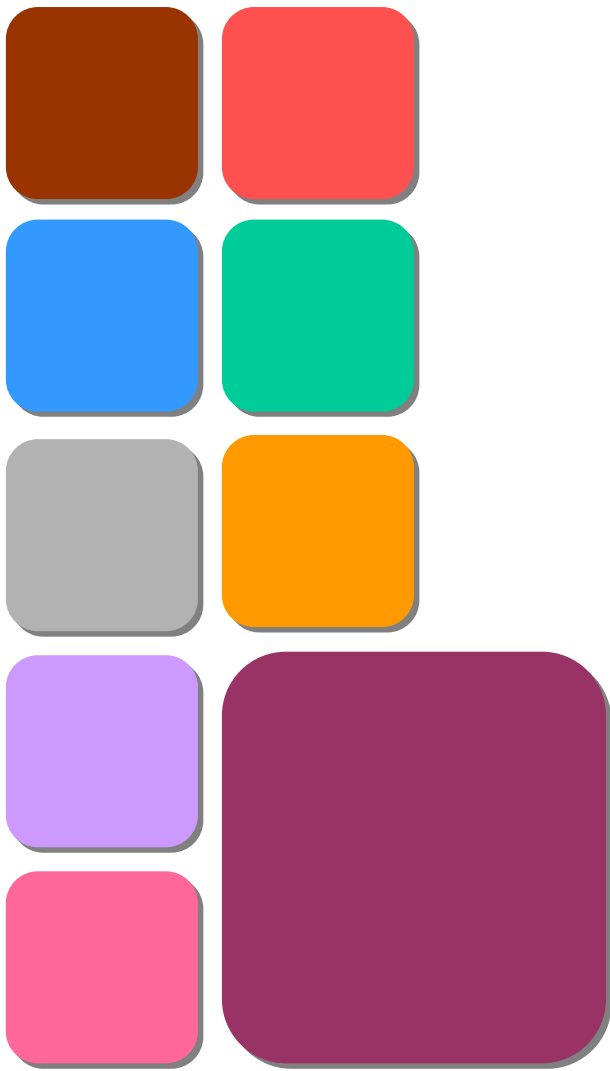


Mise à jour
2011
Octobre



Référentiel en oncologie
Rhône-Alpes-Auvergne | Soins de support



COORDINATEUR : Sébastien Couraud (Lyon)

COMITE DE RÉDACTION: Dominique Arpin (Macon), Axel Aubert (Grenoble), Maxime Aubert (Grenoble), Stéphanie Audras-Luciani (Bourgoin Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Bernardino De Bari (Lyon), Aurélie Béllière (Clermont Ferrand), Michelle Bertocchi (Annecy), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Pierre Yves Brichon (Grenoble), Philippe Brun (Valence), Jean Baptiste Chadeyras (Clermont Ferrand), B Caillet (Lyon), Marie-Laure Chambonnière, (St Etienne), Olivier Chapet (Lyon), Marie Coudurier (Chambery), Sébastien Couraud (Lyon), Marie Helène Dauplat (Clermont Ferrand), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroché (Lyon), Mojgan Devouassoux (Lyon), Samia Diab (Grenoble), Jean Marc Dot (Lyon), Chantal Donné (Lyon), Lionel Falchero (Villefranche), Eric Fauchon (St Julien en Genevois), Gilles Frey (St Etienne), Pierre Fournel (St Etienne), Philippe Fournieret (Chambery), Nathalie Freymond (Lyon), Laurence Gérinière (Lyon), Nicolas Girard (Lyon), Valérie Grangeon (Roanne), Benoit Guibert (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Sylvie Isaac (Lyon), Henri Janicot, (Clermont Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont Ferrand), Lisa Laffay (Lyon), David Kazmarek (St Etienne), Jean Louis Kemeny (Clermont Ferrand), Lize Kiakouma (Lyon), Serge Kouzan (Chambery), Sébastien Larivé (Macon), Sylvie Lantuéjoul (Grenoble), Myriam Locatelli (Lyon), Catherine Lombard-Bohas (Lyon), Dominique Maisonneuve (Lyon), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Isabelle Martel-Lafay, Jean Michel Maury (Lyon), Patrick Merle (Clermont Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Adel Naamee (Clermont Ferrand), Hélène Nagy-Mignotte (Grenoble), Luc Odier (Villefranche), Jean Marc Pelsoni (Lyon), Alain Penet (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Emilie Perrot (Lyon), Robert Riou (Valence), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Bruno Taviot (Chalon sur Saône), Yoann Thibout (St Etienne), Françoise Thivolet-Bejui (Lyon), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Julie Villa (Grenoble), M Zouai (Valence).

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES

-Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, de ses co-morbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.

-Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.

-Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.

-Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.

-Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.

-Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.

-Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.

-Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.

-En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'onco-génétique sera proposée. Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique.

METHODES DE «COTATION»

Evidence	Bénéfice Substantiel	Bénéfice modéré	Bénéfice minime	Pas de bénéfice
Bonne	A	B	C	D
Modeste	B	B	C	D
Faible	C	C	C	D



SOMMAIRE

METHODES DE «COTATION».....	3
Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie	5
1. Généralités	5
2. Prévention et prise en charge des NVCI	8
3. Prise en charge des NVCI réfractaires	9
4. Prise en charge des nausées et vomissements induits par la radiothérapie	9
Prophylaxie des neutropénies chimio-induites	10
1. Généralités	10
2. Prophylaxie primaire	11
3. Prophylaxie secondaire	13
3. Chimiothérapie avec J8 ou schéma hebdomadaire	13
4. Utilisation en cours de radiothérapie	13
Traitement de l'anémie chimio-induite.....	14
1. Généralités	14
2. Transfusion sanguine.....	15
3. Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse	15
Alopécies	19
Lésions cutanées des traitements ciblant l'EGFr.....	20
ANNEXE 1 – Différences entre un générique et un biosimilaire	23
ANNEXE 2 – Autres recommandations Françaises sur les soins de support	24

INTRODUCTION

Dans une publication récente, Temel *et al.*¹ ont montrés que la prise en charge précoce des symptômes chez les patients atteints de cancer bronchique était associée à une meilleure qualité de vie mais également à une survie globale plus longue (11.6 mois vs. 8.9 mois, P = 0.02). Ces données confirment donc, s'il en était nécessaire, que les soins de support sont une partie intégrante du traitement des CBNPC.

En 2010, lors de la réunion annuelle des rédacteurs des référentiels régionaux en oncologie thoracique, les membres du comité de rédaction ont unanimement souhaités pouvoir disposer d'un document de référence abordant le domaine des soins de support. C'est donc l'objet de ce présent référentiel qui ne traite que de la prise en charge des soins de support appliqués à l'oncologie thoracique. Les autres types de maladies néoplasiques ne sont pas abordés ici. De même, ce document ne couvre pas l'ensemble du domaine des soins symptomatiques, par ailleurs, très vaste. Il ne comprend notamment pas la prise en charge des urgences en cancérologie, de la douleur ou encore de la fatigue. Ces thématiques sont en effet traitées dans d'autres référentiels du réseau régional Rhône-Alpes Auvergne².

Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

1. Généralités

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCi) restent l'un des effets secondaires les plus redoutés par les patients malgré l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques. La MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) a récemment actualisée ses recommandations³ qui sont reprises dans ce paragraphe.

On rappelle toutefois, que **la meilleure prise en charge de cet effet indésirable est sa prévention optimale**. Les tableaux 1 et 2 reprennent la classification des nausées et des vomissements selon les critères de la classification des effets indésirables du NCI américain⁴.

Grade 1	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires
Grade 2	Diminution des apports alimentaires sans perte de poids significative, de déshydratation ou de dénutrition.
Grade 3	Apport calorique et hydrique insuffisant: nécessité d'hospitalisation pour alimentation et/ou hydratation parentérale ou entérale

Tableau 1 – cotation des nausées selon la classification CTCAE v4.03

¹ Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363: 733-42.

² La liste des référentiels est consultable sur <http://www.rrc-ra.fr/Pages/referentiels-par-type.aspx#sos>

³ Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Bellatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer Pr, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molliassotis A, Morrow G, Olver L, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Wa G, on behalf of the ESMO/MASCC Guidelines Working Group, *Ann Oncol*, 2010 ;21(supl.5):232-43

⁴ NIH, NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03, June 2010

Grade 1	1 à 2 épisodes (séparés de 5minutes) par 24h
Grade 2	3 à 5 épisodes (séparés de 5minutes) par 24h
Grade 3	Plus de 6 épisodes (séparés de 5minutes) par 24h et/ou nécessité d'hospitalisation pour alimentation et/ou hydratation parentérale ou entérale
Grade 4	Conséquences vitales; nécessité de mesures de réanimation
Grade 5	Décès

Tableau 2 – cotation des vomissements selon la classification CTCAE v4.03

On classe habituellement les NVCI en trois phases^{3,5,6} (cf. figure 1):

- Les NVCI de la phase aiguë surviennent dans les 24h suivant l'administration de la chimiothérapie,
- Les NVCI de la phase retardée surviennent après 24h,
- Enfin, les NVCI anticipatoire surviennent avant l'administration de la chimiothérapie.

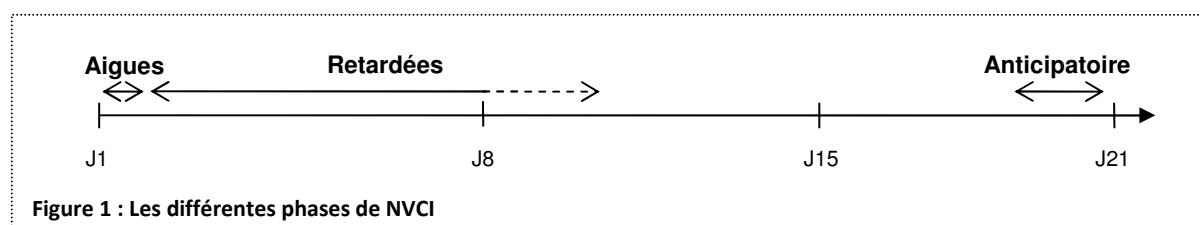


Figure 1 : Les différentes phases de NVCI

Certains facteurs de risque peuvent influencer la survenue de cet effet indésirable. Ils sont communément séparés en deux groupes^{6,7}:

- Les facteurs lié au traitement: type, dose et mode d'administration du traitement de chimiothérapie (cf. ci-après);
- Les facteurs liés au patient :
 - Sexe féminin,
 - L'âge inférieur à 55ans,
 - Les antécédents personnels de NCIV, de vomissements gravidiques, ou de mal des transports,
 - L'anxiété,
 - Les traitements émetisants concomitants,
 - L'intoxication alcoolique chronique est, à l'inverse, un facteur protecteur.

Plusieurs classes d'anti-émétiques sont actuellement à disposition en France^{5,6}

- **Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT₃) ou sétrons:**

Ce sont des antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3. Trois produits sont commercialisés en France (Ondansétron, Granisétron et Tropisétron). Les effets secondaires les plus fréquents sont des céphalées, une constipation et une élévation transitoire des transaminases. La voie orale est équivalente à la voie intra veineuse et une prise unique est globalement identique à une plusieurs prises quotidiennes. Très récemment, l'ASCO a retenu le palonosetron comme étant supérieur aux autres pour la prévention des NVCI des chimiothérapies modérément

⁵ Durand JP, Madeleine T, Scotté F, Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, *Bull Cancer*, 2009 ;96(10):951-60

⁶ Souquet PJ, Couraud S. Les traitements de soutien en cancérologie thoracique. *Rev Mal Respir*. 2011. Sous presse.

⁷ Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol*. 2011 ;22: 30–38.

émétisantes. En cas d'indisponibilité de cette molécule, l'Ondansétron et le Granisétron sont préférés⁸.

○ **Les corticoïdes :**

Bien que leur efficacité soit démontrée depuis longtemps, leur mode d'action reste mal connu. La molécule la plus étudiée, dans la littérature, est la dexaméthasone. Toutefois, aucune preuve ne pourrait laisser penser que l'efficacité soit différente selon le type d'agent utilisé. Le tableau 3 reprend, pour mémoire, les équivalences de doses des corticoïdes⁹.

Molécule	Activité minéralocorticoïde	Activité anti-inflammatoire	Eq. dose
Hydrocortisone	1	1	20mg
Prednisone Prednisolone	0.8	4	5mg
Méthylprednisolone	0.5	5	4mg
Dexa et beta-methasone	0	25-30	0.75mg

○ **Les antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (Anti NK1) :**

L'aprépitant par voie orale est la seule molécule de cette classe disponible en France. Récemment, le fosaprépitant en dose unique IV a montré qu'il était non inférieur à la prise d'aprépitant *per os*¹⁰. Cette molécule n'est toutefois pas commercialisée en France. L'aprépitant associé aux autres anti-émétiques améliore significativement le contrôle des NCVI en la phase aiguë et retardée³.

Ses effets secondaires les plus fréquents sont les troubles digestifs (constipation, diarrhée, dyspepsie, éructation), l'asthénie, l'anorexie et le hoquet.

L'aprépitant est notamment un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. Cet agent est à ce titre pourvoyeur de plusieurs interactions médicamenteuses. Parmi celles-ci on retiendra notamment¹¹ :

○ Les interactions avec les corticoïdes :

- la dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas de coadministration avec l'aprépitant selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg.
- la dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %, et la dose orale habituelle de méthylprednisolone doit être réduite d'environ 50 % en cas de coadministration avec l'aprépitant selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg.

○ Les interactions avec la warfarine : le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par l'aprépitant et au cours des 2 semaines suivantes. En effet, les essais ont montrés que chez ces patients, l'administration d'aprépitant était suivie d'une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S(-) warfarine, accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par apnépitant.

○ Les interactions avec les contraceptifs à base d'éthinylestradiol et de norethindrone : l'aprépitant provoque une diminution de leur efficacité et il est donc recommandé de recourir à un second moyen de contraception.

⁸ Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MC, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 26. [Epub ahead of print]

⁹ Sous la direction de Vital-Durand D et Le Jeune C. Guide pratique des médicaments Dorosz. 28^{ème} éditions. 2009. Paris. 1815p.

¹⁰ Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, Hardwick JS, Beckford E, Taylor A, Carides A, Roila F, Herrstedt J. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study. Protocol—EASE. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1495-1501.

¹¹ Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol*. 2010;21: 2316-2323.



- L'association d'aprépitant et d'ifosfamide est suspectée d'augmenter le risque d'encephalopathie bien que cela ne soit pas formellement prouvé (séries de cas). En conséquence, il est recommandé, par précaution, de diminuer les doses d'ifosfamide si les deux molécules doivent être utilisées de manière concomitante.
- **Les antagonistes des récepteurs à la dopamine 2 (Anti D2) :**
Il s'agit de la classe médicamenteuse la plus anciennement utilisée mais également celle avec l'index thérapeutique le plus faible. Par exemple, les effets secondaires (centraux, notamment) et l'efficacité du métoclopramide (mais aussi ses effets secondaires centraux) augmentent avec la dose, probablement en raison de ses capacités d'inhibition des récepteurs 5-HT₃ à des concentrations sanguines élevées.
Parmi ceux-ci, la dompéridone (famille des butyrophénones) a l'avantage de très peu passer la barrière hémato-encéphalique de même que l'alizapride (famille des benzamides) d'où leur meilleure tolérance centrale.
- **Les autres antiémétiques:**
 - Les cannabinoïdes ont montré une efficacité antiémétique mais ne sont pas autorisés en France.
 - Les benzodiazépines ont montré un intérêt dans la prévention et le traitement NVCI anticipés.
 - L'olanzapine (Zyprexa®) qui dispose d'un effet inhibiteur sur plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, a montré une efficacité sur des essais de phase II. De même, la mirtazapine (Norset®) pourrait apporter un bénéfice.

2. Prévention et prise en charge des NVCI

La prévention et le traitement de cet effet indésirable sont repris dans le tableau 4, adaptées des recommandations françaises⁵ et de celles du MASCC/ESMO³. Ces recommandations diffèrent principalement sur l'utilisation de l'aprépitant dans les NVCI pour les molécules moyennement émétisantes. Cette drogue est réservée aux protocoles combinant Anthracycline et Cyclophosphamide pour MASCC/ESMO ; elle est une option en plus des anti-5HT₃ dans les nouvelles recommandations de l'ASCO ; alors qu'elle est utilisée en monothérapie dans les recommandations françaises.

Les différents types de molécules utilisées dans le traitement des CBNPC sont classées en quatre catégories en fonction de leur risque émétogène : hautement, moyennement, faiblement et minimal. Pour chacun de ces risques, un protocole de prévention et de traitement précis est recommandé.

Dans les protocoles utilisant plusieurs drogues, il est nécessaire de tenir compte du niveau de la drogue la plus émétisante.

La prévention des NVCI repose sur le type de drogue de chimiothérapie utilisé et associe les AntiNK1 et/ou les Anti 5HT₃ et/ou les corticoïdes et/ou les Anti D2

Type	Drogue	NVCI aiguës		NVCI retardées	
		J1	J2	J3	J4
Hautement émétisantes (>90%)	Cisplatine	Aprépitant 125mg Sétron Corticoïde*	Aprépitant 80mg Corticoïde*	Aprépitant 80mg Corticoïde*	Corticoïde*
Moyennement émétisantes (30-90%)	Carboplatine Ifosfamide Irinotecan Vinorelbine po Cyclophosphamide <1500 mg/m2 Doxorubicine	Aprépitant 125mg Sétron Corticoïde*	Aprépitant 80mg	Aprépitant 80mg	
Faiblement émétisante (10-30%)	Paclitaxel Docetaxel Topotecan Etoposide IV et po Pemetrexed Gemcitabine Cetuximab 5-Fluoro-Uracile	Corticoïde* ou sétron			
Minimale (<10%)	Bleomycine Vinorelbine IV Bevacizumab Gefitinib Erlotinib Vincristine				

Tableau 4 : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI en fonction du type de chimiothérapie administrée. * 12mg de dexaméthazone en cas d'administration concomitante d'aprépitant ; 20mg sinon.

3. Prise en charge des NVCI réfractaires

La définition des NVCI réfractaire, n'est pas consensuelle, tout comme leur prise en charge. Les recommandations ESMO/MASCC³ et françaises⁵ indiquent toutefois quelques éléments de traitement.

- **NVCI durant la chimiothérapie :**
 - **Les Anti-D2** représentent le traitement de secours classique, en bolus (métoclopramide 30 mg ou alizapride 300 mg). Ces traitements peuvent être renouvelés deux fois.
 - En cas d'échec des Anti-D2 ou en cas de symptômes d'anxiété, il est recommandé d'associer un anxiolytique.
 - Le renouvellement de l'injection de corticoïde est inutile, de même qu'une augmentation des doses de l'aprépitant (non recommandé).
- **NVCI aiguës et retardées**
 - Les Anti D2 et les anxiolytiques sont également d'utilisation large.
 - Une seconde injection d'anti 5HT₃ est possible, 12heures après la précédente. De même, il est possible de recourir à une autre molécule Anti 5HT₃ que celle précédemment administrée.
 - Enfin, il peut être utile, de prescrire une nouvelle cure d'aprépitant (80mg deux à trois jours) en cas de NVCI retardés réfractaires.

4. Prise en charge des nausées et vomissements induits par la radiothérapie

Bien qu'il s'agisse d'un effet secondaire fréquent, il n'existe que peu de données sur les nausées et vomissements liés à la radiothérapie. Les facteurs affectant la fréquence et la sévérité des symptômes sont divisés en deux catégories :

- Les facteurs liés au patient : âge, sexe, état général, chimiothérapie récente ou concomitante, état psychologique, stade tumoral.

- Les facteurs liés à la radiothérapie : organe / région irradiée, dose par fraction et dose totale, volume irradié, technique d'irradiation.

Le tableau 5 reprend les recommandations des experts MASCC/ESMO et celles de l'ASCO, adaptées à l'oncologie thoracique. En cas de chimiothérapie concomitante, il faut tenir compte du risque lié à la chimiothérapie, même s'il est plus faible que celui lié à la radiothérapie.

Risque	Type d'irradiation	Traitement antiémétique
Modéré (60-90%)	Haut de l'abdomen Irradiation de la partie supérieure du corps (UBI)	Prévention par sétron avant chaque fraction, les corticoïdes de J1 à J5 devraient être proposés.
Faible (30-60%)	Crâne, Moelle ORL Bas du thorax Pelvis	Prévention ou traitement par sétron avant chaque fraction. Les Anti-D2 peuvent être utilisés en secours.
Minimale (<10%)	Extrémités Seins	Traitement par AntiD2 ou sétron

Tableau 5 : Prévention et traitement des nausées et vomissements liés à la radiothérapie.

Prophylaxie des neutropénies chimio-induites

1. Généralités

Grade 1	
Grade 2	
Grade 3	Polynucléaires neutrophiles <1000/mm ³ associé à une prise de température >38.3°C ou une température se maintenant >=38°C pendant plus d'une heure.
Grade 4	Conséquences vitales; nécessité de mesures de réanimation
Grade 5	Décès

Tableau 6 – Cotation des neutropénies fébriles selon la classification CTCAE v4.03

4

En France, les facteurs de croissance hématopoïétique (FCH) existent sous la forme du *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) et sous sa forme pegylée. Plus récemment sont apparus les formes bio-similaires (cf. Tableau 7).

Les FCH sont utilisés dans les situations de prophylaxie ou de traitement des neutropénies fébriles^{12,13}. Cette dernière situation n'est pas abordée dans ce document. En oncologie thoracique, les FCH n'ont pas de place dans d'autres indications, notamment dans les neutropénies non fébriles. Les résultats thérapeutiques des FCH sont controversés. S'il est prouvé que leur utilisation diminue la fréquence, l'intensité et la durée des neutropénies et des neutropénies fébriles, la réduction de la mortalité globale ou de la mortalité par

¹² Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Canc.* 2011 ; 4(7) : 8–32

¹³ Crawford J, Caserta C, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines working group. Hematopoietic Growth Factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications. *Ann Oncol*, 2010;21(supl 5): 248-51

infection, n'est pas démontrée, avant tout du fait de la relative rareté de ces complications graves en cancérologie pulmonaire⁶.

Globalement, les formes en injections quotidiennes (y compris les bio-similaires) ont la même efficacité¹¹. Toutefois, l'attention du prescripteur doit être attirée sur le fait qu'un bio-similaire n'est pas un générique. La comparaison avec la forme pegylée est plus complexe et n'est pas détaillée ici. Ces deux formes trouvent leur place dans des situations différentes, en lien avec le type de protocole utilisé (avec / sans J8, durée de l'intercure notamment). En effet, il n'est pas recommandé d'utiliser les FCH de manière concomitante à l'administration des produits de chimiothérapie¹².

Les posologies recommandées sont :

- Pour les formes à injection quotidienne : 5 µg/kg à débiter entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure après la chimiothérapie pendant une période de 6 à 10 jours où jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles soit stable
- Pour le pegfilgrastim : une injection unique de 6 mg 24 à 48 heures après la chimiothérapie.

Il est intéressant de noter que le risque de neutropénie fébrile survient avant tout à la première cure¹⁴, ce qui plaide pour l'utilisation des G-CSF en prophylaxie primaire, dès la première cure, notamment pour les cancers bronchiques à petites cellules (dans lesquelles le risque d'envahissement médullaire est plus important).

DCI	Nom Commercial	Administration	Forme	Remarque
Lénograstim rHu G-CSF	GRANOCYTE	1 injection / j SC	A reconstituer	Produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)
Filgrastim Facteur methionylé rHu G-CSF	NEUPOGEN		Seringues préremplies	Produit par la technique de l'ADN recombinant sur <i>Escherichia coli</i>
	TEVAGRASTIM* ZARZIO*			
Pegfilgrastim	NEULASTA	1 injection SC / cycle de chimiothérapie	Seringue préremplie	Produit sur des cellules d' <i>Escherichia coli</i> par la technique de l'ADN recombinant suivie d'une conjugaison au polyéthylène glycol (PEG)

Tableau 7 – Différents FCH disponibles en France.

rHu : recombinant humain - Les * indiquent un biosimilaire

2. Prophylaxie primaire

Dans cette situation, l'indication des FCH est basée sur le risque de neutropénie fébrile exprimé en pourcentage. Si le risque est supérieur à 20%, l'administration prophylactique est recommandée^{11,12}. A l'inverse, si le risque est inférieur à 10%, les G-CSF ne sont pas recommandés. Dans les protocoles pour lesquels le risque est compris entre 10 et 20%, la prescription est pondérée par la présence de facteurs de risque de neutropénie fébrile. Pour plus de simplicité, l'EORTC a édité un arbre décisionnel pratique (cf. Figure 2 et Tableau 8) bien que tous les protocoles d'oncologie thoracique n'y figurent pas.

Les FCH sont recommandées en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieure à 20%. Ils ne sont pas recommandés en dessous d'un risque de 10%.

¹⁴ Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Lyman GH, Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:109-18

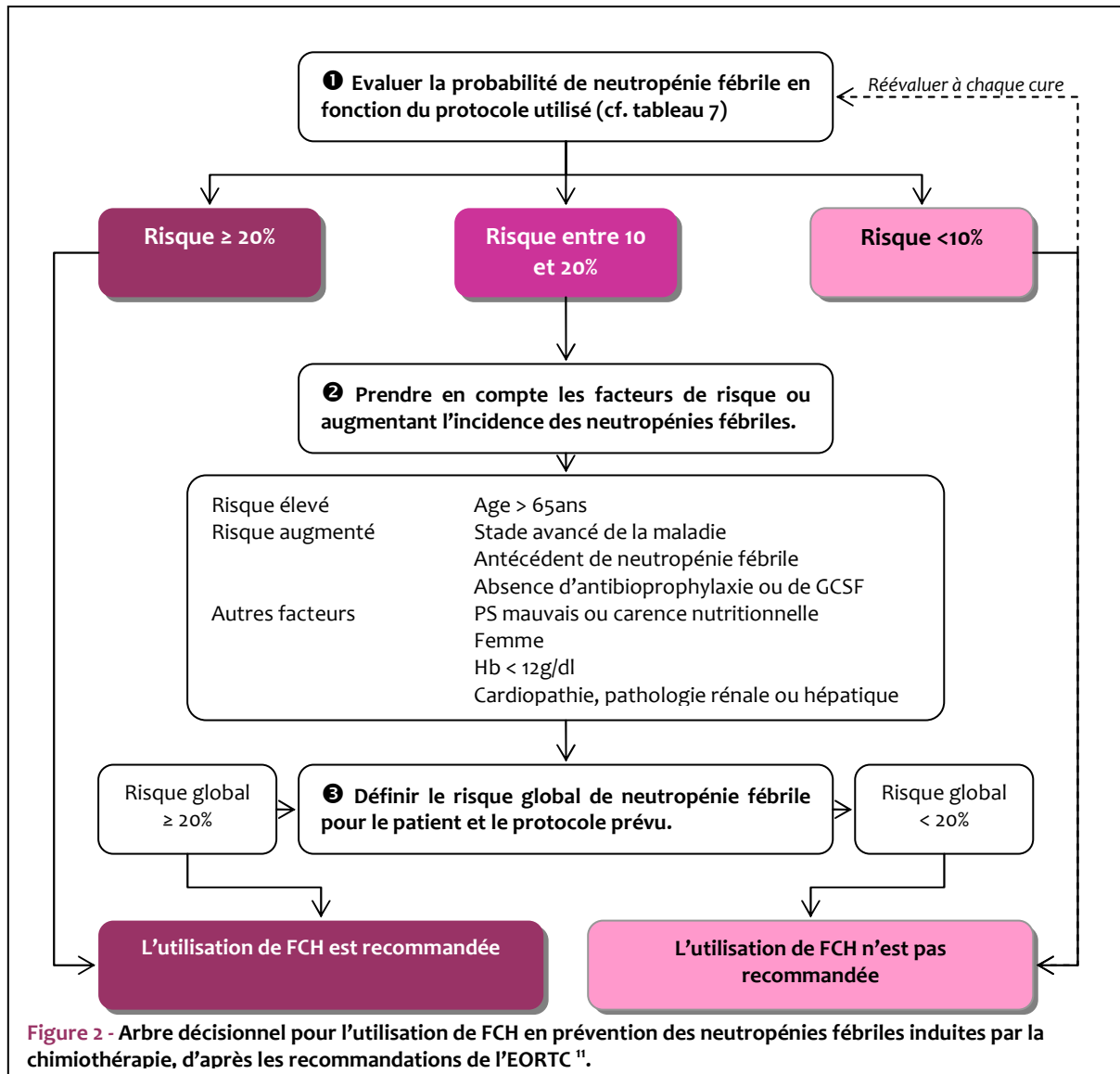


Figure 2 - Arbre décisionnel pour l'utilisation de FCH en prévention des neutropénies fébriles induites par la chimiothérapie, d'après les recommandations de l'EORTC ¹¹.

Protocole	Risque de neutropénie fébrile	Catégorie de risque
Cisplatine – Etoposide	54%	>20%
Topotecan	28%	
Docetaxel-Carboplatine	26%	
CAV	14%	10-20%
Cisplatine-Paclitaxel	16%	
Cisplatine-docetaxel	5-11%	
Cisplatine – Vinorelbine	1-10%	
Carboplatine-Etoposide	10-20%	
Cisplatine-Gemcitabine	1-7%	<10%
Carboplatine-paclitaxel	0-9%	
Carboplatine-paclitaxel-Bevacizumab	5,2%	

Tableau 8 – Risque de neutropénie fébrile en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé en oncologie thoracique ¹¹.

3. Prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire après une première aplasie est possible, mais n'a jamais démontré son intérêt par rapport à une diminution des doses de CT dans le domaine de la cancérologie pulmonaire. Dans ses recommandations, l'ESMO retient les arguments suivants comme étant des situations dans lesquelles il est possible de proposer une prophylaxie secondaire :

- Le risque d'infection à la prochaine cure peut engager le pronostic vital,
- Le niveau de réduction de dose pour éviter une récurrence de neutropénie fébrile est trop important,
- Le risque de différer la prochaine cure est trop important,
- Le manque d'adhésion au protocole de traitement risque de compromettre les chances de guérisons ou la survie.

3. Chimiothérapie avec J8 ou schéma hebdomadaire

L'administration de FCH n'a jamais été validée lors de schémas de chimiothérapie hebdomadaires ou entre les J1 et J8 pour les protocoles en deux injections. De ce fait, il est recommandé de proposer des adaptations de la posologie des cytotoxiques. L'utilisation de FCH doit être l'exception dans ce contexte.

4. Utilisation en cours de radiothérapie

CBNPC : L'utilisation des FCH durant une chimio-radiothérapie thoracique concomitante n'est pas recommandée ¹².

CPC : L'utilisation est à considérer avec précaution durant une chimio-radiothérapie concomitante¹⁵.

¹⁵ Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, Blackhall F, Califano R, Ashcroft L, Taylor P, Thatcher N, Faivre-Finn C. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. *Lung Cancer* 2011 ; 74 : 75– 79

Traitement de l'anémie chimio-induite

1. Généralités

Grade 1	10g/dL < Hb < Normale du laboratoire
Grade 2	8g/dL < Hb < 10g/dL
Grade 3	Hb < 8.0 g/dL
Grade 4	Conséquences vitales; nécessité de mesures de réanimation
Grade 5	Décès

Tableau 9 – Cotation de l'anémie chimio-induite selon la classification CTCAE v4.03⁴

L'anémie est un événement fréquent au cours des chimiothérapies anti cancéreuses, particulièrement en cancérologie pulmonaire (près de 75 % des patients sous CT). Les causes en sont multiples :

- Causes périphériques : hémorragie, hémolyse, carence nutritionnelle, insuffisance rénale
- Insuffisance médullaire,
- Effets toxiques directs des traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie),
- Inflammation responsable d'une diminution de la survie des hématies et de l'utilisation du fer¹⁶.

L'incidence de l'anémie augmente avec le nombre de cycle de chimiothérapie. L'anémie est la plus importante cause réversible d'asthénie liée au cancer¹⁷. Par ailleurs, elle est associée à une mauvaise qualité de vie et il s'agit, y compris en oncologie thoracique, d'un facteur pronostic péjoratif¹⁸.

Le diagnostic positif repose sur la mesure du taux d'hémoglobine (<12g/dL chez la femme et à 13g/dL chez l'homme). Il est ensuite recommandé de réaliser un bilan à la recherche d'autres causes d'anémie. Ce bilan comprend : un examen clinique, l'analyse de l'historique des résultats biologiques et les dosages biologiques suivants : fer sérique, ferritine, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine (CsTRF), vitamine B12, acide folique (vitamine B9), créatinine, CRP, réticulocytes et myélogramme éventuellement.

Pour mémoire, les valeurs du bilan ferrique sont rappelées dans le tableau 10.

	Anémie par carence martiale vraie	Anémie inflammatoire pure	Anémie inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Fer sérique	N à ↓↓	N à ↓↓	N à ↓↓
Transferrine	↗↗	↓↓	N à ↓
CsTRF	↓↓	N à ↓	N à ↓
Ferritine	↓↓	↗↗	↗↗

Tableau 10 – Valeurs du bilan ferrique selon certaines conditions

¹⁶ Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes Auvergne. Référentiel soins oncologiques de support. Décembre 2010. Disponible à <http://www.rrc-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012ANEMIE.pdf> (consulté le 13/10/2011)

¹⁷ Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol.* 2011 ; 22: 1273–1279.

¹⁸ Schrijvers D, Samblanx DE, Roila F, on behalf of the ESMO guidelines working group, Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use, *Ann Oncol.* 2010;21(supl.5):244-47

Le déficit fonctionnel en Fer peut être défini par une ferritine $>100\mu\text{g/L}$ et un CSTRF $<20\%$ ¹⁷.

Le traitement des anémies chimio-induites repose sur les transfusions et les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE).

2. Transfusion sanguine

Le seuil transfusionnel (taux seuil d'hémoglobine en deçà duquel il est recommandé de proposer une transfusion sanguine au patient) est variable en fonction des facteurs de fragilité du patient, de la chronicité de l'anémie, ainsi que des symptômes liés à l'anémie et à leur tolérance. La commission d'évaluation du collège français d'hématologie a fixé le seuil critique à 8g/dL . Ce seuil doit être élevé chez les patients à risque et notamment, les personnes âgées de plus de 65ans, les patients coronariens ou présentant une maladie cardio-pulmonaire¹⁵.

3. Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse

L'utilisation de ces molécules en cancérologie fait l'objet de recommandations émises par l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'American Society of Haematology (ASH)¹⁹.

DCI	Nom Commercial	Dose initiale	Augmentation de dose
Epoétine alfa	EPREX	150 UI/kg x3/sem ou 450 UI/kg 1 fois/sem.	300UI/kg x 3/sem
	ABSEAMED*		
	BINOCRIT*		
Epoétine bêta	NEORECORMON	30000 UI par semaine.	60000UI/Sem
Epoétine zéta	RETACRIT*	150 UI/kg x3/sem ou 450 UI/kg 1 fois/sem.	NC
Darbepoétine alfa	ARANESP	2,25 $\mu\text{g/kg}$ toutes les semaines ou 500 μg (6,75 $\mu\text{g/kg}$) toutes les 3 semaines	Non recommandée

Tableau 11 – Différents ASE disponibles en France et posologies recommandées

Les * indiquent un biosimilaire

L'objectif des ASE est de réduire les besoins transfusionnels et leurs complications en augmentant le taux d'hémoglobine. En effet, les ASE améliore le taux d'hémoglobine de $1,63\text{g/dL}$ [IC95% 1,46-1,80] en moyenne et réduit le risque de transfusion de 36% (RR=0.64, [IC95% 0.60–0.68]). Toutefois, leur ratio coût-efficacité semble peu attractif d'un point de vue économique²⁰. De plus, leur tolérance, a amené les sociétés savantes à encadrer leur utilisation :

- Il est recommandé de n'instaurer les ASE qu'après avoir recherché et corrigé une cause alternative d'anémie.
- Les ASE ne doivent être utilisés que lors d'une chimiothérapie.
- Les ASE doivent être prescrits uniquement au cours des CT « palliatives » (label de la FDA) ou avec « précaution » en cas de chimiothérapie à visée curative (ESMO).
- Les différentes ASE ont une efficacité identique et des effets secondaires similaires.
- Bien que les essais soient contradictoires, il reste recommandé d'associer une supplémentation martiale en cas de carence ferrique vraie ou fonctionnelle. Il est recommandé d'administrer le fer

¹⁹ Douglas-Rizzo J, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennet CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Sommerfeld MR, American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guidelines Update on the use of Epoetin and Darbopoietin in adult patients with cancer, *J Clin Oncol*, 2010;28:4996-5010

²⁰ Klarenbach S, Manns B, Reiman T, Reaume MN, Lee H, Lloyd A, Wiebe N, Hemmelgarn B, Tonelli M. Economic Evaluation of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia Related to Cancer. *Cancer*. 2010; 1:3224-3232

par voie intraveineuse bien que la voie orale soit une option^{21 22}. La surveillance de l'efficacité de cette supplémentation peut être réalisée avec les dosages réguliers du fer sérique, de la ferritine, de la transferrine et du CsTRF. Si le taux de ferritine est supérieur à 1000µg/L, il est conseillé de suspendre le traitement ferrique jusqu'à une valeur de ferritinémie < 500 µg/L (cf. Figure 3). Il existe plusieurs options pour l'administration de fer injectable. Elles sont reprises dans le tableau 12.

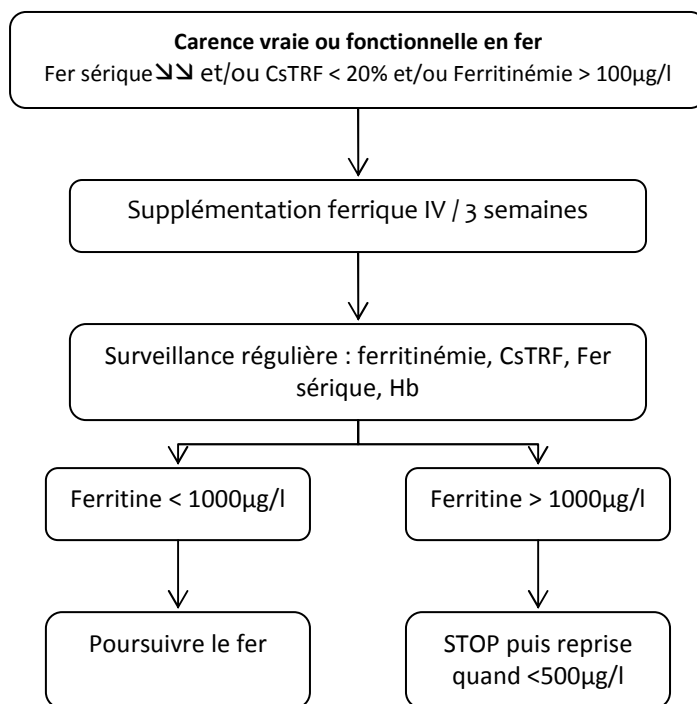


Figure 3 – Arbre d'aide à la décision concernant la prescription de fer de manière concomitante aux ASE.

²¹ Pedrazzoli P, Farri As, Del Prete S, Randomised trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbopoietin alpha, *J Clin Oncol*, 2008;26:1619-25

²² Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, Stella PJ, Rowland Jr KM, Novotny PJ, Loprinzi CL, Phase III Randomised study of the effects of parenteral iron, oral iron or no iron supplementation on the erythropoietic response to Darbopoietin alfa for patients with chemotherapy associated anemia, *J Clin Oncol*, 2011;29:97-105

DCI et nom commercial	Posologie	Mode d'administration et remarques	Disponibilité en ville
Carboxymaltose ferrique FERINJECT 50mg	Formule de Ganzoni Déficit en fer total [mg] = poids corporel [kg] x (15 – Hb réelle) [g/dl] x 2,4 + 500	Voie intraveineuse : -Bolus : maximum 4 ml (200 mg de fer) par jour (<3/sem) -Perfusion : maximum 20 ml (1000 mg de fer) sans dépasser 15mg de Fer/kg.	OUI 13,25€ / 5x100mg
Oxyde ferrique VENOFER 100mg	100 à 200 mg par injection x 1 à 3/sem, en respectant un intervalle de 48h entre chaque injection.	Voie intraveineuse en perfusion lente.	NON 28,32€ (50mg)
Hydroxyde ferrique et dextran – FERRISAT 50mg	100 à 200 mg de fer, 2 ou 3 fois par semaine suivant le taux d'hémoglobine.	Voie intraveineuse. Le ferristat fait l'objet d'une surveillance renforcée HAS en raison d'un risque de réactions allergiques.	NON

Tableau 12 – Fer injectable disponibles en France

Les caractéristiques sont issues des avis des commissions de transparence des produits

En Europe, l'EMA a encadré l'administration des ASE :

- Les ASE doivent être initiés pour des taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl. Pour un taux entre >10 et <12 g/dl, la prescription d'ASE doit être appréciée en fonction du contexte clinique (angor, insuffisance respiratoire chronique...);
- Le taux cibles d'hémoglobine est 11 à 12 g/dl. L'augmentation au-delà de 12 g/dl expose à des complications thrombo-emboliques. Les antécédents personnels de thrombo-embolie, l'état clinique du patient, une chirurgie récente, sont des facteurs à prendre en compte pour évaluer le risque de complications thrombo-emboliques sous ASE.
- Le traitement doit être débuté à des doses de (cf. Tableau 10)
 - 40.000 UI (ASCO/ASH) ou 30.000 UI (ESMO) d'époietine par semaine ;
 - ou 2,25 µg/kg par semaine (ou 500 µg toutes les 3 semaines) de darbopoietine
- Si l'hémoglobine augmente d'au moins 1g/dL après 4 semaines de traitement, la dose initiale peut être conservée ou diminuée de 25 à 50%
- Si l'hémoglobine n'augmente pas d'au moins 1g/dL après 4 semaines de traitement, la dose de certains ASE peut être augmentée. Si après 4 semaines, le taux d'hémoglobine est augmenté de ≥1g/dL, la dose peut être poursuivie ou diminuée de 25 à 50%.
- Si le taux d'hémoglobine n'est pas augmenté d'au moins 1 g/dL après 8 à 9 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement par ASE.
- En cas de réponse, le traitement par ASE doit être poursuivi jusque 4 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Si l'hémoglobine augmente de plus de 2g/dL en 4 semaines ou dépasse 12g/dL, la dose doit être réduite de 25 à 50%.
- Si l'hémoglobine dépasse 13g/dL, le traitement doit être stoppé jusqu'à ce que le taux descende en dessous de 12g/dL puis repris en diminuant la dose de 25%.

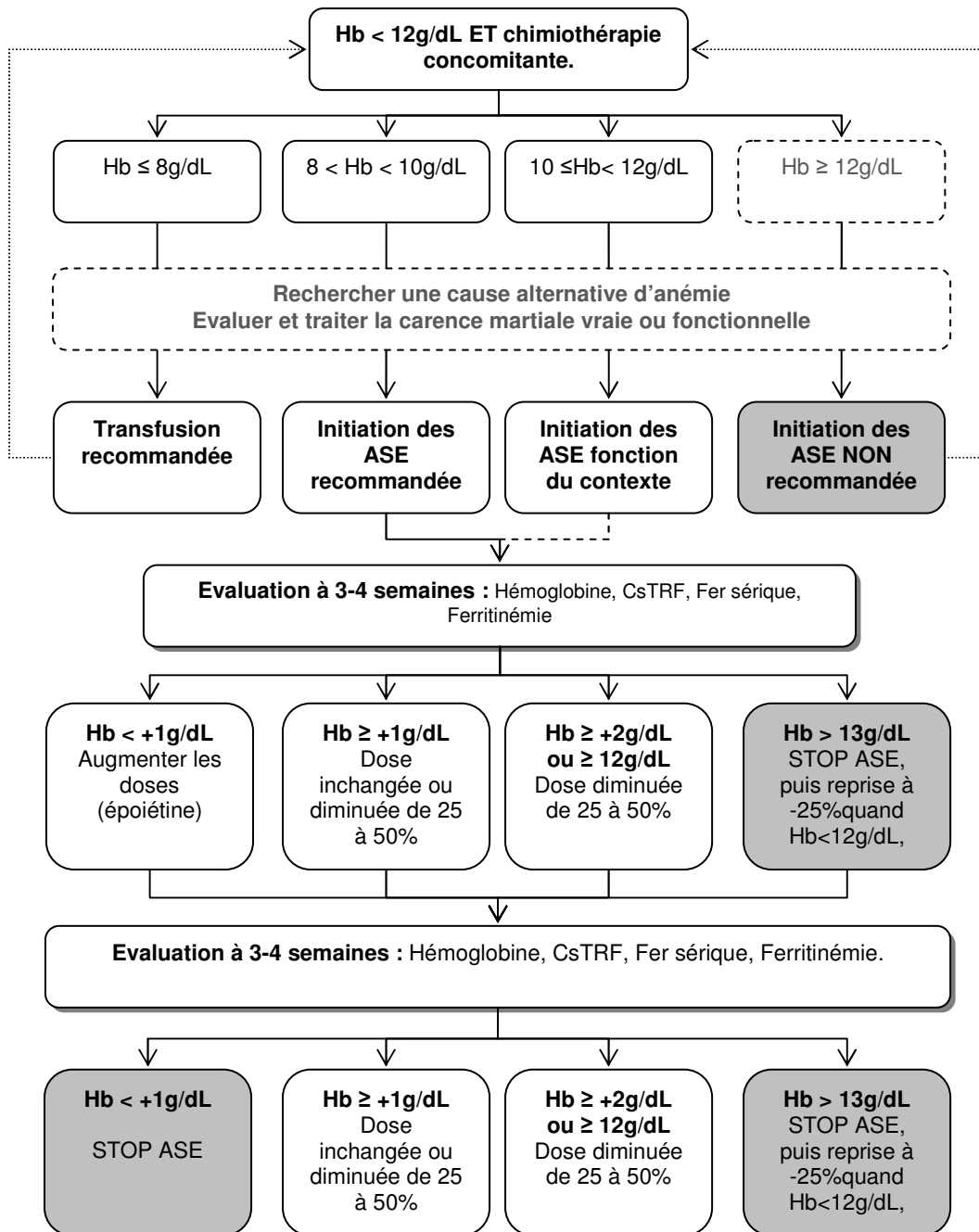


Figure 4 : Proposition d'arbre décisionnel pour la prescription et le suivi des ASE.



Il est recommandé de n'instaurer les ASE qu'après avoir recherché et corrigé une cause alternative d'anémie.

Les ASE ne doivent être utilisés que lors d'une chimiothérapie.

Les ASE doivent être prescrits uniquement au cours des CT « palliatives » (label de la FDA) ou avec « précaution » en cas de chimiothérapie à visée curative (ESMO).

Les différentes ASE ont une efficacité identique et des effets secondaires similaires.

Bien que les essais soient contradictoires, il reste recommandé d'associer une supplémentation martiale en cas de carence ferrique vraie ou fonctionnelle. Il est recommandé d'administrer le fer par voie intraveineuse bien que la voie orale soit une option.

Les ASE doivent être initiés pour des taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl. Pour un taux entre >10 et <12 g/dl, la prescription d'ASE doit être appréciée en fonction du contexte clinique. Le taux cibles d'hémoglobine est 11 à 12 g/dl. L'augmentation au-delà de 12 g/dl expose à des complications thrombo-emboliques. Les antécédents personnels de thrombo-embolie, l'état clinique du patient, une chirurgie récente, sont des facteurs à prendre en compte pour évaluer le risque de complications thrombo-emboliques sous ASE.

Si le taux d'hémoglobine n'est pas augmenté de au moins 1g/dL après 8 à 9 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement par ASE.

Si l'hémoglobine augmente de plus de 2g/dL en 4 semaines ou dépasse 12g/dL, la dose doit être réduite de 25 à 50%.

Si l'hémoglobine dépasse 13g/dL, le traitement doit être stoppé jusqu'à ce que le taux descende en dessous de 12g/dL puis repris en diminuant la dose de 25%.

Alopécies

L'alopécie est un effet secondaire de la chimiothérapie affectant particulièrement la qualité de vie²³. Chez les femmes, il est cité comme l'effet le plus redouté et, dans certain cas, il peut justifier un refus de traitement. En oncologie thoracique, il n'existe pas de solution préventive efficace. En conséquence, les patients doivent bénéficier d'une information complète préalablement à l'instauration du traitement. De même, les patients doivent être informés que la repousse survient à la fin des traitements de chimiothérapie, au rythme d'environ 1cm par mois.

Grade 1	Chute de cheveux de moins de 50% ou bine n'étant pas évidemment observée à distance mais uniquement à proximité. Un changement de coupe peut être requis pour camoufler la perte mais il n'est pas nécessaire d'utiliser un couvre-chef ou une prothèse capillaire.
Grade 2	Chute de plus de 50% des cheveux. Le recours à un couvre-chef ou une prothèse est nécessaire pour camoufler la perte et/ou associé à un impact psychosocial.
Grade 3	
Grade 4	
Grade 5	

Tableau 13 – Cotation de l'alopécie chimio-induite selon la classification CTCAE v4.03⁴

²³ Bernard M, Brignone M, Adehossi A, Pefoura S, Briquet C, Chouaid C, Tilleul P. Perception of alopecia by patients requiring chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A willingness to pay study. *Lung Cancer*. 2011; 72 : 114–118.

Il est possible de classer les différents agents cytotoxiques en fonction du risque d'alopecie (cf. Tableau 13)²⁴.

Type d'alopecie	Agent
Habituelle	Adriamycine Etoposide Topotecan Docetaxel Paclitaxel Ifosfamide Vinorelbine
Occasionnelle	5-FU Gemcitabine Pemetrexed (5%)
Rare	Carboplatine Cisplatine

Tableau 14 – Risque d'alopecie en fonction des différents agents utilisés en oncologie thoracique (hors traitements ciblés)²¹

Bien que n'ayant pas directement démontré la preuve de leur efficacité, certains conseils peuvent s'avérer utile²⁵ pour ménager les cheveux :

- Se laver les cheveux la veille de la séance puis ne plus les laver pendant 3 à 8 jours.
- Ne pas se laver les cheveux trop fréquemment.
- Utiliser peu de shampoing ; utiliser un shampoing doux ; éviter les shampoings pour bébé qui graissent les cheveux
- Utiliser une brosse douce
- Eviter la chaleur du séchoir, des bigoudis chauffant, des fers et ne pas faire de brushing ; éviter teinture, balayage et permanentes ; éviter les nattages et défrisage.

En cas d'alopecie, il existe également plusieurs accessoires :

- Les couvre chefs : foulard, chapeau,
- Les prothèses capillaires peuvent être remboursées par l'assurance maladie (sur prescription médicale) à hauteur de 125€,
- Le maquillage.
- On rappelle également que le vernis à ongle (au silicium) s'avère parfois efficace pour préserver les ongles.

A cet effet, certains centres ont mis en place des consultations d'onco-esthétique pour délivrer des conseils personnalisés.

Lésions cutanées des traitements ciblant l'EGFr

Les effets secondaires des traitements ciblant l'EGFr sont le plus souvent cutanés. Leur mécanisme est incomplètement élucidé bien que ce récepteur soit fortement exprimé à la surface des kératinocytes, des glandes sébacées et écrine et sur les follicules pileux. Il est donc probable que les thérapies anti-EGFr altèrent leur développement²⁶.

²⁴ Trüeb, RM. Chemotherapy-Induced Alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28:11-14

²⁵ Institut National du Cancer. Traitements du cancer et chute de cheveux.

²⁶ Rajpar S, Osio A, Besse B. Prise en charge des toxicités des thérapies moléculaires ciblées en cancérologie thoracique. *Rev Pneumol Clin.* 2008 ; 64 : 104-10

Parmi ces effets, le plus fréquent est une éruption papulo-pustuleuse (acnéiforme, cf. tableau 14). Cet effet secondaire affecte notablement la qualité de vie, particulièrement chez les plus jeunes patients²⁷.

Grade 1	Papule ou pustule couvrant moins de 10% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité
Grade 2	Papule ou pustule couvrant 10 à 30% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité net/ou associé à un impact psychosocial et/ou gênant les activités instrumentales de la vie courante.
Grade 3	Papule ou pustule couvrant plus de 30% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité et/ou gênant les activités essentielles de la vie courante et/ou associé à une surinfection locale nécessitant un traitement antibiotique.
Grade 4	Papule ou pustule couvrant n'importe quel proportion de la surface corporelle avec ou sans prurit ou sensibilité et associé à une surinfection étendue nécessitant un traitement antibiotique intraveineux et/ou conséquences vitales.
Grade 5	Décès

Tableau 15 – Cotation de l'éruption acnéiforme selon la classification CTCAE v4.03

4

Habituellement, cette éruption apparaît au niveau du visage et du haut du tronc, dans les 2 semaines suivant l'introduction du traitement (70% des cas). Elle atteint un plateau à 10 semaines avant de décroître progressivement ensuite. La durée médiane de cet effet est de 17 semaines avec un pic d'intensité et de fréquence entre 3 et 5 semaines suivant l'initiation²⁸. Des poussées ultérieures peuvent apparaître mais elles sont généralement de moindre intensité. Les lésions cicatrisent habituellement sans séquelles. Elles disparaissent totalement et rapidement après l'arrêt du traitement.

L'analyse des interactions médicamenteuses doit être soigneuse en raison d'une augmentation potentielle de la toxicité cutanée.

La prise en charge de cet effet secondaire ne fait pas l'objet d'un consensus. L'utilisation préventive de cycline à 100 mg/j permet de réduire la fréquence et l'intensité de la folliculite²⁹. Les toxicités de grade 1 et 2 peuvent être traitées par l'application de crèmes émoullientes. Une antibiothérapie par voie générale (doxycycline 50 à 200mg/j par exemple ; avec des mesures de photoprotection (SPF>30) et en l'absence de contre-indication ; les macrolides ou le metronidazole peuvent également être utilisés) peut être instaurée dès les grades 2 en cas d'impact psychosocial important et/ou en cas de grade 3. Elle peut être ensuite progressivement diminuée mais, dans certains cas, la diminution peut entraîner un rebond de l'éruption. Un arrêt temporaire voire une diminution de la dose du traitement ciblant l'EGFr peut être proposée en cas de toxicité de grade 3. Le maintien de ce traitement doit être discuté en cas de toxicité de grade 4.

D'autres effets cutanés liés aux anti-EGFr sont fréquents :

- ✓ La sécheresse cutanée peut être traitée par des soins locaux émoullissants
- ✓ Les paronychies (inflammation péri-unguéale) sont de traitement difficile associant soins locaux non traumatiques, nitrate d'argent et antibiothérapie locale ou générale,
- ✓ Les anomalies des phanères apparaissent généralement plus tardivement, après 2 à 3 mois d'utilisation et peuvent avoir un impact psycho-social.

²⁷ Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, Rosenbaum SE, Lacouture ME. Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Dermatologic Toxicities on Quality of Life. *Cancer*; 2010, 15: 3916-23.

²⁸ Perez-Soler R et al., ASCO2011, #7610

²⁹ Deplanque et al, ASCO 2010, #9019

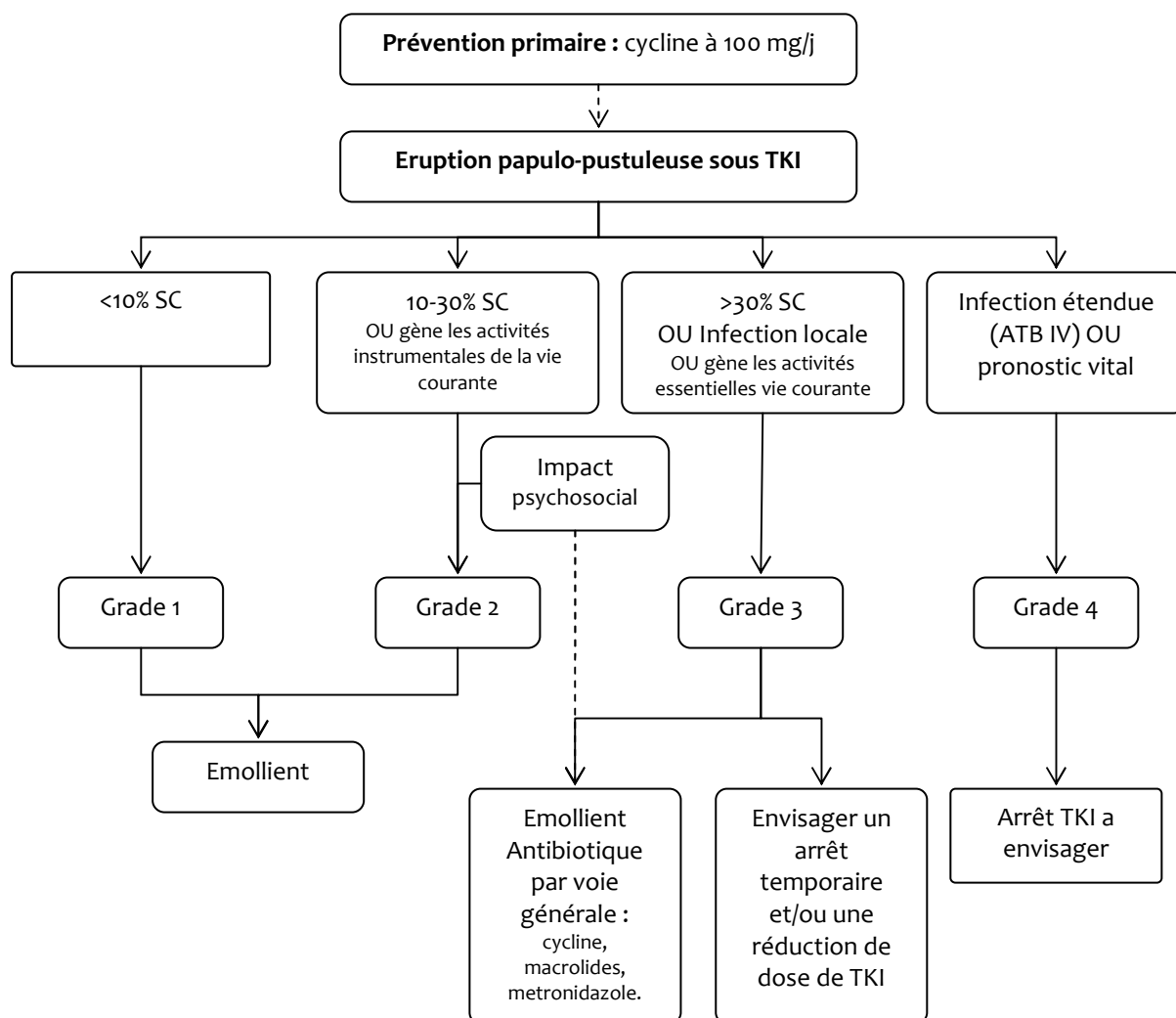


Figure 5- Proposition d'arbre décisionnel pour la prise en charge de l'éruption papulo-pustuleuse sous TKI.



ANNEXE 1 – Différences entre un générique et un biosimilaire

Générique	Biosimilaire
Origine chimique	Origine biologique
Même composition qualitative et quantitative que la référence	Mêmes propriétés physicochimiques et biologiques que la référence
Même forme pharmaceutique	Même forme pharmaceutique
Bioéquivalence avec la référence démontrée par étude de biodisponibilité	Bioéquivalence avec la référence démontrée par études pré-cliniques et cliniques
Pour toutes les indications	En théorie, indication par indication, en termes de qualité, sécurité et efficacité ; mais modulation
Dossier abrégé : dossier pharmaceutique – étude de biodisponibilité	Dossier "complet" : pharmaceutique, pré-clinique, clinique
Inscription au répertoire des génériques	Pas d'inscription au répertoire des génériques
Substitution possible	Pas de substitution

D'après : Bouchet JL, Brunet P, Canaud B, et al. Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'Erythropoïétine (EPO). Propositions de la Société de Néphrologie, de la Société Francophone de Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique. Disponible sur <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/esociete/groupe/biosimilaires.pdf> (consulté le 15/10/2011)



ANNEXE 2 – Autres recommandations Françaises sur les soins de support

Symptôme	Editeur et lien	Date MAJ
Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter.	INCA http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support	Sept 2008
Dyspnée	Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes Auvergne http://www.rrc-ra.fr/Pages/referentiels-par-type.aspx#sos	25/01/2010
Traitement par biphosphonates de l'hypercalcémie..		02/07/2009
Traitement par bisphosphonates des tumeurs solides avec métastases osseuses		02/07/2009
Prise en charge de la fièvre		02/07/2009
Abords veineux de longue durée	Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes Auvergne http://www.rrc-ra.fr/Pages/referentiels-par-type.aspx#sos Ces référentiels ont fait l'objet d'un travail interrégional avant leur validation dans le cadre des journées interrégionales de mise en commun des référentiels de soins de support au mois de décembre 2010 organisées sous l'égide de l'AFSOS et l'UNR-santé	03/12/2010
Mucites et candidoses		03/12/2010
Fatigue et cancer		03/12/2010
Cancer, vie et santé sexuelle		03/12/2010
Hypertension intracrânienne		03/12/2010
Confusion mentale en cancérologie		03/12/2010
Cancer et prise en charge sociale		03/12/2010
Chimiothérapie et soins bucco dentaires		03/12/2010
Radiothérapie et soins bucco dentaires		03/12/2010
Urgences		03/12/2010
Prise en charge de la douleur chez l'adulte		03/12/2010