise hypertensive, ou encéphalopathie hypertensive

Prise en charge :

prévention : - surveillance de la tension artérielle avant, pendant (1X/semaine) et après le traitement, - traitement antihypertenseur en préventif chez les sujets à risque,

traitement : **grade 1** : surveillance plus fréquente de la tension (2 à 3X/semaine),
grade 2 : mise en place d'un antihypertenseur par voie orale,
grade 3 : modification de l'antihypertenseur ou association de plusieurs antihypertenseurs,
grade 4 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,**
 - reprise du traitement si HTA contrôlée par anti-hypertenseurs.

MAINTIEN DU TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR PENDANT LES 2 SEMAINES D'ARRÊT DU SUNITINIB
RÉÉVALUER L'UTILITÉ DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR EN CAS D'ARRÊT DÉFINITIF DU SUNITINIB

---> hémorragies

Description : épistaxis voir rarement hémorragies (associées à la tumeur) pouvant être graves.

Délai d'apparition : à tout moment, parfois apparaît soudainement.

Prise en charge :

prévention : surveillance NFS, plaquettes avant chaque cure du traitement.

traitement : - en cas d'épistaxis : traitement symptomatique (mèches...) et **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (poursuite ou non traitement),**
 - hémorragie : **urgence** --> hospitalisation et **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.**

Effets indésirables **ENDOCRINIENS**

---> hypothyroïdie

Description : fatigue +++, qui après investigation peut révéler une hypothyroïdie (persistant à plus long terme même pendant les 2 semaines d'arrêt).

Prise en charge :

prévention : - bilan de la fonction thyroïdienne avant l'instauration du sunitinib,
 - mesure de TSH en cas de signes cliniques pouvant évoquer une hypothyroïdie,

traitement : - supplémentation avec de la lévothyroxine pendant la durée du sunitinib,
 - surveillance régulière de la TSH (environ 2X/mois).

Effets indésirables **CUTANÉS**

---> syndrome palmo-plantaire = mains-pieds

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, engourdissement, de picotement, œdème, érythème et douleur liée à une brûlure avec hyperkératose; pouvant évoluer vers une desquamation, des cloques, un aspect bulleux, voir une nécrose avec un risque d'infection secondaire.

Délai d'apparition : en général entre 24h et 14 jours après la 1ère prise (au cours du 1^{er} cycle).

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie,paresthésie, fourmillement, sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation,ulcération, ampoules, douleur très importante

Prise en charge :

prévention : - utilisation de crèmes émoullientes pour les mains et les pieds

- éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...),
 - pour les patients ayant une hyperkératose plantaire avant la mise en place du traitement : faire des soins de pédicure (décapage, émoullents) avant l'instauration du traitement,
 - éviter les températures extrêmes : bains chauds, exposition solaire,

traitement : **grade 1 à 2** : - dès les 1^{ers} symptômes : utiliser des crèmes émoullientes +/- kératolytiques,

- si l'aspect est très inflammatoire : dermocorticoïdes sur les zones inflammées,

- utiliser des chaussures (souples, adaptées...) ou appareillage (semelles...) qui limitent la pression sur les points douloureux.

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de la prise en charge,
 - informer le patient sur les symptômes de ce syndrome pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4),
 - soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid,
 - antalgiques en cas de douleur.

---> rash

Description : rash (érythème) ressemblant à une dermatite séborrhéique situé au niveau de la face (sourcils, cuir chevelu, autour des fosses nasales, fissures autour de la bouche).

Délai d'apparition : après 1 à 2 semaines de traitement.

Prise en charge :

traitement : utilisation de crème émoulliente pour le visage.

- application de corticoïdes localement,
 - voir **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider d'une éventuelle interruption dose de sunitinib),**
 - informer le patient sur le maquillage pour masquer les lésions (gamme La Roche Posay®, Avène®...).

---> pigmentation de la peau

Description : coloration jaunâtre de la peau +/- intense.

Délai d'apparition : après 1 semaine de traitement.

Prise en charge :

traitement : avertir le patient et le rassurer car cela est réversible à l'arrêt du traitement.

---> décoloration des cheveux

Description : dépigmentation des cheveux, apparition de zones pigmentées et dépigmentées liées au cycle du traitement (4 semaines de traitement et 2 semaines d'arrêt).

Délai d'apparition : après 5 à 6 semaines de traitement.

Prise en charge :

traitement :

- avertir le patient, possibilité de faire une coloration si traitement prolongé,
 - rassurer le patient : réversible en 1 semaine à l'arrêt du traitement.

---> xérose cutanée

Description : sécheresse cutanée +/- prurit.

grade 1	grade 2	grade 3
asymptomatique,	sans perturbation de l'activité quotidienne	avec perturbation de l'activité quotidienne

Prise en charge : (**grade 1** : prévention, **grade 2 et 3** : traitement),
prévention et traitement : émoullient (pain surgras, huile de bain, crème, baume nourrissant pour peau sèche, préparation à base urée (-10%).

---> hémorragie en flammèche sous les ongles

Description : traits rouges ou noirs situés sous les ongles et qui ressemblent à une écharde. C'est un amas de sang qui adhère à la surface de l'ongle (surtout ceux des mains), indolore.

Délai d'apparition : lors des premières semaines de traitement.

Prise en charge :

traitement : - aucun traitement,
 - disparition en quelques mois même si poursuite du sunitinib.

---> œdème

Description : œdème visible surtout au niveau périorbitaire qui peut induire une obstruction visuelle, une blépharocjonctivite...

Prise en charge :

traitement : - si l'œdème périorbitaire est petit : surveillance,
 - si l'œdème périorbitaire est sévère : **contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour une prise en charge par un ophtalmologiste) +/- diurétique + contrôles sanguins des électrolytes.**

3- 2- 6 Fiche Nexavar ®

Indications :

- cancer du rein avancé ou métastaté

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux :
Dr Tél:

Effets indésirables liés au sorafénib = Nexavar ®

Mécanisme d'action : inhibiteur de multiples tyrosines kinases

Plan de prise : généralement 400 mg 2 fois par jour (12h d'intervalle) en dehors des repas riches en graisses (1h avant ou 2h après le repas)

Effets indésirables		Prise en charge
cutanés	syndrome mains- pieds	- crèmes émollientes +/- kératolytiques +/- dermocorticoïdes +/- antalgiques - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	rash	- émollient - maquillage camouflant - corticoïdes ou kétoconazole localement
	xérose	- émollient (prévention et traitement)
	hémorragie en flammèche sous les ongles	- aucun traitement - disparition spontanée
cardiaques	hypertension	- surveillance de la tension - traitement antihypertenseur si besoin - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	ischémie, infarctus	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux - arrêt traitement, voir hospitalisation - traitement symptomatique
digestifs	diarrhée	- lopéramide, racécadotril - hydratation et mesures hygiéno- diététiques - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
hématologiques	anémie, neutropénie, thrombopénie	- surveillance NFS - traitement symptomatique - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Interactions médicamenteuses avec le sorafénib	
inducteurs du cytochrome P450 3a4 et de UTG 1a9	- diminution de la concentration et donc de l'activité du sorafénib
warfarine	- augmentation de l'INR et donc du risque hémorragique
modificateurs de l'acidité gastrique	- baisse de la solubilité du sorafénib et donc de son activité
substrats de la glycoprotéine P	- augmentation de leur concentration cellulaire par le sorafénib et donc de leur toxicité
substrats des cytochromes P450 2b6 et 2c8	- augmentation de leur concentration par le sorafénib et donc de leur toxicité

* Effets indésirables cutanés

1) Syndrome mains- pieds (syndrome palmo-plantaire, érythème des extrémités)

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, œdèmes, érythèmes et d'une hyperkératose, puis évolution possible vers une desquamation, des cloques, des douleurs importantes, un aspect bulleux, et même une nécrose avec un risque de surinfection

Délai d'apparition : en général après 6 semaines de traitement

(96. 168-172)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie, paresthésie, fourmillement, sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante

Prise en charge : (28, 96, 99, 161, 171)

prévention :

- utilisation de crèmes émollientes pour les mains et les pieds
- éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...)
- pour les patients ayant une hyperkératose plantaire avant la mise en place du traitement : faire des soins de pédicure (décapage, émollients) avant l'instauration du traitement
- éviter les températures extrêmes : bains chauds, exposition solaire

traitement :

grade 1 et 2 :

- dès les 1ers symptômes : utiliser des crèmes émollientes +/- kératolytiques
- si l'aspect est très inflammatoire : dermocorticoïdes sur les zones inflammées
- utiliser des chaussures (souples, confortables...) ou appareillage (semelles...) qui limitent la pression sur les points douloureux

grade 3 et 4 :

- informer le patient sur les symptômes de ce syndrome pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4)
- soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid
- antalgiques en cas de douleur
- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider : réduction de dose +/- interruption traitement voir arrêt avec réévaluation posologique toutes les semaines)

2) Rash cutané

(28. 96. 160-161. 168-169. 172-174)

Description : éruption maculo- papulaire (voir en plaques) au niveau de la face (région médiane surtout), du tronc et du cuir chevelu (ressemblant à une dermite séborrhéique), associée souvent à une paresthésie du cuir chevelu, +/- une desquamation superficielle

Délai d'apparition : apparition après 1 à 2 semaine de traitement

Prise en charge

prévention : - utilisation de crème émolliente pour le visage

traitement :

- éviter exposition à des températures élevées (car cela peut aggraver le rash)
- dès 1ers symptômes : - utiliser crème émolliente pour le visage et le cuir chevelu
 - parler du maquillage camouflant pour masquer les lésions (gamme La Roche Posay®, Avène®...)

éruption +++ : - utilisation de corticoïdes (voir du kétoconazole) en topique

3) Xérose cutanée

(19, 161)

Description : sécheresse cutanée +/- prurit

grade 1	grade 2	grade 3
asymptomatique	sans perturbation de l'activité quotidienne	avec perturbation de l'activité quotidienne

Prise en charge : (grade 1 : prévention, grade 2 et 3 : traitement)

prévention et traitement : émollient (pain surgras, huile de bain, crème, baume nourrissant pour peau sèche, préparation à base urée (-10%))

4) Hémorragie en flammèche sous les ongles (96, 161, 170)

Description : traits rouges ou noirs situés sous les ongles et qui ressemblent à une écharde. C'est un amas de sang qui adhère à la surface de l'ongle (surtout ceux des mains). C'est indolore.

Délai d'apparition : lors des premières semaines de traitement

Prise en charge :

Traitement : - aucun traitement

- disparition en quelques mois même si poursuite du sorafénib

* Effets indésirables cardio-vasculaires

1) Hypertension artérielle

Description : élévation de la pression artérielle > 140/90mmHg

Délai d'apparition : le plus souvent entre la 4^e et 6^e semaine de traitement (28, 99, 157, 168-170, 172)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
HTA asymptomatique, transitoire sur les 24h, ↑ de + de 20mmHg diastolique ou tension > 150/100 mmHg	HTA persistante ou récidivant sur 24h ou symptomatique, ↑ de + de 20mmHg diastolique ou tension >150/100 mmHg	HTA nécessitant traitement	crise hypertensive, ou encéphalopathie hypertensive

(174)

Prise en charge : (151, 157-158, 170)

prévention : - surveillance de la tension artérielle avant, pendant et après le traitement

- traitement antihypertenseur en préventif chez les sujets à risque

traitement :

grade 1 : - surveillance régulière de la tension (2X/semaine)

grade 2 : - mise en place d'un antihypertenseur par voie orale (diurétiques, inhibiteurs calciques...)

grade 3 : - modification de l'antihypertenseur ou association de plusieurs antihypertenseurs

grade 4 : - contact du médecin prescripteur du traitement anticancéreux

- arrêt du traitement

- si crise hypertensive ou hypertension sévère ou persistante malgré le traitement antihypertenseur instauré : arrêt définitif du sorafénib

Rq : - réévaluer l'utilité du traitement antihypertenseur en cas d'arrêt du sorafénib

2) Ischémie cardiaque et infarctus (rare)

Description : urgence

Prise en charge : (28, 99, 151, 169-170, 172)

prévention : - bilan cardiaque avant instauration du traitement puis suivi cardiaque régulier

traitement : - urgence : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

- arrêt temporaire voir définitif du traitement

- traitement symptomatique + hospitalisation

* Effets indésirables digestifs

Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

(19)

Prise en charge : (28, 31, 160, 169, 172, 174)

traitement : - loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide)

+/- racécadotril (Tiorfan ®) (1 gélule 3X/j) (31)

- mesures hygiéno-diététique + hydratation

- diarrhée grade 3 et 4 : mesures de réhydratation et contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (diminution de dose voir arrêt du traitement)

* Effets indésirables hématologiques

Anémie, Thrombopénie, Neutropénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Hb g/L	> 110	95-109	80-95	65-79	< 65
Pq G/L	>100	75-99	50-74	25-49	< 25

(19)

Prise en charge (28, 99, 168)

prévention : - bilan hématologique mensuel à chaque visite

traitement : - elles apparaissent peu fréquemment et en général avec un grade bas

grade 1 à 2 : - surveillance hebdomadaire de NFS et de la température corporelle quotidienne

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

(pour envisager traitements symptomatiques, modification de dose...)

* Interactions médicamenteuses avec le sorafénib (28, 99, 170)

1) Le sorafénib et les inducteurs du cytochrome P450 3a4 et de UTG 1a9

Mécanisme : diminution de la concentration du sorafénib et donc de son activité par ces inducteurs. En effet le sorafénib est métabolisé par ces enzymes, donc tout inducteur va diminuer le taux de sorafénib.

Substances responsables :

- anti-tuberculeux : rifampicine
- millepertuis
- anti-épileptique : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
- corticoïde : dexaméthasone

Gestion de l'interaction : - éviter leur association

- si nécessaire évaluer bénéfice/risque

2) Le sorafénib et la warfarine

Mécanisme : augmentation de l'INR suite à l'association sorafénib et warfarine, d'où l'élévation du risque d'hémorragie.

Gestion de l'interaction : surveillance plus rapprochée de l'INR

(attention en cas d'arrêt du sorafénib, faire contrôles rapprochés de l'INR et augmenter si nécessaire la dose de warfarine)

3) Le sorafénib et les modificateurs de l'acidité gastrique

Mécanisme : le sorafénib a sa solubilité diminuée quand le pH gastrique augmente. Donc toute substance qui augmente ce pH peut diminuer l'absorption et donc l'efficacité du sorafénib.

Substances responsables :

- les anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium...)
- les inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole...)
- les anti-histaminiques H₂ (cimétidine, ranitidine, famotidine...)

Gestion de l'interaction : - éviter l'association ou intervalle de 2h entre les prises

4) Le sorafénib et substrat de la glycoprotéine P (in vitro)

Mécanisme : le sorafénib est un inhibiteur de cette glycoprotéine. Comme cette protéine fait sortir les xénobiotiques des cellules, le sorafénib facilite l'accumulation de ces substrats dans les cellules et donc favorise leur toxicité.

Substances responsables : - digoxine, colchicine, anthracyclines

Gestion de l'interaction : - éviter leur association

- surveiller l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables

5) Le sorafénib et les substrats des cytochrome P450 2b6 et 2c8

Mécanisme : le sorafénib est un inhibiteur de ces cytochromes. Il peut donc augmenter la concentration et donc la toxicité des substrats de ces cytochromes.

Substances responsables :

- cyt P450 2b6 : bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, méthadone
- cyt P450 2c8 : paclitaxel, repaglinide

Gestion de l'interaction : - éviter de les associer

- si nécessaire, surveiller l'apparition de toxicités

Nexavar® = sorafenib

Mécanisme d'action : inhibiteur de multiples tyrosines kinases.

Plan de prise : généralement 400 mg 2 fois/jour (12h d'intervalle) en dehors des repas riches en graisses (1h avant ou 2h après le repas).

Effets indésirables

Prise en charge

Effets indésirables	Prise en charge
cutanés	
syndrome mains-pieds	X crèmes émollientes +/- kératolytiques, +/- dermocorticoïdes X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
rash	X émollient, X maquillage camouflant, X corticoïdes ou kétoconazole localement,
xérose	X émollient (prévention et traitement),
hémorragie en flammèche sous les ongles	X aucun traitement, X disparition spontanée,
cardiaques	
hypertension	X surveillance de la tension, X traitement antihypertenseur si besoin X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
ischémie, infarctus	X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux, X arrêt traitement, voir hospitalisation, X traitement symptomatique,
digestifs	
diarrhée	X lopéramide, racécadotril, X hydratation et mesures hygiéno- diététiques X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
hématologiques	
anémie, neutropénie, thrombopénie	X surveillance NFS, X traitement symptomatique, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,

Interactions médicamenteuses avec le sorafénib

Inducteurs du cytochrome P450 3a4 et de UTG 1a9	diminution de la concentration et donc de l'activité du sorafénib.
Warfarine	augmentation de l'INR et donc du risque hémorragique.
Modificateurs de l'acidité gastrique	baisse de la solubilité du sorafénib et donc de son activité.
Substrats de la glycoprotéine P	augmentation de leur concentration cellulaire par le sorafénib et donc de leur toxicité.
Substrats des cytochromes P450 2b6 et 2c8	augmentation de leur concentration par le sorafénib et donc de leur toxicité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LE SORAFENIB

Le sorafénib et les inducteurs du cytochrome P450 3a4 et de UTG 1a9

diminution de la concentration du sorafénib et donc de son activité par ces inducteurs. En effet le sorafénib est métabolisé par ces enzymes, donc tout inducteur va diminuer le taux de sorafénib.

- anti-tuberculeux : rifampicine, millepertuis,
- anti-épileptique : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital,
- corticoïde : dexaméthasone.
- éviter leur association,
- si nécessaire évaluer bénéfice/risque.

Le sorafénib et la warfarine

augmentation de l'INR suite à l'association sorafénib et warfarine, d'où l'élévation du risque d'hémorragie.
surveillance plus rapprochée de l'INR (attention en cas d'arrêt du sorafénib, faire contrôles rapprochés de l'INR et augmenter si nécessaire la dose de warfarine).

Le sorafénib et les modificateurs de l'acidité gastrique

le sorafénib a sa solubilité diminuée quand le pH gastrique augmente. Donc toute substance qui augmente ce pH peut diminuer l'absorption et donc l'efficacité du sorafénib.

- les anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium...),
- les inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole...),
- les anti-histaminiques H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine...).

éviter l'association ou intervalle de 2h entre les prises.

Le sorafénib et substrat de la glycoprotéine P (in vitro)

le sorafénib est un inhibiteur de cette glycoprotéine. Comme cette protéine fait sortir les xénobiotiques des cellules, le sorafénib facilite l'accumulation de ces substrats dans les cellules et donc favorise leur toxicité.

- digoxine, colchicine, anthracyclines.
- éviter leur association,
- surveiller l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables.

Le sorafénib et les substrats des cytochrome P450 2b6 et 2c8

le sorafénib est un inhibiteur de ces cytochromes. Il peut donc augmenter la concentration et donc la toxicité des substrats de ces cytochromes.

- cyt P450 2b6 : bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, méthadone.
- cyt P450 2c8 : paclitaxel, repaglinide.
- éviter de les associer,
- si nécessaire, surveiller l'apparition de toxicités.

Effets indésirables CUTANÉS

---> syndrome mains-pieds (syndrome palmo-plantaire, érythème des extrémités)

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, œdèmes, érythèmes et d'une hyperkératose, puis évolution possible vers une desquamation, des cloques, des douleurs importantes, un aspect bulleux, et même une nécrose avec un risque de surinfection.

Délai d'apparition : en général après 6 semaines de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie, paresthésie, formillement sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante

Prise en charge :

prévention : - utilisation de crèmes émollientes pour les mains et les pieds
 - éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...),
 - pour les patients ayant une hyperkératose plantaire avant la mise en place du traitement : faire des soins de pédicure (décapage, émollients) avant l'instauration du traitement,
 - éviter les températures extrêmes : bains chauds, exposition solaire.

traitement : grade 1 à 2 : - dès les 1ers symptômes : utiliser des crèmes émollientes +/- kératolytiques,
 - si l'aspect est très inflammatoire : dermocortoïdes sur les zones inflammées,
 - utiliser des chaussures (souples, confortables...) ou appareillage (semelles...) qui limitent la pression sur les points douloureux.

grade 3 à grade 4 : - informer le patient sur les symptômes de ce syndrome pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4),
 - soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid,
 - antalgiques en cas de douleur,
 - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour décider : réduction de dose +/- interruption traitement voir arrêt avec réévaluation posologique toutes les semaines).**

---> rash cutané

Description : éruption maculo-papulaire (voir en plaques) au niveau de la face (région médiane surtout), du tronc et du cuir chevelu (ressemblant à une dermatite séborrhéique), associée souvent à une paresthésie du cuir chevelu, +/- une desquamation superficielle.

Délai d'apparition : après 1 à 2 semaine de traitement.

Prise en charge :

prévention : utilisation de crème émolliente pour le visage.

traitement : éviter exposition à des températures élevées (car cela peut aggraver le rash) dès 1^{ers} symptômes :
 • utiliser crème émolliente pour le visage et le cuir chevelu,
 • parler du maquillage camouflant pour masquer les lésions (gamme La Roche Posay®, Avène®...)
 éruption ++++ :
 • utilisation de corticoïdes (voir du kéto conazole) en topique.

---> xérose cutanée

Description : sécheresse cutanée +/- prurit.

grade 1	grade 2	grade 3
asymptomatique	sans perturbation de l'activité quotidienne	avec perturbation de l'activité quotidienne

Prise en charge :

(grade 1 : prévention, grade 2 et 3 : traitement).

prévention et traitement :

émollient (pain surgras, huile de bain, crème, baume nourrissant pour peau sèche, préparation à base urée (-10%).

---> hémorragie en flammèche sous les ongles

Description : traits rouges ou noirs situés sous les ongles et qui ressemblent à une écharde. C'est un amas de sang qui adhère à la surface de l'ongle (surtout ceux des mains). C'est indolore.

Délai d'apparition : lors des premières semaines de traitement.

Prise en charge :

traitement : - aucun traitement,
 - disparition en quelques mois même si poursuite du sorafénib.

Effets indésirables CARDIO-VASCULAIRES

---> hypertension artérielle

Description : élévation de la pression artérielle > 140/90mmHg.

Délai d'apparition : le plus souvent entre la 4^{ème} et 6^{ème} semaine de traitement.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
HTA asymptomatique transitoire sur les 24h ↑ de + de 20mmHg diastolique ou tension > 150/100 mmHg	HTA persistante ou récidivant sur 24h ou symptomatique, ↑ de + de 20mmHg diastolique ou tension >150/100 mmHg	HTA nécessitant traitement	crise hypertensive ou encéphalopathie hypertensive

Prise en charge :

prévention : - surveillance de la tension artérielle avant, pendant et après le traitement,
 - traitement antihypertenseur en préventif chez les sujets à risque,

traitement : grade 1 : surveillance régulière de la tension (2X/semaine).

grade 2 : mise en place d'un antihypertenseur par voie orale (diurétiques, inhibiteurs calciques...),

grade 3 : modification de l'antihypertenseur ou association de plusieurs antihypertenseurs,

grade 4 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,**

- arrêt du traitement,

- si crise hypertensive ou hypertension sévère ou persistante malgré le traitement antihypertenseur instauré : arrêt définitif du sorafénib.

REÉVALUER L'UTILITÉ DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR EN CAS D'ARRÊT DU SORAFÉNIB

---> Ischémie cardiaque et infarctus (rare)

Description : urgence.

Prise en charge :

prévention : bilan cardiaque avant instauration du traitement puis suivi cardiaque régulier,

traitement : - urgence : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
 - arrêt temporaire voir définitif du traitement,
 - traitement symptomatique + hospitalisation.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

traitement :

- lopéramide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide) +/- racécadotril (Tiorfan®) (1 gélule 3X/j),
 - mesures hygiéno-diététique + hydratation,
 - diarrhée grade 3 et 4 : mesures de réhydratation et **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (diminution de dose voir arrêt du traitement).**

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> anémie, thrombopénie, neutropénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Hb g/L	> 110	95-109	80-95	65-79	< 65
Pq G/L	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique mensuel à chaque visite,
traitement : elles apparaissent peu fréquemment et en général avec un grade bas :

grade 1 à 2 : surveillance hebdomadaire de NFS et de la température corporelle quotidienne,
grade 3 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager traitements symptomatiques, modification de dose...).**

3- 2- 7 Fiche UFT ®

Indications :

- cancer colorectal metastatique

Médecin prescripteur du traitement anticancéreux :
Dr Tél:

Effets indésirables liés à UFT® = tegafur- uracile

Mode d'action : anti-métabolite analogue pyrimidinique

Plan de prise : 300mg/m²/j de tegafur réparti en 3 prises (à 8h d'intervalle) 1h avant ou 1h après un repas pendant 28j suivis de 7j d'arrêt (cycle de 35j)

(associé systématiquement à 90mg/j d'acide folinique par voie orale en 3 prises en même temps que UFT®, avec conservation de la même posologie de l'acide folinique même si UFT® a sa posologie modifiée ; arrêt de l'acide folinique en cas d'arrêt d' UFT®)

Si pas de répartition égale sur les 3 prises de UFT®, la posologie la + élevée sera le matin

Effets indésirables		Prise en charge
digestifs	diarrhée	- hydratation, lopéramide - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	nausée- vomissement	- anti- émétique - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	mucite / stomatite	- hygiène buccale - antalgique - bains de bouches +/- traitement surinfections - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
hématologiques	neutropénie	- surveillance NFS - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	thrombopénie	
	anémie	
cutanés	syndrome mains-pieds	- émollients - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux - soins locaux, antalgique, pyridoxine
hépatiques	↑ enzymes hépatiques, bilirubine	- surveillance fonction hépatique - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Interactions médicamenteuses avec le tegafur- uracile

anticoagulants coumariniques

risque d'hémorragie

* Effets indésirables digestifs

1) Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jours	tolérable, + de 2 selles par jours	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

(19)

Prise en charge

prévention : - avoir une bonne hydratation

traitement (28, 175-179)

grade 1 : - hydratation + mesures hygièno- diététiques

- loperamide (2 gélules tout de suite puis 1 après chaque selle liquide)

grade 2 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle interruption de traitement)

- + loperamide + hydratation

- intervenir rapidement pour éviter l'évolution vers un grade 3 ou 4

si grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle interruption de traitement voir une réduction de dose)

(pas de réaugmentation de la dose du tegafur- uracile si elle a été réduite)

- + loperamide + mesures de réhydratation si nécessaire

2) Nausées- vomissements

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
1 épisode par jour	vomissement transitoire : 2 à 5 épisodes par jour	vomissement nécessitant un traitement : + de 6 épisodes par jour	vomissement incoercible

(19)

Prise en charge (19, 177)

prévention : - anti- émétique si le patient à des antécédents de vomissements chimio- induits
traitement

grade 1 à 2 : - poursuite du traitement + antiémétique (sétrons) à + ou - long terme

grade 3 à 4 (rare):

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge

- poursuite du traitement antiémétique

3) Stomatite/ mucite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération des muqueuses digestives avec ou sans gêne pour s'alimenter (176, 178)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

(19)

Prise en charge

prévention : - bonne hygiène buccale

- maintien de la salivation (glaçon...)

- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds

- traitement : - adapter l'alimentation
- antalgiques pour la douleur
 - bains de bouche au moins 4 fois par jour (eau bicarbonatée, antiseptique, anesthésique local...)
 - en cas de surinfection : antiseptique, antifongique, antibiotique...
 - grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle interruption de traitement)

* Effet indésirables hématologiques

1) Neutropénie

Délai d'apparition

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

(19)

Prise en charge (28, 175-179)

prévention : - NFS avant chaque début de nouveau cycle

traitement :

grade 1 à 2 : - surveillance habituelle de la NFS

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager traitement symptomatique, éventuelle interruption ou réduction de dose)
(pas de réaugmentation de la dose du tegafur- uracile si elle a été réduite)

2) Thrombopénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25

(19)

Prise en charge (28, 175-179)

prévention : - surveillance des plaquettes avant chaque nouveau cycle

traitement

grade 1 à 2 : - surveillance habituelle des plaquettes

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager interruption éventuelle du traitement, voir une transfusion)
(pas de réaugmentation de la dose du tegafur- uracile si elle a été réduite)

3) Anémie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hb g/L	> 110	95-109	80-95	65-79	< 65

(19)

Prise en charge (28, 175-179)

prévention : - surveillance NFS avant chaque nouveau cycle

traitement

grade 1 à 2 : - surveillance habituelle de l'hémoglobine

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : supplémentation ferrique, EPO, modification de posologie...)

* Effets indésirables cutanés

Syndrome mains- pieds = syndrome palmo- plantaire (quelques rares cas)

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, sensation de picotement, puis évolution possible avec œdème, érythème et douleur liée à une brûlure ; pouvant évoluer vers une desquamation, des cloques, des douleurs importantes, un aspect bulleux, voir une nécrose avec un risque d'infection secondaire (103, 108, 176)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie, paresthésie, fourmillement, sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante

Prise en charge :

prévention : (103, 108)

- utilisation de crèmes émoullientes pour les mains et les pieds
- éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...)
- éviter les températures extrêmes : bains chauds, exposition solaire

traitement : (103, 108)

grade 1 : - utilisation d'émoullients + surveillance clinique, eau froide sur mains et pieds

grade 2 à 4 : - contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle interruption voir réduction de dose)

- informer le patient sur ces effets cutanés pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4)
- soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid
- utilisation d'émoullients
- pyridoxine (vitamine B6) à la dose de 50 à 300 mg /j (sauf si du cis -platine est associé)
- antalgiques pour la douleur

* Effets indésirables hépatiques

Description : élévation des enzymes hépatiques (ASAT-ALAT) et de la bilirubinémie (19)

Prise en charge (19, 28, 99, 176)

prévention : - faire un bilan hépatique régulièrement

traitement : - surveillance rapprochée de la fonction hépatique

- si sévère : - contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle réduction de dose)

* Interaction médicamenteuse avec le tegafur- uracile (28, 99)

Le tegafur- uracile et les anti- coagulants coumariniques

Mécanisme : augmentation de l'INR avec augmentation du risque hémorragique

Gestion de l'interaction : - surveiller l'INR régulièrement

- attention : l'INR peut varier lors de la semaine d'arrêt du tegafur- uracile dans le cycle de 35 jours

Effets indésirables CUTANÉS

---> syndrome mains-pieds = syndrome palmo-plantaire

Description : apparition au niveau des mains et des pieds de dysesthésie, sensation de picotement, puis évolution possible avec œdème, érythème et douleur liée à une brûlure ; pouvant évoluer vers une desquamation, des cloques, des douleurs importantes, un aspect bulleux, voir une nécrose avec un risque d'infection secondaire.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
dysesthésie, paresthésie, fourmillement, sans douleur	gonflement, érythème, inconfort pour la préhension d'objets ou la marche	érythème, gonflement, douleur, gêne dans les activités quotidiennes	desquamation, ulcération, ampoules, douleur très importante

Prise en charge :

prévention : - utilisation de crèmes émoullientes pour les mains et les pieds,
 - éviter les agressions des pieds ou des mains : chaussures, gants, bijoux trop serrés, bandage, activité intense (jardinage, sport, bricolage...),
 - éviter les températures extrêmes : bains chauds, exposition solaire.

traitement : grade 1 : utilisation d'émoullissants + surveillance clinique, eau froide sur mains et pieds.

si grade 3 à 4 : - **contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (pour envisager une éventuelle interruption voir réduction de dose),
 - informer le patient sur ces effets cutanés pour une prise en charge la plus rapide possible (ce qui évite l'évolution vers un grade 4),
 - soins locaux des plaies (pour éviter une surinfection), compresses de froid,
 - utilisation d'émoullissants,
 - pyridoxine (vitamine B6) à la dose de 50 à 300 mg /j (sauf si du cis -platine est associé),
 - antalgiques pour la douleur.

Effets indésirables HÉPATIQUES

Description : élévation des enzymes hépatiques (ASAT-ALAT) et de la bilirubinémie.

Prise en charge :

prévention : faire un bilan hépatique régulièrement.

traitement : - surveillance rapprochée de la fonction hépatique,
 - **si sévère :** **contacter médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (pour envisager une éventuelle réduction de dose).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LE TEGAFUR-URACILE

Le tegafur-uracile et les anti-coagulants coumariniques

augmentation de l'INR avec augmentation du risque hémorragique.

- surveiller l'INR régulièrement
- l'INR peut varier lors de la semaine d'arrêt du tegafur-uracile dans le cycle de 35 jours.

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr : Tél. :

UFT® = tegafur-uracile

Mécanisme d'action :
 anti-métabolite analogue pyrimidinique

Plan de prise :

300mg/m²/j de tegafur réparti en 3 prises (à 8h d'intervalle)
 1h avant ou 1h après un repas pendant 28j suivis de 7j d'arrêt (cycle de 35j)
 (associé systématiquement à 90mg/j d'acide folinique par voie orale en 3 prises en même temps que UFT®, avec conservation de la même posologie de l'acide folinique même si UFT® a sa posologie modifiée ; arrêt de l'acide folinique en cas d'arrêt d' UFT®).

Si pas de répartition égale sur les 3 prises de UFT®, la posologie la + élevée sera le matin.

Effets indésirables Prise en charge

digestifs	diarrhée	X hydratation, lopéramide, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
nausée /vomissement	X anti-émétique, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,	
mucite / stomatite	X hygiène buccale, X antalgique, X bains de bouches +/- traitement surinfections, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.	

hématologiques	neutropénie	X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
	thrombopénie	X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
	anémie	X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

cutanés	syndrome mains- pieds	X émoullissants, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux, X soins locaux, antalgique, pyridoxine.
---------	-----------------------	---

hépatiques	↑ enzymes hépatiques, bilirubine	X surveillance fonction hépatique, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
------------	----------------------------------	--

Interactions médicamenteuses avec le tegafur-uracile

Anticoagulants coumariniques Risque d'hémorragie.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

prévention : avoir une bonne hydratation,

traitement : **grade 1 :** - hydratation + mesures hygièno- diététiques,
- lopéramide (2 gélules tout de suite puis 1 après chaque selle liquide).

grade 2 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux**
(pour envisager une éventuelle interruption de traitement),
- + lopéramide + hydratation
- intervenir rapidement pour éviter l'évolution vers un grade 3 ou 4

si grade 3 à 4 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux**
(pour envisager une éventuelle interruption de traitement voir une réduction de dose)
(pas de réaugmentation de la dose du tegafur-uracile si elle a été réduite),
- + lopéramide + mesures de réhydratation si nécessaire.

---> nausée/vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
1 épisode par jour	vomissement transitoire : 2 à 5 épisodes par jour	vomissement nécessitant un traitement : + de 6 épisodes par jour	vomissements incoercibles

Prise en charge :

prévention : anti-émétique si le patient à des antécédents de vomissements chimio- induits,

traitement : **grade 1 à 2 :** poursuite du traitement + antiémétique (sétrons) à + ou - long terme,

grade 2 : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux**
(pour envisager une éventuelle interruption de traitement),
- + lopéramide + hydratation,
- intervenir rapidement pour éviter l'évolution vers un grade 3 ou 4.

grade 3 à 4 (rare) : - **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge,**
- poursuite du traitement antiémétique.

---> mucite/stomatite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération des muqueuses digestives avec ou sans gêne pour s'alimenter.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge :

prévention : - bonne hygiène buccale,
- maintien de la salivation (glaçon...),
- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds.

traitement : - adapter l'alimentation,
- antalgiques pour la douleur,
- bains de bouche au moins 4 fois par jour (eau bicarbonatée, antiseptique, anesthésique local...),
- en cas de surinfection : antiseptique, antifongique, antibiotique...
- **grade 3 à 4 :** **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux**
(pour envisager une éventuelle interruption de traitement).

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> neutropénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

Prise en charge :

prévention : NFS avant chaque début de nouveau cycle,

traitement : **grade 1 à 2 :** surveillance habituelle de la NFS,

grade 3 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (pour envisager traitement symptomatique, éventuelle interruption ou réduction de dose) ;
(pas de réaugmentation de la dose du tegafur-uracile si elle a été réduite).

---> thrombopénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	>100	75-99	50-74	25-49	< 25

Prise en charge :

prévention : surveillance des plaquettes avant chaque nouveau cycle,

traitement : **grade 1 à 2 :** surveillance habituelle des plaquettes,

grade 3 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (pour envisager interruption éventuelle du traitement, voir une transfusion) ;
(pas de réaugmentation de la dose du tegafur-uracile si elle a été réduite).

---> anémie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hb g/L	>110	95-109	80-95	65-79	< 65

Prise en charge :

prévention : - surveillance NFS avant chaque nouveau cycle.

traitement : **grade 1 à 2 :** surveillance habituelle de l'hémoglobine,

grade 3 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux** (pour envisager la prise en charge : supplémentation ferrique, EPO, modification de posologie...).

3- 2- 8 Fiche Fludara ®

Indications :

- leucémie lymphoïde chronique

Médecin prescripteur du traitement anticancéreux :
Dr Tél:

Effets indésirables liés à Fludara® = fludarabine

Mécanisme d'action : analogue des bases puriques inhibant la synthèse d'ADN

Plan de prise : 20 à 50 mg/m² une fois/j de 3 à 5 jours tous les 28 jours (fonction des molécules associées)

surveiller la **fonction rénale** du patient : l'insuffisance rénale peut favoriser l'apparition des effets indésirables

Effets indésirables		Prise en charge
hématologiques	neutropénie	- suivi NFS - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	thrombopénie	- suivi des plaquettes - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	anémie	- suivi de la NFS - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	anémie hémolytique auto-immune	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostique complet
	thrombopénie auto-immune (exceptionnel)	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostique complet
infectieux	infections opportunistes liées à lymphopénie	- surveillance fièvre et NFS - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager une hospitalisation (pour la prise en charge)
pulmonaires	pneumonie interstitielle	- si toux, fièvre, dyspnée : appeler rapidement le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
digestifs	nausée-vomissement	- anti-émétique
	diarrhée	-anti-diarrhéique - hydratation

Interactions médicamenteuses avec la fludarabine

dipyridamole

Baisse d'activité de la fludarabine

* Effets indésirables hématologiques

1) Neutropénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 13 jours (19)

grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
neutrophiles : > 2,0 G / L	neutrophiles : 1,5-1,9 G / L	neutrophiles : 1,0-1,4 G / L	neutrophiles : 0,5-0,9 G / L	neutrophiles : < 0,5 G / L

Prise en charge (19, 28, 99, 180-182)

prévention : - bilan hématologique avant chaque cycle
traitement

grade 1 à 2 : - surveillance de la fièvre (3X/j autour du Nadir : J12 à J14)
- suivi biologique avant chaque cure

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si la neutropénie est associée à de la fièvre (pour envisager la prise en charge voir l'hospitalisation)

2) Thrombopénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 16 jours (19)

grade 0	Grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
plaquettes : > 100 G / L	plaquettes : 75-99 G / L	plaquettes : 50-74 G / L	plaquettes : 25-49 G / L	plaquettes : < 25 G / L

Prise en charge (19, 28, 99, 180-182)

prévention : - bilan hématologique avant chaque cycle
- surveiller les signes d'hémorragie

traitement :

grade 1 : - gestion à la cure prochaine en fonction du résultat des plaquettes

grade 2 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge voir l'hospitalisation)

3) Anémie

grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
hémoglobine : > 110 g / L	hémoglobine : 95-109 g / L	hémoglobine : 80-94 g / L	hémoglobine : 65-79 g / L	hémoglobine : < 65 g / L

Prise en charge (19, 28, 99, 182)

prévention : - bilan hématologique avant chaque début de cycle
traitement

grade 1 : - surveillance du taux d'hémoglobine et gestion à la prochaine cure

grade 2-4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : érythropoïétine, transfusion, voir adaptation de dose...)

4) Anémie hémolytique auto-immune

(19, 28, 182-185)

Description : hémolyse avec baisse du taux d'hémoglobine

Prise en charge

prévention : - surveillance du taux d'hémoglobine, agir rapidement si suspicion d'anémie hémolytique

traitement : - hospitalisation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux) pour un bilan diagnostique complet et une prise en charge
- pas de réadministration de la fludarabine

5) Thrombopénie auto-immune

(19, 28, 183, 185-186)

Description : chute brutale du taux de plaquettes +/- signes d'hémorragies (exceptionnel)

Prise en charge

prévention : - surveillance du taux de plaquettes, agir rapidement si anomalie +++

traitement: - hospitalisation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux) pour un bilan diagnostique complet et une prise en charge
- pas de réadministration de la fludarabine

* Effets indésirables infectieux

Risque d'infections opportunistes

Description : apparition d'affection opportuniste car la fludarabine à une action immunosuppressive (diminution des lymphocytes CD4) : risque de pneumonie à *Pneumocystis carinii*, résurgence du virus Herpes, infection à mycobactérie, listériose, infection à CMV, aspergillose...

Prise en charge (19, 180, 182, 187)

prévention : - surveillance de la fièvre et de tous les signes cliniques d'infection
- avertir le patient de contacter son médecin traitant en cas de fièvre

traitement

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de l'hospitalisation (avec bilan diagnostique, antibiothérapie et/ ou traitement antiviral, antifongique)

* Effets indésirables pulmonaires

Description : pneumonie interstitielle, multiple nodules pulmonaires...

Délai d'apparition : 6 jours à 2 semaines après la dernière dose (quelque soit le cycle)

Prise en charge

Prévention : - surveiller les signes cliniques et agir rapidement

traitement :

- **dès l'apparition de toux + dyspnée + fièvre** : hospitalisation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux)

- éviter toute réintroduction de la fludarabine

(19, 28, 187-189)

* Effets indésirables digestifs

1) Nausée- vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge (19, 28, 181-182)

traitement : - traitement anti-émétique pour calmer les symptômes
- traitement anti-émétique prophylactique pour les cycles suivants si le patient a eu des nausées- vomissements de grade ≥ 2

2) Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge (19, 28, 182)

traitement - lopéramide (imodium®) (2 gélules tout de suite puis 1 gélule après chaque selle liquide) +/- racécadotril (tiorfan ®) (1 gélule 3x/j)
- hydratation

* Interactions médicamenteuses de la fludarabine (19)

La fludarabine et les inhibiteurs du captage de l'adénosine

Mécanisme : baisse de l'efficacité de la fludarabine

Substance responsable : dipyridamole (persantine®, cleridium®...)

Gestion de l'interaction : éviter de les associer

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

Fludara® = fludarabine

Mécanisme d'action : analogue des bases puriques inhibant la synthèse d'ADN.

Plan de prise : 20 à 50 mg/m² une fois/j de 3 à 5 jours tous les 28 jours (fonction des molécules associées).

Fonction rénale à surveiller chez le patient :

l'insuffisance rénale peut favoriser l'apparition des effets indésirables.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE LA FLUDARABINE

La fludarabine et les inhibiteurs du captage de l'adénosine baisse de l'efficacité de la fludarabine.

dipyridamole (persantine®, cleridium®...).

éviter leur association.

Effets indésirables

Prise en charge

Effets indésirables	Prise en charge
hématologiques	
neutropénie	X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
thrombopénie	X suivi des plaquettes, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
anémie	X surveillance NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
anémie hémolytique auto-immune	X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostique complet,
thrombopénie auto-immune (exceptionnel)	X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostique complet.

infectieux

infections opportunistes liées à lymphopénie	X surveillance fièvre et NFS, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager une hospitalisation (pour la prise en charge).
--	--

pulmonaires

pneumonie interstitielle	X si toux, fièvre, dyspnée : appeler rapidement le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
--------------------------	--

digestifs

nausée-vomissement	X anti-émétique,
diarrhée	X anti-diarrhéique, X hydratation.

Interactions médicamenteuses avec fludarabine

Dipyridamole

Baisse d'activité de la fludarabine.

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> neutropénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 13 jours.

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
neutrophiles G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique avant chaque cycle,

traitement : grade 1 à 2 : - surveillance de la fièvre (3X/j autour du Nadir : J12 à J14),
- suivi biologique avant chaque cure.

grade 3 à grade 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si la neutropénie est associée à de la fièvre (pour envisager la prise en charge voir l'hospitalisation).

---> anémie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
hémoglobine g/L	>110	95-109	80-94	65-79	< 65

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique avant chaque début de cycle,

traitement : grade 1 : surveillance du taux d'hémoglobine et gestion à la prochaine cure,

grade 2 à grade 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : érythropoïétine, transfusion, voir adaptation de dose...).

---> thrombopénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 16 jours.

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
plaquettes G/L	>100	75-99	50-74	25-49	< 25

Prise en charge :

prévention : - bilan hématologique avant chaque cycle,
- surveiller les signes d'hémorragie.

traitement : grade 1 : gestion à la cure prochaine en fonction du résultat des plaquettes.

grade 2 à grade 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge voir l'hospitalisation).

---> anémie hémolytique auto-immune

Description : hémolyse avec baisse du taux d'hémoglobine.

Prise en charge :

prévention : surveillance du taux d'hémoglobine, agir rapidement si suspicion d'anémie hémolytique.

traitement : - hospitalisation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux) pour un bilan diagnostique complet et une prise en charge,
- pas de réadministration de la fludarabine.

---> thrombopénie auto-immune

Description : chute brutale du taux de plaquettes +/- signes d'hémorragies (exceptionnel).

Prise en charge :

prévention : surveillance du taux de plaquettes, agir rapidement si anomalie +++

traitement : - hospitalisation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux) pour un bilan diagnostique complet et une prise en charge,
- pas de réadministration de la fludarabine.

Effets indésirables INFECTIEUX

---> Risque d'infections opportunistes

Description : apparition d'affection opportuniste car la fludarabine à une action immunosuppressive (diminution des lymphocytes CD4) : risque de pneumonie à *Pneumocystis carinii*, résurgence du virus Herpes, infection à mycobactérie, listériose, infection à CMV, aspergillose...

Prise en charge :

prévention :

- surveillance de la fièvre et de tous les signes cliniques d'infection,
- avvertir le patient de contacter son médecin traitant en cas de fièvre.

traitement : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour décider de l'hospitalisation (avec bilan diagnostique, antibiothérapie et/ou traitement anti-viral, anti-fongique).

Effets indésirables PULMONAIRES

Description : pneumonie interstitielle, multiples nodules pulmonaires...

Délai d'apparition : 6 jours à 2 semaines après la dernière dose (quelque soit le cycle).

Prise en charge :

prévention : surveiller les signes cliniques et agir rapidement.

traitement :

- dès l'apparition de toux + dyspnée + fièvre : hospitalisation (contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux),
- éviter toute réintroduction de la fludarabine.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> nausée-vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausée	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge :

traitement :

- traitement anti-émétique pour calmer les symptômes
- traitement anti-émétique prophylactique pour les cycles suivants si le patient a eu des nausées-vomissements de grade ≥ 2.

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoires, - de 2 selles par jour	tolérables, + de 2 selles par jour	intolérables, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

traitement :

- lopéramide (imodium®) (2 gélules tout de suite puis 1 gélule après chaque selle liquide) +/- racécadotril (tiorfan®) (1 gélule 3x/j),
- hydratation.

3- 2- 9 Fiche Alkeran ®

Indications :

- myelome
- cancer du sein avancé
- adénocarcinome ovarien avancé

Médecin prescripteur du traitement anticancéreux :
Dr

Tél:

Conserver
entre 2 et 8°C

Effets indésirables liés à Alkeran® = melphalan

Mécanisme d'action : alkylant de la famille des moutardes azotées

Plan de prise : de 0,15 à 0,25mg/kg/j (ou 6 à 8 mg/m²/j) pendant 4 à 7j toutes les 4 à 8 semaines en fonction de l'indication thérapeutique

Répartir la dose en plusieurs prises par jour, prendre ces doses 15 à 30 minutes avant les repas

Effets indésirables		Prise en charge
hématologiques	neutropénie	- bilan hématologique avant cure - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	thrombopénie	- bilan hématologique avant cure - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	anémie	- bilan hématologique avant cure - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
digestifs	mucite	- antalgiques : morphiniques - bains de bouche - traitement des surinfections - adapter l'alimentation
	nausée /vomissement	- anti-émétique
	diarrhée	- anti-diarrhéique - hydratation
pulmonaires (rare)	fibrose, pneumonie	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Interactions médicamenteuses avec le melphalan

ciclosporine et tacrolimus	augmentation de la toxicité hématologique du melphalan
----------------------------	--

* Effets indésirables hématologiques

1) Neutropénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 14- 21 jours (19)

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
(19)	neutrophiles : > 2,0 G / L	neutrophiles : 1,5-1,9 G / L	neutrophiles : 1,0-1,4 G / L	neutrophiles : 0,5-0,9 G / L	neutrophiles : < 0,5 G / L

Prise en charge (19, 28, 99, 190-192)

prévention : - bilan hématologique avant chaque début de cycle

- surveillance quotidienne de la fièvre et 3X/j autour du Nadir (13è au 22è jour)

traitement

grade 1 : - surveillance de la température corporelle 3X/j

grade 2 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
(pour envisager une interruption de dose, une antibiothérapie...)

Rq : augmentation du risque de neutropénie en cas d'insuffisance rénale : adapter la posologie
(baisse de 25 à 50% de la dose adaptée au poids)

2) Thrombopénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
(19)	plaquettes : > 100 G / L	plaquettes : 75-99 G / L	plaquettes : 50-74 G / L	plaquettes : 25-49 G / L	plaquettes : < 25 G / L

Prise en charge (19, 28, 99, 190-193)

prévention : - bilan hématologique avant chaque début de cycle

traitement :

grade 1 à 2 : - surveillance plaquettaire avant chaque cure et surveillance des signes
d'hémorragie

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager
une réduction de dose éventuelle ou une interruption de traitement voir d'une
transfusion...)

3) Anémie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
(19)	hémoglobine : > 110 g / L	hémoglobine : 95-109 g / L	hémoglobine : 80-94 g / L	hémoglobine : 65-79 g / L	hémoglobine : < 65 g / L

Prise en charge (19, 28, 99, 190-191)

prévention : - bilan hématologique avant chaque début de cycle

traitement

grade 1 : - surveillance du taux d'hémoglobine au cycle suivant pour obtenir le feu vert à la
cure

grade 2 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager
réduction, interruption de dose, EPO, supplémentation ferrique éventuelles...)

Quelques rares cas d'anémie hémolytique : arrêt du traitement

* Effets indésirables digestifs

1) Mucite / stomatite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération des muqueuses digestives, avec ou sans gêne pour s'alimenter avec risques de surinfections

Délai d'apparition : d'autant plus de risque que le dose est élevée

	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
(19)	douleur, érythème, alimentation normale	douleur, érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, douleur, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge (19, 28, 99, 194- 196)

prévention : - bonne hygiène buccale

- maintien de la salivation (glaçons...)

- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds

traitement : - antalgiques pour la douleur : morphine ou ses dérivés (par voie orale si possible)

- bains de bouche au moins 4 fois par jour (eau bicarbonatée, anesthésiques locaux, antiseptiques...)

- en cas de surinfection : antibiotiques, antifongiques, antiviraux...

- adapter le type d'alimentation en fonction de la gravité de la mucite

- en cas de grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour voir si interruption du traitement voir diminution de dose)

2) Nausée/ vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge (19, 28, 192-193)

prévention : - prendre le melphalan 30 minutes avant les repas

traitement : - anti-émétique : à prendre pour stopper les symptômes puis 1h30 avant chaque prise si nécessaire en préventif pendant les jours où l'on prend le melphalan (primperan® car peu émétisant voir sétron en cas d'inefficacité)

3) Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge (19, 28)

prévention : bonne hydratation + mesures hygiéno- diététiques

traitement : - lopéramide (2 gélules tout de suite puis 1 après chaque selle liquide) +/-

racécadotril (1 gélule 3x/j)

- hydratation

* Effets indésirables pulmonaires (exceptionnels) (19, 28, 190)

Description : pneumonie interstitielle ou fibrose pulmonaire (toux, dyspnée...)

Délai d'apparition : rare, lors des traitements au long cours

Prise en charge

traitement : - en cas de symptômes évocateurs, contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour effectuer un bilan pulmonaire (arrêt du traitement si le diagnostic est posé)

* Interactions médicamenteuses du melphalan (28, 99)

Le melphalan et la ciclosporine et le tacrolimus

Mécanisme : la ciclosporine et le tacrolimus qui sont néphrotoxiques peuvent aggraver la toxicité hématologique du melphalan par accumulation

Gestion de l'interaction : - éviter de les associer

- en cas d'association nécessaire, surveillance rapprochée de la fonction rénale (clairance à la créatinine)

Effets indésirables PULMONAIRES (exceptionnels)

Description : pneumonie interstitielle ou fibrose pulmonaire (toux, dyspnée...).

Délai d'apparition : rare, lors des traitements au long cours.

Prise en charge :

traitement : en cas de symptômes évocateurs, contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour effectuer un bilan pulmonaire (arrêt du traitement si le diagnostic est posé).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DU MELPHALAN

Le melphalan et la ciclosporine et le tacrolimus

Mécanisme : la ciclosporine et le tacrolimus qui sont néphrotoxiques peuvent aggraver la toxicité hématologique du melphalan par accumulation.

Gestion de l'interaction : - éviter de les associer,
- en cas d'association nécessaire, surveillance rapprochée de la fonction rénale (clairance à la créatinine).

 **A conserver entre 2 et 8°C**

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

Alkeran® = melphalan

Mécanisme d'action :

alkylant de la famille des moutardes azotées.

Plan de prise :

de 0,15 à 0,25mg/kg/j (ou 6 à 8 mg/m²/j) pendant 4 à 7j toutes les 4 à 8 semaines en fonction de l'indication thérapeutique.

Répartir la dose en plusieurs prises par jour, prendre ces doses 15 à 30 minutes avant les repas.

Effets indésirables

Prise en charge

hématologiques	neutropénie	X bilan hématologique avant cure, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
	thrombopénie	X bilan hématologique avant cure, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux,
	anémie	X bilan hématologique avant cure, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
digestifs	mucite	X antalgiques : morphiniques, X bains de bouche, X traitement des surinfections, X adapter l'alimentation,
	nausée /vomissement	X anti-émétique,
	diarrhée	X anti-diarrhéique, X hydratation.
pulmonaires (rare)	fibrose, pneumonie	X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

Interactions médicamenteuses avec le melphalan

Ciclosporine et tacrolimus

Augmentation de la toxicité hématologique du melphalan.

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES

---> neutropénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 14-21 jours.

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

Prise en charge :

prévention : - bilan hématologique avant chaque début de cycle,
- surveillance quotidienne de la fièvre et 3X/j autour du Nadir (13è au 22è jour).

traitement : grade 1 : surveillance de la température corporelle 3X/j.

grade 2 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une interruption de dose, une antibiothérapie éventuelles...).**

Rq : augmentation du risque de neutropénie en cas d'insuffisance rénale : adapter la posologie (baisse de 25 à 50% de la dose adaptée au poids).

---> thrombopénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	>100	75-99	50-74	25-49	< 25

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique avant chaque début de cycle,

traitement : grade 1 à 2 : surveillance plaquettaire avant chaque cure et surveillance des signes d'hémorragie.

grade 3 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une réduction de dose éventuelle ou une interruption de traitement voir d'une transfusion...).**

---> anémie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hb g/L	>110	95-109	80-94	65-79	< 65

Prise en charge :

prévention : bilan hématologique avant chaque début de cycle,

traitement : grade 1 : - surveillance du taux d'hémoglobine au cycle suivant pour obtenir le feu vert à la cure.

grade 2 à 4 : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager réduction, interruption de dose, EPO, supplémentation ferrique éventuelles...)**

- quelques rares cas d'anémie hémolytique : arrêt du traitement.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> mucite/stomatite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération des muqueuses digestives, avec ou sans gêne pour s'alimenter avec risques de surinfections.

Délai d'apparition : d'autant plus de risque que la dose est élevée.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	douleur, érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, douleur, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge :

prévention : - bonne hygiène buccale,
- maintien de la salivation (glaçons...),
- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds.

traitement : - antalgiques pour la douleur : morphine ou ses dérivés (par voie orale si possible),
- bains de bouche au moins 4 fois par jour (eau bicarbonatée, anesthésiques locaux, antiseptiques...),
- en cas de surinfection : antibiotiques, antifongiques, antiviraux...
- adapter le type d'alimentation en fonction de la gravité de la mucite,
- en cas de **grade 3 à 4 :** **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour voir si interruption du traitement, voir diminution de dose).**

---> nausée/vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant un traitement anti-émétique	vomissements incoercibles

Prise en charge :

prévention : prendre le melphalan 30 minutes avant les repas.

traitement : anti-émétique : à prendre pour stopper les symptômes puis 1h30 avant chaque prise si nécessaire en préventif pendant les jours où l'on prend le melphalan (primperan® car peu émetisant voir sétron en cas d'inefficacité).

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

prévention : bonne hydratation + mesures hygiéno-diététiques.

traitement : - lopéramide (2 gélules tout de suite puis 1 après chaque selle liquide) +/- racécadotril (1 gélule 3x/j),
- hydratation.

3- 2- 10 Fiche Methotrexate ®

Indications :

- leucémie aigue lymphoblastique

Effets indésirables liés au méthotrexate

Mécanisme d'action : cytotoxique anti- métabolite inhibiteur de la dihydrofolate réductase
Plan de prise : 10 à 15 mg / m² / semaine en une prise

Effets indésirables		Prise en charge
cutanés	photosensibilité	- protection solaire
	éruption	- soins locaux des plaies - antalgiques - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	chute de cheveux	- avertir le patient
digestifs	stomatite	- antalgique - adaptation de l'alimentation - bains bouche - traitement des surinfections
	vomissement	- anti- émétique
	diarrhée	- anti- diarrhéique, hydratation
hépatiques		- bilan hépatique complet - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
hématologiques	neutropénie	- surveillance NFS, fièvre - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
	thrombopénie	- surveillance plaquettes - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
pulmonaires (rare)		- urgence : si toux, dyspnée, fièvre : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
rénaux (peu fréquent)	néphropathie	- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Interactions médicamenteuses avec le méthotrexate	
médicaments néphrotoxiques	addition de leur toxicité rénale, augmentation des toxicités du méthotrexate par accumulation
médicaments hépatotoxiques	addition de leur toxicité hépatique
triméthoprime	augmentation de la toxicité du méthotrexate

* Effets indésirables cutanés

1) Photosensibilité

Description : sensibilisation de la peau au soleil par le méthotrexate : risque de brûlure en cas d'exposition solaire (28, 99)

Prise en charge (28, 99)

prévention : - proscrire l'exposition solaire (ou appliquer un écran solaire indice SPF 50+ toutes les 2 heures pendant toute la durée du traitement)

traitement : - prise en charge d'une brûlure

2) Eruption cutanée (19, 28, 197-199)

Description : rash, érythème des extrémités (érythème +/- oedémateux des pieds et des mains +/- macules, douloureux pouvant évoluer vers la formation d'un érythème bulleux) pouvant se propager sur tout le corps, dermatose bulleuse, +/- prurit, vascularite

Prise en charge

traitement :- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager un arrêt du traitement

- antalgiques en cas de douleur

- compresses de froid sur les blessures, soins locaux des plaies

- antihistaminiques, corticoïdes

3) Chute de cheveux (19, 28, 200)

Description : fragilisation des cheveux avec faible perte

Prise en charge

prévention : - éviter les agressions des cheveux : permanentes, colorations, sèche- cheveu...
- appliquer des soins sur les cheveux

traitement : - avertir le patient

* Effets indésirables digestifs

1) Stomatite/mucite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération +++ gênant ou pas l'alimentation (28)

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge (19, 200)

prévention : - bonne hygiène buccale

- maintien de la salivation (glaçon...)

- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds

- traitement : - adapter l'alimentation
- antalgiques pour la douleur
 - bains de bouche au moins 4 fois par jour (eau bicarbonatée, anesthésiques locaux, antiseptique...)
 - en cas de surinfection : antifongique, antibiotique, antiviral...
 - en cas de grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle interruption de traitement)

2) Nausée- vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
1 épisode par jour	vomissement transitoire : 2 à 5 épisodes par jour	vomissement nécessitant un traitement : + de 6 épisodes par jour	vomissement incoercible

(19, 200)

Prise en charge : (19, 28, 99)

traitement :

- prescription d'un anti-émétique (petite dose de corticoïdes, métoclopramide, sétrons)
- en cas de grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux
- hydratation

3) Diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

(19)

Prise en charge (19, 28, 99)

prévention : - avoir une bonne hydratation, mesures hygiéno- diététiques

traitement

- hydratation + mesures hygiéno- diététiques
- lopéramide (2 gélules tout de suite puis 1 après chaque selle liquide)
- si diarrhée très gênante : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour évaluer l'utilité d'une adaptation de dose)

* Effets indésirables hépatiques

Description : élévation des enzyme hépatiques (ASAT, ALAT), pouvant aboutir à une atteinte hépatique avec fibrose voir cirrhose pour des traitements au long cours (19, 28, 201)

Prise en charge

prévention : (202-206)

- bilan hépatique complet (transaminases, bilirubine, albumine...) avant l'instauration du traitement
- bilan hépatique mensuel (transaminases, bilirubinémie, albuminémie...)
- éviter la consommation d'alcool
- !!! à l'association de médicaments eux mêmes hépatotoxiques

traitement : - en cas d'élévation des enzymes hépatiques persistante ou de signes cliniques d'atteinte hépatique (ictère..) : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour un bilan hépatique complet voir un arrêt du traitement)

(206)

* Effets indésirables hématologiques

1) Neutropénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 7 à 10 jours (19, 28, 99)

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN en G/L	> 2	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5

(19)

Prise en charge (28, 31, 99)

prévention : - surveillance NFS toutes les semaines les 3 premiers mois puis tous les mois
- prévenir le patient de consulter son médecin traitant en cas de fièvre

traitement :

grade 1 à 2 : surveillance habituelle de la NFS

grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : interruption ou réduction de dose, antibiothérapie éventuelles...)

2) Thrombocytopénie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25

(19)

Prise en charge (28, 31, 99)

prévention : - surveillance des plaquettes hebdomadaire les 3 premiers mois puis tous les mois
traitement :

grade 1 à 2 : - surveillance habituelle des plaquettes et éventuellement des signes hémorragiques

grade 3 à 4 : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : modification de dose, transfusion éventuelles...)

* Effets indésirables pulmonaires (rare)

Description : pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire, fibrose interstitielle, nodules pulmonaires pouvant être fatales

Délai d'apparition : à n'importe quel moment du traitement mais cette toxicité apparaît le plus souvent lors de la 1^{ère} année de traitement

Prise en charge (19, 28, 200, 207-209)

prévention : - radiographie pulmonaire avant l'instauration du traitement pour avoir un outil de comparaison en cas de toxicité pulmonaire

traitement : - urgence : si apparition de toux, fièvre, dyspnée, frissons : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager une hospitalisation pour effectuer un bilan diagnostique complet
- pas de réutilisation du méthotrexate

* Effets indésirables rénaux (peu fréquent avec la forme orale)

Description : néphropathie, insuffisance rénale (28, 99)

Délai d'apparition : n'importe quand

Prise en charge

prévention : - surveillance mensuelle de la clairance à la créatinine

- !!! à l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques

- conseiller une bonne hydratation aux patients (19)

traitement : - contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge (210)

* Interactions médicamenteuses du méthotrexate (28, 99, 200, 211-213)

1) Le méthotrexate et les médicaments néphrotoxiques

Mécanisme : addition de la toxicité rénale du méthotrexate à celles de ces autres traitements donc risque d'insuffisance rénale et d'augmentation des autres toxicités du méthotrexate par diminution de son élimination et donc par accumulation

Substances responsables

- aspirine, AINS (en + pour salicylés : augmentation toxicité hépatique et hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques)
- diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et sartans
- les produits de contraste iodés, lithium
- antibiotiques, antiviraux néphrotoxiques
- immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus

Gestion de l'interaction

- éviter de les associer entre eux
- si l'association est nécessaire : apport hydrique suffisant, surveillance stricte de la clairance à la créatinine, surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables, adaptation de dose, surveillance taux plasmatique

2) Le méthotrexate et les médicaments hépatotoxiques

Mécanisme : addition de la toxicité hépatique du méthotrexate à celles de ces autres traitements hépatotoxiques

Substances responsables :

benzodiazépines, glinides hypoglycémiantes, pénicillines, sartans, IEC, citalopram, AINS, fibrates et statines, interférons, macrolides...

Gestion de l'interaction :

- éviter de les associer
- si l'association est nécessaire : surveillance étroite de la fonction hépatique

3) Le méthotrexate et le triméthoprim

Mécanisme : augmentation de la toxicité, en particulier hématologique, du méthotrexate par le triméthoprim par inhibition additive de la dihydrofolate réductase, et par augmentation de la fraction libre du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques (en effet le méthotrexate est fortement lié à l'albumine) et par diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate par le triméthoprim.

Gestion de l'interaction: - association contre- indiquée

- voir à discuter avec le médecin prescripteur du traitement anticancéreux

Rq :

- adapter les doses de méthotrexate en cas d'insuffisance rénale en fonction du patient et du degré d'insuffisance rénale
- l'hypoalbuminémie augmente le risque de toxicité du méthotrexate (car celui-ci est fixé fortement à l'albumine) : surveillance du taux d'albumine, équilibre alimentaire

Effets indésirables PULMONAIRES (rare)

Description : pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire, fibrose interstitielle, nodules pulmonaires pouvant être fatales.

Délai d'apparition : à n'importe quel moment du traitement mais cette toxicité apparaît le plus souvent lors de la 1^{ère} année de traitement.

Prise en charge :

prévention : radiographie pulmonaire avant l'instauration du traitement pour avoir un outil de comparaison en cas de toxicité pulmonaire.

traitement :

- urgence : si apparition de toux, fièvre, dyspnée, frissons : **contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager une hospitalisation pour effectuer un bilan diagnostique complet,**
- pas de réutilisation du méthotrexate.

Effets indésirables RÉNAUX

(peu fréquent avec la forme orale)

Description : néphropathie, insuffisance rénale.

Délai d'apparition : n'importe quand.

Prise en charge :

prévention :

- surveillance mensuelle de la clairance à la créatinine,
- à l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques,
- conseiller une bonne hydratation aux patients.

traitement :

contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DU MÉTHOTREXATE

Le méthotrexate et les médicaments néphrotoxiques

Mécanisme : addition de la toxicité rénale du méthotrexate à celles de ces autres traitements donc risque d'insuffisance rénale et d'augmentation des autres toxicités du méthotrexate par diminution de son élimination et donc par accumulation.

- Substances responsables :**
- aspirine, AINS (en + pour salicylés : augmentation toxicité hépatique et hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques).
 - diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et sartans,
 - les produits de contraste iodés, lithium,
 - antibiotiques, antiviraux néphrotoxiques,
 - immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus,

Prévention de l'interaction :

- éviter de les associer entre eux,
- si l'association est nécessaire : apport hydrique suffisant, surveillance stricte de la clairance à la créatinine, surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables, adaptation de dose, surveillance taux plasmatique.

Le méthotrexate et les médicaments hépatotoxiques

Mécanisme : addition de la toxicité hépatique du méthotrexate à celles de ces autres traitements hépatotoxiques.

- Substances responsables :** benzodiazépines, glinides hypoglycémiantes, pénicillines, sartans, IEC, citalopram, AINS, fibrates et statines, interférons, macrolides...
- Prévention de l'interaction :**
- éviter de les associer,
 - si l'association est nécessaire : surveillance étroite de la fonction hépatique.

Le méthotrexate et le triméthoprime

Mécanisme : augmentation de la toxicité, en particulier hématologique, du méthotrexate par le triméthoprime par inhibition additive de la dihydrofolate réductase, et par augmentation de la fraction libre du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques (en effet le méthotrexate est fortement lié à l'albumine) et par diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate par le triméthoprime.

- Prévention :**
- association contre-indiquée,
 - voir à discuter avec le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

- adapter les doses de méthotrexate en cas d'insuffisance rénale en fonction du patient et du degré d'insuffisance rénale.
- l'hypoalbuminémie augmente le risque de toxicité du méthotrexate (car celui-ci est fixé fortement à l'albumine) : surveillance du taux d'albumine, équilibre alimentaire.

Médecin prescripteur du traitement anti-cancéreux

Dr :

Tél. :

méthotrexate

Mécanisme d'action : cytotoxique anti-métabolite inhibiteur de la dihydrofolate réductase

Plan de prise : 10 à 15 mg/m²/semaine en une prise

Effets indésirables	Prise en charge
cutanés	<ul style="list-style-type: none"> photosensibilité X protection solaire, éruption X soins locaux des plaies, X antalgiques, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux. chute de cheveux X avertir le patient.
digestifs	<ul style="list-style-type: none"> stomatite X antalgiques X adaptation de l'alimentation X bains bouche X traitement des surinfections vomissement X anti-émétique diarrhée X anti-diarrhéique, hydratation.
hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> X bilan hépatique complet X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> neutropénie X surveillance NFS, fièvre, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux, thrombopénie X surveillance des plaquettes, X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
pulmonaires (rare)	<ul style="list-style-type: none"> X urgence : si toux, dyspnée, fièvre : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.
rénaux (peu fréquent)	<ul style="list-style-type: none"> néphropathie X contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux.

Interactions médicamenteuses avec le méthotrexate

Médicaments néphrotoxiques	addition de leur toxicité rénale, augmentation des toxicités du méthotrexate par accumulation.
Médicaments hépatotoxiques	addition de leur toxicité hépatique.
Triméthoprime	augmentation de la toxicité du méthotrexate.

Effets indésirables CUTANÉS

---> photosensibilité

Description : sensibilisation de la peau au soleil par le méthotrexate : risque de brûlure en cas d'exposition solaire.

Prise en charge :

prévention : proscrire l'exposition solaire (ou appliquer un écran solaire indice SPF 50+ toutes les 2 heures pendant toute la durée du traitement).

traitement : prise en charge d'une brûlure.

---> chute de cheveux

Description : fragilisation des cheveux avec faible perte.

Prise en charge :

prévention : - éviter les agressions des cheveux : permanentes, colorations, sèche-cheveu...
- appliquer des soins sur les cheveux.

traitement : avertir le patient.

Effets indésirables HÉPATIQUES

Description : élévation des enzyme hépatiques (ASAT, ALAT), pouvant aboutir à une atteinte hépatique avec fibrose voir cirrhose pour des traitements au long cours.

Prise en charge :

prévention :

- bilan hépatique complet (transaminases, bilirubine, albumine...) avant l'instauration du traitement,
- bilan hépatique mensuel (transaminases, bilirubinémie, albuminémie...),
- éviter la consommation d'alcool,
- ⚠ à l'association de médicaments eux-mêmes hépatotoxiques,

traitement : en cas d'élévation des enzymes hépatiques persistante ou de signes cliniques d'atteinte hépatique (ictère...) :
contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour un bilan hépatique complet voir un arrêt du traitement).

Effets indésirables HÉMATOLOGIQUES (peu fréquents)

---> neutropénie

Délai d'apparition : le Nadir est à 7 à 10 jours

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
PNN G/L	>2	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5

Prise en charge :

prévention : - surveillance NFS toutes les semaines les 3 premiers mois puis tous les mois,
- prévenir le patient de consulter son médecin traitant en cas de fièvre,

traitement :

grade 1 à 2 : surveillance habituelle de la NFS,
grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : interruption ou réduction de dose, antibiothérapie éventuelles...).

---> éruption cutanée

Description : rash, érythème des extrémités (érythème +/- oedémateux des pieds et des mains +/- macules, douloureux pouvant évoluer vers la formation d'un érythème bulleux) pouvant se propager sur tout le corps, dermatose bulleuse, +/- prurit, vascularite.

Prise en charge :

traitement :

- contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager un arrêt du traitement,
- antalgiques en cas de douleur,
- compresses de froid sur les blessures, soins locaux des plaies,
- antihistaminiques, corticoïdes.

Effets indésirables DIGESTIFS

---> stomatite/mucite

Description : érythème, inflammation, douleur, œdème voir ulcération +++ gênant ou pas l'alimentation.

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
douleur, érythème, alimentation normale	érythème, ulcère, alimentation modifiée	ulcération, alimentation liquide uniquement	alimentation orale impossible, nécrose des tissus

Prise en charge :

prévention : - bonne hygiène buccale,

- maintien de la salivation (glaçon...),
- éviter les aliments qui agressent la muqueuse digestive : fruits acides, aliments épicés ou trop chauds.

traitement :

- adapter l'alimentation,
- antalgiques pour la douleur,
- bains de bouche au moins 4 fois par jour (eau bicarbonatée, anesthésiques locaux, antiseptique...),
- en cas de surinfection : antifongique, antibiotique, antiviral...
- en cas de **grade 3 à 4 :** contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager une éventuelle interruption de traitement).

---> nausée-vomissement

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
1 épisode par jour,	vomissement transitoire 2 à 5 épisodes par jour	vomissement nécessitant un traitement : + de 6 épisodes par jour	vomissement incoercible

Prise en charge :

traitement : - prescription d'un anti-émétique (petite dose de corticoïdes, métoclopramide, sétrons),
- en cas de **grade 3 à 4 :** contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux, hydratation.

---> diarrhée

grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
transitoire, - de 2 selles par jour	tolérable, + de 2 selles par jour	intolérable, traitement nécessaire	hémorragique, déshydratation

Prise en charge :

prévention : avoir une bonne hydratation, mesures hygiéno-diététiques.

traitement : - hydratation + mesures hygiéno- diététiques,

- loperamide (2 gélules tout de suite puis 1 après chaque selle liquide),
- si diarrhée très gênante : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour évaluer l'utilité d'une adaptation de dose).

---> thrombocytopenie

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Pq G/L	≥100	75-99	50-74	25-49	<25

Prise en charge :

prévention : surveillance des plaquettes hebdomadaire les 3 premiers mois puis tous les mois,

traitement :

grade 1 à 2 : surveillance habituelle des plaquettes et éventuellement des signes hémorragiques,

grade 3 à 4 : contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux (pour envisager la prise en charge : modification de dose, transfusion éventuelles...).

3- 3 Discussion

Ces fiches sont conçues dans le but d'améliorer le suivi des patients traités pour leur cancer grâce à des molécules que l'on peut administrer par voie orale. Le patient a un suivi hospitalier espacé car ces traitements sont prescrits le plus souvent pour une durée de 3 mois. Le risque pour ces patients sont les effets indésirables de ces traitements qui peuvent induire une mauvaise observance du patient vis à vis de son traitement, associée à une diminution d'efficacité. De plus ces effets indésirables peuvent altérer la qualité de vie du patient (gêne dans ses activités quotidiennes, hospitalisation...). Une modification du traitement liée aux effets indésirables peut modifier son efficacité. C'est pourquoi leur prise en charge rapide et avec tous les moyens efficaces sont un enjeu important pour le patient et son entourage.

Ces fiches sur les effets indésirables des anticancéreux administrés par voie orale devraient permettre au médecin suivant le patient en ville d'être informé en temps réel et donc de pouvoir informer le patient sur ces effets indésirables, de pouvoir gérer ces effets indésirables le plus précocement possible et de manière optimale sans modifier le traitement anticancéreux et donc sans altérer son efficacité.

Le pharmacien joue aussi un rôle important en informant le patient sur ces effets indésirables et en l'orientant vers la meilleure prise en charge si un effet indésirable survient.

Afin d'améliorer le contenu ou la forme des fiches, nous avons demandé l'avis des professionnels de santé de ville qui vont avoir accès aux fiches.

Nous voulons évaluer l'intérêt que représente ces fiches pour le médecin ou le pharmacien dans sa pratique professionnelle, si le choix du format "fiche " facilite l'accès aux informations, si les informations fournies les aident à mieux gérer les effets indésirables décrits par le patient. Pour cela un questionnaire médecin est joint au courrier du médecin généraliste avec la fiche et une enveloppe de retour de l'enquête.

En revanche, le questionnaire pharmacien est joint à la fiche dans le courrier qu'on leur a envoyé, ainsi qu'une enveloppe de retour de l'enquête, et il est décidé de les contacter par téléphone trois jours après avoir envoyé le courrier pour s'assurer du retour d'informations. En effet, nous ne disposons que d'un petit nombre de pharmaciens et nous souhaitons éviter la perte d'un avis.

Enquête de satisfaction à propos de la fiche informative sur les effets indésirables de Tarceva®

Ce questionnaire est rédigé dans le but d'améliorer la fiche « effets indésirables de Tarceva® » qui vous a été transmise afin d'améliorer la prise en charge de vos patients. Merci de consacrer quelques instants pour remplir et renvoyer ce questionnaire dans l'enveloppe fournie.

1) Combien avez-vous eu de patients sous Tarceva® jusqu'à présent ?

.....

2) Jusqu'à présent, pensez-vous manquer d'informations sur Tarceva®?

- Oui
- Non

3) Est-ce que la fiche effets indésirables vous a apporté une aide pour la prise en charge de vos patients ?

- Oui
- Non

Pourquoi ?

.....
.....
.....

4) Vous manque-t-il des informations que vous trouveriez utiles dans votre pratique ?

- Oui
- Non

Si oui lesquelles ?.....

.....
.....
.....

5) La lecture de la fiche a-t-elle été facile ?

- Oui
- Non

Pourquoi ?.....

.....
.....
.....

questionnaire transmis aux médecins traitants



Dr Charlety Dominique
DCharlety@chu-grenoble.fr
C Jacquemet, étudiante 6^e année d'officine
jacquemetceline@hotmail.fr
06 07 81 87 04

Décembre 2007

Objet : validation de fiches conseil sur les effets indésirables des anticancéreux oraux

Bonjour

Nous développons un travail de thèse d'exercice visant à optimiser l'information des patients sur les effets indésirables des anticancéreux par voie orale. L'objectif d'un tel travail est d'améliorer la prise en charge du patient ayant un effet indésirable et donc de faciliter le rôle du pharmacien pour orienter le patient vers le médecin quand cela est nécessaire.

Pour cela nous avons rédigé un ensemble de fiches informatives sur les effets indésirables des anticancéreux par voie orale et leur prise en charge.

Ces fiches sont en cours de validation par un panel de médecins traitants qui suivent des patients sous anticancéreux. Nous souhaiterions élargir la validation de ces fiches aux pharmaciens d'officine. En effet nous souhaitons mettre à disposition un tel dispositif à l'ensemble des partenaires de la prise en charge du patient.

Merci de répondre favorablement à notre demande et de remplir le questionnaire proposé en pièce jointe. Il porte sur la fiche Tarceva®.

Nous proposons de vous rappeler dans les jours qui viennent pour prendre vos impressions sur cette fiche.

Veillez agréer nos salutations distinguées

Pièces jointes :

- la fiche Tarceva®
- le questionnaire (pour que vous puissiez donner votre avis)
- une enveloppe de retour (pour le renvoi du questionnaire)

courrier explicatif joint au courrier destiné aux pharmaciens

Enquête de satisfaction à propos de la fiche informative sur les effets indésirables de Tarceva®

Merci de consacrer les quelques minutes nécessaires au remplissage du présent questionnaire.

Objectif général du travail : améliorer l'information des patients sous anticancéreux par voie orale sur les effets indésirables et leur prise en charge grâce aux professionnels de santé

Objet du présent questionnaire : obtenir votre avis sur la fiche « effets indésirables de Tarceva® » qui vous a été transmise.

Mode opératoire : remplir et renvoyer ce questionnaire dans l'enveloppe fournie. Nous vous contacterons par téléphone dans quelques jours pour répondre à vos questions éventuelles.

Nous vous tiendrons informés des résultats de notre travail et mettrons à votre disposition l'ensemble des fiches ainsi réalisées.

1) Combien avez-vous eu de patients sous Tarceva® jusqu'à présent ?

.....

2) La lecture de la fiche a-t-elle été conviviale ?

Oui

Non

Pourquoi ?.....
.....
.....

3) Jusqu'à présent, pensiez -vous manquer d'informations sur Tarceva® ?

Oui

Non

4) Est-ce que la fiche effets indésirables vous a apporté une aide pour la prise en charge de vos patients ?

Oui

Non

Pourquoi ?.....
.....
.....

5) Dans cette fiche, vous manque-t-il des informations que vous trouveriez utiles dans votre pratique professionnelle ?

Oui

Non

Si oui lesquelles ?.....
.....
.....

6) L'outil fiche papier vous paraît-il le plus pratique pour avoir accès à ces informations?

Oui

Non

Si non, quel outil souhaiteriez-vous ?.....
.....

Il serait aussi intéressant de pouvoir fournir ces informations aux autres professionnels de santé (infirmiers, aide- soignants...) qui interviennent dans le parcours de santé du patient. L'objectif serait d'aider à une détection rapide des effets indésirables et d'aider les professionnels à orienter le patient pour qu'il soit pris en charge de façon optimale.

Pour pouvoir assurer la distribution de l'information, il faudrait trouver un circuit pour ne cibler que les professionnels concernés.

Il aurait été intéressant d'évaluer l'impact de l'utilisation des fiches sur les patients. En effet pour juger de l'utilité de ces fiches, ils auraient fallu questionner les patients pour savoir :

- si les effets indésirables liés aux traitements leur semblent pris en charge rapidement et efficacement
- s'ils sont bien informés sur les moyens préventifs pour réduire l'impact de ces effets indésirables
- s'il leur semble qu'une bonne coordination entre les différents professionnels de santé existe quand un effet indésirable apparaît

De plus, il serait intéressant d'envisager tous les moyens de diffusion pour que ces fiches soient accessibles au plus grand nombre :

- trouver un moyen d'identifier la pharmacie d'officine du patient traité pour que les pharmaciens puissent accéder à ces informations facilement et en temps réel quand ils sont en relation avec un patient traité :
 - l'apparition de la nouvelle carte vitale qui contient toutes les informations sur les lieux de dispensation des précédents traitements pourrait être un outil pour sélectionner les pharmacies concernées
 - le fait de joindre la fiche à l'ordonnance de prescription du traitement anticancéreux pourrait être envisagé ; ceci peut poser problème car le patient peut lire la fiche et mal l'interpréter et donc par peur il peut décider de ne plus prendre son traitement
- envisager la diffusion de ces fiches via internet avec un accès réservé aux professionnels de santé :
 - les avantages : - accès à l'information en temps réel
 - information d'un grand nombre de professionnels de santé à moindre coût
 - les inconvénients : - la difficulté et le coût de création d'un site internet
 - la difficulté de mise à jour régulière des

informations contenues dans le site

- l'aspect législatif lié à la mise en ligne

d'informations sur des médicaments

- envisager l'association de toutes ces fiches dans un fascicule qui serait mis à disposition des pharmaciens et des médecins (en y joignant des informations complémentaires : fiche de calcul de la masse corporelle, numéros utiles...) ; le risque étant que ce fascicule soit mal archivé et qu'ainsi l'accès aux informations le moment souhaité soit difficile

Pour les informations contenues dans les fiches, nous avons sélectionné les prises en charge retrouvées dans de nombreuses études. Cependant certains de ces médicaments sont récents, il est donc possible que de nouveaux effets indésirables apparaissent (alors qu'ils n'étaient pas décrits jusqu'à présent) et surtout que la prise en charge évolue en fonction des nouveaux moyens testés. Il faudra donc réévaluer périodiquement le contenu des fiches pour pouvoir l'adapter à l'évolution de la prise en charge.

Il est ainsi important de faire évoluer ces fiches en fonction des nouvelles connaissances et des remarques des professionnels pour que leur utilisation perdure.

THESE SOUTENUE PAR : Jacquemet Céline

TITRE : Elaboration d'outils pour informer les professionnels de santé de ville sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale

CONCLUSION

De plus en plus de médicaments anticancéreux oraux, cytostatiques et thérapies ciblées, prescrits par des médecins oncologues et hématologues spécialisés, sont dispensés en ville.

Comme certains patients souhaitent, si possible, être traités en ambulatoire, les professionnels de santé de ville sont sollicités plus fréquemment pour le suivi de ces traitements. D'autant plus que la politique d'économie de santé préconise le maintien à domicile avec des traitements ambulatoires, quand cela est possible. Ces traitements nécessitent des suivis particuliers liés à leurs effets indésirables retardés. L'information des professionnels de santé sur ce type de traitement est donc essentielle pour obtenir une prise en charge précoce et optimale de ces effets indésirables afin de ne pas altérer la qualité de vie du patient et de maintenir l'efficacité du traitement.

L'objectif de ce travail est d'améliorer la connaissance des professionnels de santé de ville non spécialisés en cancérologie sur ces effets indésirables, pour qu'ils aient les moyens d'aider rapidement leurs patients. Pour ce faire, nous avons construit des supports d'information sur les effets indésirables des médicaments anticancéreux, et spécifiquement ceux administrés par voie orale les plus fréquemment rencontrés en médecine de ville.

En termes de méthode, nous avons tout d'abord effectué une synthèse bibliographique, pour sélectionner les effets indésirables à traiter et pour déterminer les différents types de prises en charge. Ainsi nous avons rédigé et mis en forme un ensemble de supports destinés aux médecins et aux pharmaciens de ville :

- des feuillets d'information générique sur la prise en charge des effets indésirables communs aux cytostatiques ;

- des fiches d'information sur la prise en charge des effets indésirables spécifiques à chacun des médicaments anticancéreux administrés par voie orale les plus prescrits.

Ces outils ont tout d'abord été validés par des oncologues et des hématologues avant d'être diffusés à un panel de médecins et de pharmaciens de ville pour obtenir leur avis.

A ce stade de notre travail, il reste :

- à assurer la diffusion de ces supports au plus grand nombre de praticiens de ville
- à faire évaluer les fiches à un plus grand nombre de professionnels
- à faire un bilan de tous les retours et à modifier si besoin les fiches en fonction des remarques des professionnels de santé
- à diffuser ces informations à d'autres professionnels de santé qui participent à la prise en charge du patient : infirmiers, aides soignants...
- à s'assurer d'un système de remise à jour des informations contenues dans ces livrets et ces fiches et de la rédaction de nouvelles fiches en cas de sortie de nouveaux médicaments anticancéreux oraux.

A l'avenir, nous pourrions également envisager la rédaction de fiches informatives simplifiées sur les effets indésirables des anticancéreux, destinées aux patients afin de les informer sur l'existence des moyens à disposition des professionnels de santé qui les suivent pour les soulager.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

M. Jannin 2008

LE DOYEN

R. GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

B. ALLENET

[Signature]

Bibliographie

- 1) ANAES, critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile, rapport ANAES, www.has-sante.fr (consulté juillet 2007), 2003
- 2) Diéras V, Laurence V, Pierga J Y, la chimiothérapie orale : pourquoi, pour qui?, *oncologie*, 2002, 4 : 353- 356
- 3) Lemare F, Brezault C, les traitements anticancéreux oraux, le moniteur hospitalier, 2004 ; 167 : 12- 22
- 4) Faculté de médecine Marie- Curie, la chimiothérapie anticancéreuse <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.html> (consulté novembre 2007), 2007
- 5) Moulinoux J P, cancérologie générale, www.med.univ-rennes1.fr/.../cancgener.html (consulté novembre 2007), 1997
- 6) Ophardt C E, anti-cancer drugs, <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/655cancer.html> (consulté novembre 2007), 2003
- 7) Bentué- Ferrer D, pharmacologie des anticancéreux, www.medicalistes.org/spip/IMG/ppt/anticancereux.ppt (consulté novembre 2007), 2002
- 8) Cours de médecine de Strasbourg, les anticancéreux cytotoxiques, www.ulpmc.u-strasbg.fr (consulté novembre 2007), 2006
- 9) COPE, angiogenesis, <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=Angiogenesis> (consulté novembre 2007), 2007
- 10) Bikfalvi A, angiogénèse, www.fnclcc.fr/f, (consulté novembre 2007), 2005
- 11) Clarke S J, Sharma R, angiogenesis inhibitors in cancer - mechanisms of action, *australian prescriber*, 2006 ; 29 : 9-12
- 12) Ferrara N, vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy, *the oncologist*, 2004 ; 9, [Suppl 1] : 2- 10

- 13) Bergers G, Benjamin L E, tumorigenesis and the angiogenic switch, nature reviews cancer, 2003 ; 3 : 401- 410
- 14) Ferrara N, Gerber H P, LeCouter J, the biology of VEGF and its receptors, nature medicine, 2003 ; 9 (6) : 669- 676
- 15) Ray- Coquard I, Bachelot T, Saba C et al, traitements anti- VEGF : un emploi universel ?, bulletin du cancer, 2007 ; 94 : S191- S196
- 16) Dolan S, Crombez P, Munoz M, neutropenia management with granulocyte colony- stimulating factors : from guidelines to nursing practice protocols, european journal of oncology nursing, 2005 ; 9 : S14- S23
- 17) Viret F, Gonçalves A, Tarpin C, Chabannon C, Viens P, G- CSF en oncologie, bulletin du cancer, 2006 ; 93 (5) : 463- 471
- 18) Apro M S, Cameron D A, Pettengell R et al, EORTC guidelines for the use of granulocyte- colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy- induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours, european journal of cancer, 2006 ; 42 : 2433- 2453
- 19) CNHIM, dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament, anticancéreux : utilisation pratique 5è édition, 2004, XXV, 4-5
- 20) Ray- Coquard I, Borg C, Bachelot T et al, facteurs pronostiques des neutropénies fébriles, bulletin du cancer, 2006 ; 93 (5) : 501- 506
- 21) Heuser M, Ganser A, colony- stimulating factors in the management of neutropenia and its complications, annals of hematology, 2005 ; 84 : 697- 708
- 22) Kurtin S E, a time for hope : promising advances in the management of anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and mucositis, supportive oncology, 2007 ; 5 (4) [suppl 2] : 85- 88
- 23) Krol J, Paepke S, Jacobs V R et al, G- CSF in the prevention of febrile neutropenia in chemotherapy in breast cancer patients, onkologie, 2006 ; 29 : 171- 178
- 24) oncolor, referentiels facteurs de croissance hématopoïétiques, www.oncolor.org (consulté juillet 2007), 2002, 1- 7

- 25) Lionne- Huyghe P, Kuhnowski F, Coiteux V, Bauters F, Morschhauser F, indications des facteurs de croissance granulocytaires en hématologie, bulletin du cancer, 2006 ; 93 (5) : 453- 462
- 26) Smith T J, Khatcheressian J, Lyman G H et al, 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors : an evidence-based clinical practice guideline, journal of clinical oncology, 2006 ; 24 (19) : 3187- 3205
- 27) Fayette J, Blay J Y, cytokines de nouvelle génération pour prévenir l'anémie et la neutropénie, bulletin du cancer, 2006 ; 93 (5) : 483- 488
- 28) www.theriaque.org (dernière consultation novembre 2007)
- 29) oncolor, CAT face à une neutropénie et/ou une fièvre au décours d'une chimiothérapie, www.oncolor.org (consulté en septembre 2007), 2004
- 30) Commission des anti-infectieux du CHU de Grenoble, protocole : prise en charge de la neutropénie fébrile (version 2), 2007
- 31) Accords professionnels du centre hospitalier universitaire de Grenoble (2007)
- 32) Innes H, Lim S L, Hall A, Chan S Y, Bhalla N, Marshall E, management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index : feasibility and safety in routine clinical practice, support care cancer, 2007
- 33) Schwartz R N, anemia in patients with cancer : incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols, american journal of health- system pharmacy, 2007 ; 64 [suppl 2] : S5- S13
- 34) Mickle J, Reinke D, a review of anemia management in the oncology setting : a focus on implementing standing orders, clinical journal of oncology nursing, 2007 ; 11 (4) : 534- 539
- 35) SOR, recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et bêta, darbepoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour (rapport intégral), www.fnclcc.fr (consulté en juillet 2007), 2003 ; 1- 41

- 36) SOR, recommandations pour la pratique clinique: utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et bêta, darbepoétine alfa, rHuEPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, bulletin de synthèse 2006, www.fnclcc.fr (consulté en juillet 2007), 2006 ; 1- 41
- 37) NCCN, cancer- and treatment- related anemia V.3.2007, www.nccn.org (consulté en octobre 2007), 2007
- 38) Smyth D, Zumbrink S, optimising the management of anaemia in patients with cancer with practice guidelines using erythropoiesis- stimulating proteins, european journal of oncology nursing, 2005 ; 9 : S3- S13
- 39) Foubert J, New EORTC guidelines for the treatment of anaemia in patients with cancer : implications for nursing practice, european journal of oncology nursing, 2006 ; 10 : 177- 186
- 40) Repetto L, Moremans K, Annemans L, european guidelines for the management of chemotherapy- induced anaemia and health economic aspects of treatment, cancer treatment reviews, 2006 ; 32 : S5- S9
- 41) Hurter B, Bush N J, cancer- related anemia : clinical review and management update, clinical journal of oncology nursing, 2006 ; 11 (3) : 349- 359
- 42) Rizzo J D, Lichtin A E, Woolf S H et al, use of epoetin in patients with cancer : evidence- based clinical practice guidelines of the american society of clinical oncology and the american society of hematology, journal of clinical oncology, 2002 ; 20 (19) : 4083- 4107
- 43) Spaëth D, érythropoïétine en oncologie : actualités, bulletin du cancer, 2006 ; 93 (5) : 489- 493
- 44) Leyland- Jones, breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly, lancet oncology, 2003 ; 4 (8) : 459- 460
- 45) Henke M, Laszig R, Rube C et al, erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy : randomised, double- blind, placebo- controlled trial, lancet, 2003 ; 362 : 1255- 1260
- 46) FDA, information for healthcare professionals, erythropoiesis stimulating agents, <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm> (consulté en janvier 2008), 2007

- 47) Singh A K, Szczech L, Tang K L et al, correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease, the New England journal of medicine, 2006 ; 355 (20) : 2085- 2098
- 48) Aapro M, Coiffier B, Dunst J et al, effect of treatment with epoetin beta on short- term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer : a meta- analysis, british journal of cancer, 2006 ; 95 (11) : 1467- 1473
- 49) Schiffer C A, Anderson K C, Bennett C L et al, platelet transfusion for patients with cancer : clinical practice guidelines of the american society of clinical oncology, journal of clinical oncology, 2001 ; 19 (5) : 1519- 1538
- 50) Slimane K , Perez A, Ruffié P, Di Palma M, prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux, bulletin du cancer, 2004 ; 91 (5) : 403-408
- 51) Jordan K, Schmoll H J, Aapro M S, comparative activity of antiemetic drugs, clinical review in oncology hematology, 2007 ; 61 : 162-175
- 52) Grunberg S M, antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy : dosing, efficacy, and tolerability analysis, annals of oncology, 2007 ; 18 : 223-240
- 53) Aapro M, Optimising antiemetic therapy : what are the problems and how can they be overcome, current medical research and opinion, 2005 ; 21 (6) : 885-897
- 54) Aguilar E A, Figueiras M C, Cortes- Funes H et al, clinical practice guidelines on antiemetics in oncology, expert review anticancer therapy, 2005 ; 5 (6) : 963-972
- 55) Horiot J C, antiemetic therapy in cancer : an update, expert opinion pharamacotherapy, 2005 ; 6 (10) : 1713-1723
- 56) Multinational association of supportive care in cancer, the 2004 Perugia consensus conference on antiemetic therapy, supportive care cancer, 2005 ; 13 : 77-131
- 57) Cancer care ontario commitee, management of chemotherapy-induced nausea and vomiting, www.cancercare.on.ca (consulté juillet 2007), 2004

- 58) Oncolor, référentiels anti-nauséeux, http://oncolor.org/referentiels/support/anti_nausee_acc.htm (consulté février 2007), 2003
- 59) Kris M G, Hesketh P J, Somerfield M R et al, american society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology : update 2006, journal of clinical oncology, 2006 ; 24 (18) : 2932-2947
- 60) Gibson R J, Keefe D M, cancer chemotherapy- induced diarrhea and constipation : mechanisms of damage and prevention strategies, 2006 ; 14 : 890-900
- 61) Maroun J A, Anthony L B, Blais N et al, prevention and management of chemotherapy- induced diarrhea in patients with colorectal cancer : a consensus statement by the Canadia Working Group on chemotherapy- induced diarrhea, current oncology, 2007 ; 14 (1) : 13- 20
- 62) Benson A B, Adjani J A, Catalano R B et al, recommended guidelines for the treatment of cancer treatment- induced diarrhea, journal of clinical oncology, 2004 ; 22 (14) : 2918- 2926
- 63) Stern J, Ippoliti C, management of acute cancer treatment- induced diarrhea, seminars in oncology nursing, 2003 ; 19 (4) [suppl 3] : 11- 16
- 64) Folden S L, practice guidelines for the management of constipation in adults, rehabilitation nursing foundation, 2002 ; 1- 51
- 65) Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C, constipation- modern laxative therapy, support care cancer, 2003 ; 11 : 679- 685
- 66) Merli G J, Graham M G, three steps to better management of constipation, patient care, 2003 ; 37 : 37- 40
- 67) Thompson M J, Boyd- Carson W, Trainor B, Boyd K, management of constipation, nursing standard, 2003 ; 18 (14-16) : 41-42
- 68) Guidelines for the control of constipation in adult patients with cancer, cancer control, 2004 ; 11 (3) [suppl 1] : 24-25
- 69) Smith S, evidence- based management of constipation in the oncology patient, european journal of oncology nursing, 2001 ; 5 (1) : 18- 25

- 70) Thomas J, strategies to manage constipation, the journal of supportive care, 2006 ; 4 (5) : 220- 223
- 71) Ross D D, Alexander C S, management of common symptoms in terminally ill patients : constipation, delirium and dyspnea, 2001 ; 64 (6) : 1019- 1026
- 72) Eilers J, Million R, Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer, seminars in oncology nursing, 2007 ; 23 (3) : 201- 212
- 73) Rubenstein E B, Peterson D E, Schubert M et al, clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy- induced oral and gastrointestinal mucositis, cancer, 2004 ; [suppl 100] (9) : 2026- 2046
- 74) Scully C, Sonis S, Diz P D, mucosal diseases series, oral diseases, 2006 ; 12 : 229- 241
- 75) Silverman S, diagnosis and management of oral mucositis, supportive oncology, 2007 ; 5 (2) : 13- 21
- 76) Keefe D M, Schubert M M, Elting L S et al, updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis, cancer, 2007 ; 109 (5) : 820- 83
- 77) Peterson E D, new strategies for management of oral mucositis in cancer patients, 2005, supportive oncology, 2006 ; 4 (2) [suppl 1] : 9- 13
- 78) Worthington H V, Clarkson J E, Eden O B, interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, cochrane database of systematic reviews, 2006 ; 2, CD000978, DOI : 10.1002/14651858.CD0000978.pub2.
- 79) Clarkson J E, Worthington H V, Eden O B, interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, cochrane database of systematic reviews, 2007 ; 2, CD001973. DOI : 10.1002/14651858.CD001973.pub3.
- 80) Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J, antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis, support care cancer, 2006 ; 14 : 528- 532
- 81) McGuire D B, Johnson J, Migliorati C, promulgation of guidelines for mucositis management : educating health care professionals and patients, support care cancer, 2006 ; 14 : 548- 557

- 82) oncora, fiche pratique alopecie, oncoranet.lyon.fnclcc.fr (consulté en juillet 2007), 2007 : 1- 4
- 83) institut national du cancer, brochure sur : traitements du cancer et chute de cheveux, www.e-cancer.fr (consulté en juillet 2007)
- 84) Ortonne J P, la chimiothérapie anticancéreuse sans alopecie : une piste sérieuse, *médecines et sciences*, 2007 ; 17 : 530- 532
- 85) Blackhall F H, Rheiman S, Thatcher N, erlotinib in non small cell- lung cancer : a review, *Expert opinion of pharmacotherapy*, 2005 ; 6 (6) : 995- 1002
- 86) Cohen M H, Johnson J R, Chen Y F, Shridhara R, Pazdur R, FDA drug approval summary : erlotinib (Tarceva®) tablets, the oncologist, 2005 ; 10 : 461- 466
- 87) Shepherd F A, Pereira J R, Ciuleanu T et al, erlotinib in previously treated non small cell lung cancer, *New England journal of medicine*, 2005 ; 353 : 123- 132
- 88) Tang P A, Tsao M S, Moore M J, a review of erlotinib and its clinical uses, expert opinion of pharmacotherapy, 2006 ; 7 (2) : 177- 193
- 89) Herbst R S, Erlotinib : an update on the clinical trial program, *seminars in oncology*, 2003 ; 30 (3) [suppl] : 34- 46
- 90) Comité d'évaluation des pratiques en oncologie (Canada), guide d'utilisation de l'erlotinib pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, www.msss.gouv (consulté juillet 2007), 2005
- 91) Guillot B, Bessis D, aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2006 ; 133 : 1017- 1020
- 92) Sipples R, common side effects of anti- EGFR therapy : acneform rash, *seminars in oncology nursing*, 2006 ; 22 : 28- 34
- 93) Robert C, Chosidow O, Deplanque G, Dreno B, Mateus C, Morère J F, reconnaître et traiter les effets cutanés liés à l'erlotinib, *la lettre du cancérologue*, 2007 ; XVI (1- 2) : 16- 19
- 94) Perez- Soler R, Delord J P, Halpern A et al, HER 1/EGFR inhibitor- associated rash : future directions for management and investigation outcomes

from the HER 1/ EGFR inhibitor rash management forum, the oncologist, 2005 ; 10 : 345- 356

95) Perez- Soler R, Saltz L, cutaneous adverse effects with HER1/ EGFR-targeted agents : is there a silver lining?, journal of clinical oncology, 2005 ; 23 : 5235- 5246

96) Robert C, Soria J C, Spatz A et al, cutaneous side- effects of kinase inhibitors and blocking antibodies, oncology lancet, 2005 ; 6 : 491- 500

97) British association of dermatologists, erlotinib- associated skin reactions- case report and proposal for classification, british journal of dermatology, 2006 ; 155 : 1293- 1307

98) Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques de la région Centre, fiche de bon usage : gestion des effets cutanés sous Erbitux® (cetuximab) et Tarceva® (erlotinib), <http://83.206.80.105/omedit/fichiers/upload/Effets%20cutanes%20sous%20Erbitux%20et%20Tarceva.pdf> (consulté juillet 2007), 2006

99) Vidal 2007

100) Mckendrick J, Coutsouvelis J, capecitabine : effective oral fluoropyrimidine chemotherapy, expert opinion of pharmacotherapy, 2005; 6 (7) : 1231- 1239

101) Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E et al, first- line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer : a favorable safety profile compared with intravenous 5- fluorouracil leucovorin, annals of oncology, 2002 ; 13 : 566- 575

102) Mrozek- Orlowski M E, Frye D K, Sanborn H M, capecitabine : nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent, Mrozek- Orlowski, 1999, 26 (4) : 753- 762

103) Gilbar P, Palle M, palmar- plantar erythrodysesthesia, journal of oncology pharmacology practice, 2003 ; 9 : 137- 150

104) Gressett S M, Stanford B L, Hardwicke F, management of hand- foot syndrome induced by capecitabine, journal oncology pharmacology practice, 2006 ; 12 : 131- 141

- 105) Scheithauer W, Blum J, coming to grips with hand- foot syndrome insights from clinical trials evaluating capecitabine, oncology, 2004 ; 18 (9) : 1161- 1184
- 106) Abushullalh S, Saad E, Munsell M, Hoff P M, incidence and severity of hand- foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine : a single- institution experience, cancer investigation, 2002 ; 20 (1) : 3- 10
- 107) Lassere Y, Hoff P, management of hand- foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®), european journal of oncology nursing, 2004 ; 8 : 31- 40
- 108) Nagore E, Insa A, Sanmartin O, antineoplastic therapy- induced palmar plantar erythrodysesthesia (Hand foot syndrom), journal clinical of dermatology, 2000 ; 1 (4) : 225- 234
- 109) Marse H, Van Cutsen E, Grothey A, Valverde S, management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda®), european journal of oncology nursing, 2004 ; 8 : 16- 30
- 110) McGavin J K, Goa K L, capecitabine a review of its use in the treatment of advanced or metastatic colorectal cancer, drugs, 2001 : 61 (15) : 2309- 2326
- 111) Wagstaff A J, Ibbotson T, Goa K L, Capecitabine a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer, drugs, 2003 ; 63 (2) : 217- 236
- 112) Mortimer J E, Lauman M K, Tan B, Dempsey C L, Shillington A C, Hutchins K S, journal oncology practice, 2003 ; 9 : 161- 166
- 113) Ng M, Cunningham D, Norman A R, the frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer, european journal of cancer, 2005 ; 41 : 1542- 1546
- 114) Jensen S A, Sorensen J B, risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5- fluorouracil or capecitabine, cancer chemotherapy pharmacology, 2006 ; 58 : 487- 493
- 115) Rizvi A A, Schauer P, Owlia D, Kallal J E, capecitabine- induced coronary vasospasm a case report, angiology, 2004 ; 55 : 93- 97

- 116) Frickhofen N, Beck F J, Jung B, Fuhr H G, Andrasch H, Sigmund M, capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5- fluorouracil, *annals of oncology*, 2002 ; 13 : 797- 801
- 117) Teixeira L, Barry S, Debourdeau P, Cohen A, Tournigaud C, cardiotoxicité du 5- fluoro- uracile, *bulletin du cancer*, 2004 ; 91 : 154- 158
- 118) Bertolini A, Fiumano M, Fusco O et al, acute cardiotoxicity during capecitabine treatment : a case report, *tumori*, 2001 ; 87 : 200- 206
- 119) Wijesinghe N, Thompson P I, McAlister H, acute coronary syndrome induced by capecitabine therapy, *heart, lung, and circulation*, 2006 ; 15 : 337- 339
- 120) Sestito A, Sgueglia G A, Pozzo C et al, coronary artery spasm induced by capecitabine, *journal of cardiovascular medicine*, 2006 ; 7 : 136- 138
- 121) Singer M, cardiotoxicity and capecitabine : a case report, *clinical journal of oncology nursing*, 2003 ; 7 (1) : 72- 75
- 122) Jassem J, Ramlau R, Karnicka- Mlodkowska H et al, a multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small- cell lung cancer patients, *annals of oncology*, 2001 ; 12 : 1375- 1381
- 123) Welt A, Von Minckwitz G, Oberhoff C et al, phase I/II study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer, *annals of oncology*, 2005 ; 16 : 64- 69
- 124) Freyer G, Delozier T, Lichinister M et al, phase II study of oral vinorelbine in first- line advanced breast cancer chemotherapy, *journal of clinical oncology*, 2003 ; 21 (1) : 35- 40
- 125) Gridelli C, Manegold C, Mali P et al, oral vinorelbine given as monotherapy to advanced elderly NSCLC patients : a multicenter phase II trials, *european journal of cancer*, 2004 ; 40 : 2424- 2431
- 126) Jassem J, Kosmidis P, Ramlou R et al, oral vinorelbine in combination with cis platin : a novel active regimen in advanced non- small- cell lung cancer, *annals of oncology*, 2003 ; 14 : 1634- 1639
- 127) O'Brien M E R, Szczesna A, Karnicka H et al, vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non- small- cell lung cancer : results of a multicenter phase II study, *annals of oncology*, 2004 ; 15 : 921- 927

- 128) Gralla R J, Gatzemeier U, Gebbia V, Huber R, O'Brien M, Puozzo C, oral vinorelbine in the treatment of non- small- cell lung cancer, *drugs*, 2007 ; 67 (10) : 1403- 1410
- 129) Trillet Lenoir V, Sommer H, Delozier T et al, oral vinorelbine in metastatic breast cancer : long- term results of 2 multicenter phase II studies, *European journal of cancer*, 2004 ; 2 [suppl 3]
- 130) Druker B J, Guilhot F, O'Brien S et al, Five year follow- up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia, *the New England journal of medicine*, 2006 ; 355 : 2408- 2417
- 131) Guilhot F, indications for imatinib mesylate therapy and clinical management, *the oncologist*, 2004 ; 9 : 271- 281
- 132) Deininger M W N, O'Brien S G, Ford J M, Druker B J, practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib, *journal of clinical oncology*, 2003 ; 21 : 1637- 1647
- 133) Melicher Larson J S, Bergstrom L K, Douglas Cameron J, Erickson L A, Grimm T E, severe periorbital edema secondary to imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia , *archives ophtalmologiques*, 2007 ; 125 (7) : 985- 986
- 134) Drummond A, Micallée- Eynaud P, Douglas W S et al, a spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate, *british journal of haematology*, 2003 ; 120 : 911- 913
- 135) Breccia M, Carmosino I, Russo E et al, early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib, *European journal of haematology*, 2005 ; 74 : 121- 123
- 136) Ujie H, Shimizu T, Shimizu H, cutaneous reactions to imatinib mesylate treated by topical steroid, *American journal of hematology*, 2005 ; 78 : 245- 247
- 137) Schwarz M, Kreuzer K A, Baskaynak G, Dorken B, Coutre P, imatinib- induced acute generalized exanthematous pustulosis in two patients with chronic myeloid leukemia, *European journal of haematology*, 2002 ; 69 : 254- 256
- 138) Schmutz J L, Barbaud A, Trechot P, effets secondaires cutanés de l'imatinib (Glivec®), *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2004 ; 131 : 517- 518

- 139) Ena P, Chiarolini F, Siddi G M, Cossu A, oral lichenoid eruption secondary to imatinib (glivec®), journal of dermatological treatment, 2004 ; 15 (4) : 253-255
- 140) Roux C, Boisseau- Garsaud A M, Saint- Cyr I, Hélénon R, Quist D, Delaunay C, toxidermie lichénoïde à l'imatinib (glivec®), annales de dermatologie et vénéréologie, 2004 ; 131 : 571- 573
- 141) Le Novail P, Viseux V, Billet A, Denoeux J P, Lok C, DRESS après traitement par imatinib (glivec®), annales de dermatologie et de vénéréologie, 2006 ; 133 : 686- 688
- 142) Schamun A, Bullorsky E, Stemmelin G, Saxton R, Ricchione D, treatment with cyclosporin A cream for the cutaneous reactions associated with imatinib therapy, blood, 2005 ; 105 (7) : 2996- 2997
- 143) Gambillara E, Laffite E, Widmer N, Duchosal M A, Kovacsovics T, Panizzon R G, severe pustular eruption associated with imatinib and voriconazole in a patient with chronic myeloid leukemia, dermatology, 2005 ; 211 : 363- 365
- 144) Mahapatra M, Mishra P, Kumar R, imatinib- induced Stevens- Johnson syndrome : recurrence after re- challenge with a lower dose, annals of hematology, 2007 ; 86 : 537- 538
- 145) Covadonga M, Del Pozo J, Yebra- Pimentel M T, Perez M, Almagro M, Fonseca E, livedoid skin reaction probably due to imatinib therapy, the annals of pharmacotherapy, 2007 ; 41 : 148- 152
- 146) Rule S A J, O' Brien S G, Crossman L C, managing cutaneous reactions to imatinib therapy, blood, 2002 ; 100 (9) : 3434- 3435
- 147) Pascual J C, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás- Blasco J, oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib : report of two cases, international journal of dermatology, 2006 ; 45 : 1471- 1473
- 148) Tsao A S, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M, imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin, cancer, 2003 ; 98 (11) : 2483- 2487
- 149) Leong K W, Chowlee T, Sim Goh A, imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin, cancer, 2004 ; 100 (11) : 2486- 2487

- 150) Ikuta K, Torimoto Y, Jimbo J et al, severe hepatic injury caused by imatinib mesylate administered for the treatment of chronic myeloid leukemia and the efficacy of prednisolone for its management, international journal of hematology, 2005 ; 82 : 343- 346
- 151) Kamba T, McDonald D M, mechanisms of adverse effects of anti- VEGF therapy for cancer, british journal of cancer, 2007 ; 96 : 1788- 1795
- 152) Adams V R, Leggas M, sunitinib malate of metastatic renal cell carcinoma and gastro- intestinal stromal tumors, clinical therapeutics, 2007 ; 29 : 1338- 1352
- 153) Motzer R J, Irimi B, Bukowski R M et al, sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma, journal of american medical association, 2006 ; 295 (21) : 2516- 2524
- 154) Motzer R J, Michaelson M D, Redman B G et al, activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of VEGFR and PDGFR, in patients with metastatic renal cell carcinoma, journal of clinical oncology, 2006 ; 24 (1) : 16- 24
- 155) Chorianopoulos E, Jäger D, Katus H A, Frey N, severe cardiomyopathy in a patient with renal cell carcinoma after treatment with the novel tyrosine kinase inhibitor sunitinib, clinical respiratory and cardiology, 2007 ; 96 (11) : 829- 830
- 156) Faivre S, Delbaldo C, Vera K et al, safety, pharmacokinetic and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer, journal of clinical oncology, 2006 ; 24 (1) : 25- 35
- 157) Billefont B, Meric J P, Izzedine H, Taillade L, Sultan- Amar V, angiogénèse et cancer du rein, bulletin du cancer, 2007 ; 94 : 232- 240
- 158) Herbst R S, toxicities of antiangiogenic therapy in non- small cell lung cancer, clinical lung cancer, 2006 ; 8 [suppl 1] : S23- S30
- 159) Kaiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H, sunitinib induced hypertension thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukencephalopathy syndrome, annals of oncology, 2007 ; 18 (10) : 1745- 1747
- 160) Ropert S, Mir O, Armand J P, les inhibiteurs oraux de la voie du VEGF, bulletin du cancer, 2007 ; 94 : 180- 190
- 161) Robert C, effets secondaires cutanés des molécules anti- angiogéniques, bulletin du cancer, 2007 ; 94 : 260- 264

162) Tsai K Y, Yang C H, Kuo T T, Hong H S, Chang J W C, hand- foot syndrome and seborrheic dermatitis- like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma, journal of clinical oncology, 2006 ; 24 (36) : 5786- 5787

163) Rini B I, Tamaskar I, Shaheen P et al, hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib, Oxford journal, 2007 ; 99 (1) : 81- 83

164) Senior K, fatigue with sunitinib- induced hypothyroidism, oncology lancet, 2007 ; 8 : 101

165) Wong E, Rosen L S, Mulay M et al, sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity, thyroid, 2007 ; 17 (4) : 351- 355

166) Wolter P, Dumez H, Schöffski P, sunitinib and hypothyroidism, the New England journal of medicine, 2007 ; 356 (15) : 1580- 1581

167) Mannavola D, Coco P, Vannuchi G et al, a novel tyrosine- kinase selective inhibitor sunitinib, induced transient hypothyroidism by blocking iodine uptake, the journal of clinical endocrinology and metabolism, 2007 ; 92 (9) : 3531- 3534

168) Strumberg D, Clark J W, Awada A et al, safety, pharmacokinetics and preliminary antitumor activity of sorafenib : a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors, the oncologist, 2007 ; 12 : 426- 437

169) Escudier B, Eisen T, Stadler W M et al, sorafenib in advanced clear- cell renal- cell carcinoma, the New England journal of medicine, 2007 ; 356 (2) : 125- 135

170) Kane R C, Farrell A T, Saber H et al, sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma, clinical cancer research, 2006 ; 12 (24) : 7271- 7278

171) Lai S E, Kuzel T, Lacouture M E, hand- foot and stump syndrome to sorafenib, journal of clinical oncology, 2007 ; 25 (3) : 341- 342

172) McKeage K, Wagstaff A J, sorafenib in advanced renal cancer, drugs, 2007 ; 67 (3) : 475- 483

- 173) Lacouture M E, Desai A, Soltani K et al, inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine- kinase inhibitor, clinical and experimental dermatology, 2006 ; 31 : 783- 785
- 174) Macgregor J L, Silvers D N, Grossman M E, Sherman W H, sorafenib-induced erythema multiforme, journal american academy of dermatology, 2007 ; 56 (3) : 527- 528
- 175) Delord J P, Bennouna J, Artru P et al, phase II study of UFT with leucovorin and irinotecan (TEGAFIRI) : first- line therapy for metastatic colorectal cancer, british journal of cancer, 2007 ; 97 : 297- 301
- 176) Shirao K, Hoff P M, Ohtsu A et al, comparison of the efficacy, toxicity and pharmacokinetics of uracil/ tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between japanese and american patients with advanced colorectal cancer : joint united states and japan study of UFT/LV, journal of clinical oncology, 2004 ; 22 (17) : 3466- 3474
- 177) Bennouna J, Perrier H, Paillot B et al, a phase II study of oral uracil/ftorafur (UFT®) plus leucovorin combined with oxaliplatin (TEGAFOX) as first- line treatment in patients with metastatic colorectal cancer, british journal of cancer, 2006 ; 94 : 69- 73
- 178) Lembersky B C, Wieand H S, Petrelli N J et al, oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon : results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol C- 06, journal of clinical oncology, 2006 ; 24 (13) : 2059- 2064
- 179) Sheikh H Y, Valle J W, Palmer K et al, concurrent irinotecan, oxaliplatin and UFT in first- line treatment of metastatic colorectal cancer : a phase I study, British journal of cancer, 2007 ; 96 : 38- 43
- 180) Lenz G, Hiddemann W, Dreyling M, the role of fludarabine in the treatment of follicular and mantle cell lymphoma, cancer, 2004 ; 101 (5) : 883- 893
- 181) Polizzotto M N, Tam C S, Milner A et al, the influence of increasing age on the deliverability and toxicity of fludarabine- based combination chemotherapy regimens in patients with indolent lymphoproliferative disorders, cancer, 2006 ; 107 (4) : 773- 780

182) Rossi J F, Van Hoof A, De Boeck K et al, efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia, *journal of clinical oncology*, 2004 ; 22 (7) : 1260- 1267

183) Borthakur G, O'Brien S, Wierda W G et al, immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab- incidence and predictors, *british journal of haematology*, 2007 ; 136 : 800- 805

184) Nishida H, Murase T, Ueno H, Park J W, Yano T, Ikeda Y, fludarabine-associated autoimmune hemolytic anemia occurring in B- cell chronic lymphocytic leukemia, *leukemia research*, 2006 ; 30 : 1589- 1590

185) Churn M, Clough V, autoimmune thrombocytopenia associated with the first cycle of fludarabine therapy in the treatment of relapsed non Hodgkin's lymphoma, *clinical oncology*, 2001 ; 13 : 273- 275

186) Fujimaki K, Takasaki H, Koharazawa H et al, idiopathic thrombocytopenic purpura and myasthenia gravis after fludarabine treatment for chronic lymphocytic leukemia, *leukemia and lymphoma*, 2005 ; 46 (7) : 1101- 1102

187) Garg S, Garg M S, Basmaji N, multiple pulmonary nodules : an unusual presentation of fludarabine pulmonary toxicity : case report and review of literature, *american journal of hematology*, 2002 ; 70 : 241- 245

188) Stoica G S, Greenberg H E, Rossoff L J, corticosteroid responsive fludarabine pulmonary toxicity, *american journal of clinical oncology*, 2002 ; 25 (4) : 340- 341

189) Helman D L, Byrd J C, Ales N C, Shorr A F, fludarabine related pulmonary toxicity : a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes, *chest*, 2002 ; 122 : 785- 790

190) Falco P, Brinchen S, Avonto I et al, Melphalan and its role in the management of patients with multiple myeloma, *expert review anticancer therapy*, 2007 ; 7 (7) : 945- 957

191) Spencer A, Horvath N, Gibson J et al, prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high- dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation, *bone marrow transplantation*, 2005 ; 35 : 971- 977

192) Davis- Perry S, Hernandez E, Houck K L, Shank R, Melphalan for the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer, *american journal of clinical oncology*, 2003 ; 26 (4) : 429- 433

193) Hasan J, Jayson G C, oral melphalan as a treatment platinum- resistant ovarian cancer, *british journal of cancer*, 2003 ; 88 : 1828- 1830

194) Grazziutti M L, Dong L, Miceli M H et al, oral mucositis in myeloma patients undergoing malphalan- based autologous stem cell transplantation : incidence risk factors and a severity predictive model, *bone marrow transplantation*, 2006 ; 38 : 501- 506

195) Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakzato T, brief oral cryotherapy for the prevention of high- dose melphalan- induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients, *support care cancer*, 2006 ; 14 : 392- 395

196) Vera- Llonch M, Oster G, Ford C M, Lu J, Soues S, oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem- cell transplantation following high- dose melphalan conditioning for multiple myeloma, *the journal of supportive oncology*, 2007 ; 5 (5) : 231- 235

197) Gaigl Z, Seitz C S, Bröcker E B, Trautmann A, methotrexate: toxic epidermal necrolysis-like skin lesions and myelosuppression in an elderly patient: case report, *eupean journal of dermatology*, 2007, 17 (2) : 168- 169

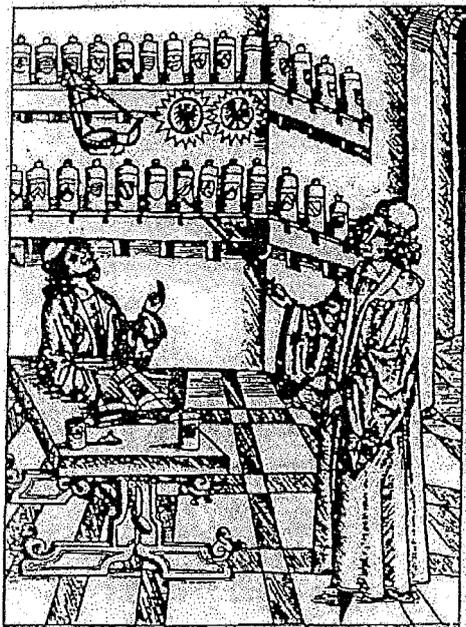
198) Postovsky S, Arush M W B, acral erythema caused by high- dose methotrexate therapy in patients with osteogenic sarcoma, *pediatric hematology and oncology*, 2005 ; 22 : 167- 173

199) Kururila S, Dalal M, Sivanesan B, bullous variant of acral erythema due to methotrexate, *indian journal of dermatology and venereology*, 2006 ; 26 (6) : 440- 442

200) Lateef O, Shakoor N, Balk R A, methotrexate pulmonary toxicity, *expert opinion drug safety*, 2005 ; 4 (4) : 723- 730

201) Maurice P D L, Maddox A J, Green C A, Tatnall F, Schofield J K, Stott D J, monitoring patients on methotrexate : hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen, *british journal of dermatology*, 2005 ; 152 : 451- 458

- 202) MacDonald A, Burden A D, non invasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity, british journal of dermatology, 2005 ; 152 : 405- 408
- 203) Kremer T M, not yet time to change the guidelines for monitoring methotrexate liver toxicity : they have served us well, journal of rheumatology, 2002 ; 29 (8) : 1590- 1592
- 204) Yazici Y, Erkan D, Paget S A, monitoring methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis : is it time to update the guidelines? the journal of rheumatology, 2002 ; 29 (8), 1586- 1589
- 205) Guillaume J C, methotrexate dans le psoriasis : les biopsies hépatiques itératives sont- elles encore nécessaires? annales de dermatologie et vénéréologie, 2006 ; 133 : 513- 517
- 206) Kinder A J, Hassel A B, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth M F, the treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice treatment duration and incidence of adverse drug reactions, rheumatology, 2005 ; 44 : 61- 66
- 207) Saravanan V, Kelly C A, reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis, rheumatology, 2004 ; 43 : 143- 147
- 208) Hsu P C, Lan J L, Hsieh T Y, Jan Y J, Huang W N, methotrexate pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis, journal of microbiology immunology infectious, 2003 ; 36 : 137- 140
- 209) Iikuni N, Iwani S, Kasai S, Tokuda H, noncardiogenic pulmonary edema in low- dose oral methotrexate therapy, internal medicine, 43 (9) : 846- 851
- 210) Widemann B C, Adamson P C, understanding managing methotrexate nephrotoxicity, oncologist, 2006 ; 11 : 694- 703
- 211) Harned T M, Mascarenhas L, severe methotrexate toxicity precipitated by intravenous radiographic contrast, journal of pediatry hematology oncology, 2007 ; 29 (7) : 496- 499
- 212) Chatham W W, Morgan S L, Alarcon G S, renal failure : a risk factor for methotrexate toxicity, arthritis rheumatology, 2000 ; 43 : 1185- 1186
- 213) Sathi N, Dawson J, methotrexate- induced pancytopenia associated with co- prescription of penicillin and trimethoprim, clinical rheumatology, 2007 ; 26 : 134- 13



Serment des Apothicaïres

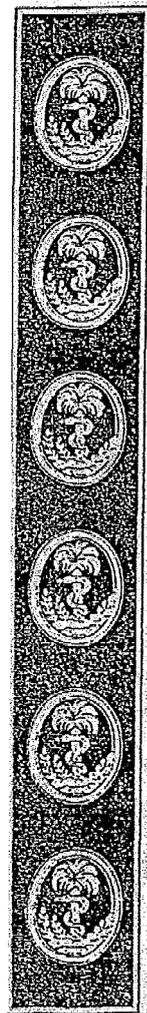
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Jacquemet Céline
5 chemin des Dormilles 38120 St Egrève
celinejacquemet@hotmail.fr

Thèse d'exercice de pharmacie
soutenue le 7 février 2008

Titre : Elaboration d'outils pour informer les professionnels de santé de ville sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale

Résumé

Il existe de plus en plus d'anticancéreux par voie orale et ils sont de plus en plus disponibles en ville. Les professionnels de santé de ville sont ainsi plus souvent sollicités pour le suivi de patients sous médicaments anticancéreux oraux prescrits par les oncologues et hématologues. Notre travail a pour but d'élaborer des outils informatifs pour que les effets indésirables liés à ces traitements soient pris en charge précocement et de manière optimale. En effet, l'objectif est d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter la perte d'efficacité du traitement suite aux variations posologiques éventuelles liées à l'apparition d'effets indésirables. Nous avons fait un rappel sur les mécanismes d'action des deux classes d'anticancéreux traités, cytostatique et thérapie ciblée, en décrivant ces mécanismes d'action et les différents effets indésirables induits par ces médicaments. Suite à une synthèse bibliographique, des feuillets d'information générique sur les effets indésirables (toxicité hématologique, nausées- vomissements, diarrhée, mucite, constipation, alopecie) communs aux médicaments cytostatiques et des fiches informatives sur la prise en charge des effets indésirables spécifiques des médicaments anticancéreux oraux les plus prescrits sont élaborés. Ces outils après validation par des médecins oncologues, hématologues spécialisés sont distribués à des médecins et pharmaciens de ville pour obtenir leur avis. Ces outils apportent donc une aide à la prise en charge à domicile des patients atteints par un cancer et traité en ambulatoire.

Mots- clés : - anticancéreux oraux
- effets indésirables
- prises en charge

Composition du jury :

Président du jury : Mr Le Docteur Allenet Benoît
Directeur de thèse : Mme Le Docteur Charlety Dominique
Membres :
Mr Le Docteur Moro- Sibilot Denis
Mr Le Docteur Jankowski Raphaël



Jacquemet Céline
5 chemin des Dormilles 38120 St Egrève
celinejacquemet@hotmail.fr

Thèse d'exercice de pharmacie
soutenue le 7 février 2008

Titre : Elaboration d'outils pour informer les professionnels de santé de ville sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale

Résumé

Il existe de plus en plus d'anticancéreux par voie orale et ils sont de plus en plus disponibles en ville. Les professionnels de santé de ville sont ainsi plus souvent sollicités pour le suivi de patients sous médicaments anticancéreux oraux prescrits par les cancérologues et hématologues. Notre travail a pour but d'élaborer des outils informatifs pour que les effets indésirables liés à ces traitements soient pris en charge précocement et de manière optimale. En effet, l'objectif est d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter la perte d'efficacité du traitement suite aux variations posologiques éventuelles liées à l'apparition d'effets indésirables. Nous avons fait un rappel sur les mécanismes d'action des deux classes d'anticancéreux traités, cytostatique et thérapie ciblée, en décrivant ces mécanismes d'action et les différents effets indésirables induits par ces médicaments. Suite à une synthèse bibliographique, des feuillets d'information générique sur les effets indésirables (toxicité hématologique, nausées- vomissements, diarrhée, mucite, constipation, alopecie) communs aux médicaments cytostatiques et des fiches informatives sur la prise en charge des effets indésirables spécifiques des médicaments anticancéreux oraux les plus prescrits sont élaborés. Ces outils après validation par des médecins oncologues, hématologues spécialisés sont distribués à des médecins et pharmaciens de ville pour obtenir leur avis. Ces outils apportent donc une aide à la prise en charge à domicile des patients atteints par un cancer et traité en ambulatoire.

Mots- clés : - anticancéreux oraux
- effets indésirables
- prises en charge

Composition du jury :

Président du jury : Mr Le Docteur Allenet Benoît

Directeur de thèse : Mme Le Docteur Charlety Dominique

Membres :

Mr Le Docteur Moro- Sibilot Denis

Mr Le Docteur Jankowski Raphaël