

# MÉDICAMENTS CIBLANT BCR-ABL : **IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB, BOSUTINIB, PONATINIB** MÉDICAMENT CIBLANT JAK : **RUXOLITINIB**

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

RÉF. PEROSBCR, JAK15 ISBN 978-2-37219-124-1 ISBN NET 978-2-37219-125-8

Les molécules concernées par ces recommandations sont l'**imatinib**, le **dasatinib**, le **nilotinib**, le **bosutinib** et le **ponatinib** (molécules ciblant BCR-ABL) ainsi que le **ruxolitinib** (molécule ciblant JAK). Elles appartiennent toutes à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Dans ce document, le terme ITK ne fait référence qu'à ces molécules.



INFORMATIONS  
DES PATIENTS



MODALITÉS DE PRÉVENTION,  
DE SUIVI ET DE GESTION  
DES EFFETS INDÉSIRABLES



INTERACTIONS  
MÉDICAMENTEUSES



LIAISON VILLE - HÔPITAL



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET ABRÉVIATIONS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



EXPÉRIENCES  
RAPPORTÉES  
PAR LES PATIENTS



GROUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



## LIAISON VILLE – HÔPITAL

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement, le service d'hématologie référent communique au patient et à son médecin traitant les contacts à joindre (et leurs coordonnées) durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service d'hématologie référent au patient et à son médecin traitant.





## INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS



D'une manière générale, les informations à donner aux patients vis-à-vis des effets indésirables sont

d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATIONS DES PATIENTS VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE





## 1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité de leur traitement.

Afin de favoriser la compréhension et l'observance, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (cf. interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'ANSM ([ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ; rubrique « déclarer un effet indésirable »).





## 2 CE QUI PEUT GÊNER LES PATIENTS

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle des effets indésirables pouvant altérer leur qualité de vie et leur quotidien afin qu'ils puissent s'y préparer, notamment :

- Fatigue
- Éruptions cutanées
- Crampes musculaires et douleurs musculo-squelettiques
- Rétention hydrique
- Oedèmes périorbitaires et hémorragies conjonctivales (imatinib)
- Diarrhées





### 3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Les patients doivent être informés de la nécessité de suivre régulièrement leur poids pour détecter une éventuelle rétention hydrique.

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler aux professionnels de santé concernés tout traitement par ITK avant un geste invasif et de suspendre celui-ci la veille, en particulier le dasatinib (thrombopathie induite par le dasatinib).

Afin de limiter les toxicités digestives, les patients doivent être informés qu'une prise du traitement pendant le repas, quand elle est possible, permet d'atténuer les effets indésirables digestifs. Les modalités de prise des différents ITK sont rappelées dans le tableau ci-après.

Afin de limiter la toxicité cutanée des ITK, les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil (idéalement pas d'exposition au soleil entre 10 heures et 16 heures lors des périodes estivales), d'utiliser une protection solaire (idéalement protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevé à appliquer toutes les deux heures) et d'appliquer sur la peau un émollient une à deux fois par jour en cas de peau sèche.

La modification du régime alimentaire peut aussi améliorer les troubles digestifs. Si l'ITK est prescrit en une prise par jour, une prise le soir pourrait également permettre de limiter l'intensité du ressenti par le patient.

| MODALITÉS DE PRISE DES ITK PAR RAPPORT AUX REPAS |  |
|--|--|
| ITK  | Mode d'administration par rapport au repas   |
| <b>Imatinib</b>                                  | Prise possible au cours d'un repas   |
| <b>Dasatinib</b>                                 | Prise possible au cours d'un repas   |
| <b>Nilotinib</b>                                 | Obligatoirement à distance des repas (aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du nilotinib et pendant une heure au moins après celle-ci) |
| <b>Bosutinib</b>                                 | Obligatoirement au cours d'un repas  |
| <b>Ponatinib</b>                                 | Prise possible au cours d'un repas   |
| <b>Ruxolitinib</b>                               | Prise possible au cours d'un repas   |





## 4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

Les patients doivent être informés que la survenue des symptômes listés dans le tableau ci-après doit être signalée sans délai afin de permettre la réalisa-

tion d'un examen clinique et/ou d'explorations complémentaires.

| SIGNES ET SYMPTÔMES DEVANT ÊTRE SIGNALÉS SANS DÉLAI AU MOMENT DE LEUR SURVENUE PAR LES PATIENTS RECEVANT UN ITK |   |
|---|---|
| Signes et symptômes   | Examen clinique et explorations complémentaires       |
| Saignements mineurs (hématomes, épistaxis)  | Hémogramme  |
| Suspicion d'infection (fièvre)  | Hémogramme  |
| Prise de poids anormale   | Examen clinique cardio-pulmonaire                     |
| Dyspnée, toux sèche   | Examen clinique pulmonaire et radiographie pulmonaire |
| Douleurs abdominales  | Dosage du taux sérique de lipase                      |
| Myalgies  | Dosage des CPK selon l'intensité des symptômes        |

Les patients, notamment sous ruxolitinib, doivent également être informés des signes et symptômes

précoces de zona qui nécessitent, le cas échéant, la mise en route d'un traitement adapté.

## 5 INFORMATIONS DES PATIENTS VIS-À-VIS D'UN DÉsir DE GROSSESSE

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

La prise d'ITK ciblant BCR-ABL est non recommandée au moment de la grossesse. Une fenêtre thérapeu-

tique, décidée par l'hématologue, est possible lorsqu'une grossesse est souhaitée.

La prise de ruxolitinib pendant la grossesse est contre-indiquée.

Les effets des ITK sur la fertilité masculine ne sont pas connus.





## MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX ITK



Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK, ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. D'une façon générale, en cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement par ITK, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par l'hématologue dans les 24 heures. Il est souligné que l'arrêt du ruxolitinib est associé à un risque de syndrome de rebond. Ce syndrome de rebond, lorsqu'il se manifeste, apparaît dans les 72 heures. Une journée d'arrêt ne prête pas à conséquences.

| Effets indésirables   | Situations nécessitant une vigilance renforcée  | Mesures préventives   | Examens de détection précoce et fréquences de réalisation le cas échéant  | Conduite à tenir   |
|---|---|---|---|--|
| <b>Anémies</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ruxolitinib</li> <li>Début de traitement par ITK</li> </ul>  | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance régulière de l'hémogramme :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois,</li> <li>- 1 fois tous les 15 jours pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> mois,</li> <li>- 1 fois tous les 3 mois par la suite.</li> </ul> </li> </ul> | <b>CF TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE</b>                                     |
| <b>Neutropénies</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Début de traitement par ITK</li> </ul>   | -   |   |  |
| <b>Thrombopénies</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le dasatinib</li> <li>Début de traitement par ITK</li> </ul>  | -   |   |  |
| <b>Signes hémorragiques</b>                                       | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt de l'ITK la veille du jour où un geste invasif doit être réalisé (patients sous dasatinib)</li> </ul>  | -   |  |
| <b>Fièvre et infections* Zona</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ruxolitinib</li> <li>Antécédents infectieux</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie au long cours par un traitement antiviral possible (patients sous ruxolitinib)</li> </ul>  | -   | <b>CF. INFECTIONS</b>  |
| <b>Hypertension artérielle</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ponatinib</li> <li>L'ITK reçu est le nilotinib</li> </ul>  | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance de la tension artérielle à chaque consultation</li> </ul>   |  |
| <b>Allongement du QTc</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Présence de troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie)</li> <li>Prescription associée d'un médicament allongeant le QTc</li> </ul>  | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG en cas de nouvelle prescription d'un médicament susceptible d'allonger le QTc.</li> <li>Surveillance régulière de l'ionogramme sanguin. Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, diurétique hypokaliémiant...)</li> </ul>                | <b>CF. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES</b>                                 |
| <b>Thromboses artérielles aiguës</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ponatinib</li> <li>L'ITK reçu est le nilotinib</li> <li>Présence d'autres facteurs de risque des thromboses artérielles</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prise en charge active des facteurs de risque des événements thrombo-emboliques artériels (patients sous nilotinib ou ponatinib)</li> </ul>  | -   |  |
| <b>Thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ponatinib</li> <li>Présence d'autres facteurs de risque des thromboses veineuses</li> </ul>  | -   | -   |  |
| <b>Dyspnée, toux sèche, douleurs thoraciques</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le dasatinib</li> </ul>   | -   | -   |  |
| <b>Dyspnée d'apparition rapide non expliquée (suspicion HTAP)</b> | -   | -   | -   |  |
| <b>Aggravation d'une insuffisance cardiaque</b>                   | -   | -   | -   |  |
| <b>Rétention hydrique</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Âge supérieur à 65 ans</li> </ul>  | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance du poids à chaque consultation</li> </ul>   | <b>CF. RÉTENTION HYDRIQUE</b>  |
| <b>Hyperglycémie</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ponatinib</li> <li>L'ITK reçu est le nilotinib</li> <li>Diabète</li> </ul>   | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Glycémie à jeun et bilan lipidique chez tous les patients (y compris chez le patient non diabétique).</li> <li>Chez le patient non diabétique : contrôle de la glycémie et bilan lipidique tous les 6 mois à un an.</li> </ul>   | <b>CF. EFFETS MÉTABOLIQUES</b>                                       |
| <b>Hypoglycémie chez le sujet traité pour un diabète</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est l'imatinib</li> </ul>   | -   |   |  |
| <b>Hypertriglycéridémie</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le ponatinib</li> <li>L'ITK reçu est le nilotinib</li> </ul>  | -   |   |  |
| <b>Hypercholestérolémie</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le nilotinib</li> <li>L'ITK reçu est le ruxolitinib</li> </ul>  | -   |   |  |
| <b>Éruptions cutanées</b>   | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Exposition limitée au soleil</li> <li>Utilisation d'une protection solaire</li> <li>Application une à deux fois par jour d'un émoullissant</li> </ul>  | -   | <b>CF. EFFETS CUTANÉS</b>  |
| <b>Diarrhées</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le bosutinib</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescription d'antidiarrhéique « si besoin » à remettre au patient (patients sous bosutinib)</li> <li>Prise de l'ITK pendant le repas, lorsqu'elle est possible</li> <li>Prise de l'ITK le soir, si pris en une fois par jour</li> <li>Modification du régime</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée à envisager</li> <li>Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée à envisager</li> </ul>  | <b>CF. EFFETS DIGESTIFS</b>  |
| <b>Nausées et vomissements</b>                                    | -   | -   | -   |  |
| <b>Épigastralgies</b>   | -   | -   | -   |  |
| <b>Douleurs abdominales (Pancréatite)</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le nilotinib,</li> <li>L'ITK reçu est le bosutinib</li> <li>L'ITK reçu est le ponatinib</li> </ul>                                    | -   | -   |  |
| <b>Élévation des transaminases</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Début de traitement par ITK</li> </ul>   | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance régulière des ASAT, ALAT :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 fois par mois en début de traitement</li> <li>- 1 fois tous les 3 mois par la suite</li> </ul> </li> </ul>  | <b>CF. ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE</b> |
| <b>Altération de la fonction rénale</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est le bosutinib</li> <li>Début de traitement par ITK</li> </ul>  | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance régulière de la créatininémie :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 fois par mois en début de traitement</li> <li>- 1 fois tous les 3 mois par la suite</li> </ul> </li> </ul>   |  |
| <b>Crampes musculaires, douleurs musculotendineuses</b>           | -   | -   | -   | <b>CF. EFFETS MUSCULAIRES</b>  |
| <b>Fatigue</b>  | -   | -   | -   |  |
| <b>Céphalées</b>  | -   | -   | -   |  |
| <b>Hypophosphatémies</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ITK reçu est l'imatinib</li> <li>L'ITK reçu est le nilotinib</li> </ul>  | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance régulière de l'ionogramme</li> </ul>  | <b>CF. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES</b>                                |

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent une prise en charge spécifique ou en raison de leur gravité potentielle. En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des effets indésirables est précisée par l'hématologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus, dans le cadre du suivi partagé des patients.

\* Il n'y a pas de contre-indication vaccinale avec les ITK. L'immunodépression doit être prise en compte pour l'utilisation des vaccins vivants. Il est rappelé que chez les patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, le HCSP recommande le vaccin inactivé de la grippe saisonnière et le vaccin anti-pneumocoque, en plus des vaccins recommandés en population générale.

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L.5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend<sup>1</sup>.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'ITK face à la survenue d'un événement indésirable (par exemple en cas d'éruptions cutanées ou d'anomalies du bilan biologique).

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraphe\\_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraphe_2037)





# 1

## TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

Tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL ou JAK peuvent entraîner des cytopénies ou les majorer. La sévérité et la fréquence attendues des effets indésirables hématologiques varient en fonction des molécules. Cependant, en début de traitement, il est recommandé d'être particulièrement attentif au taux des plaquettes sous dasatinib (risque de thrombopénie) et au taux d'hémoglobine sous ruxolitinib (risque d'anémie).

En raison du risque de thrombopathie sous dasatinib, celui-ci doit être arrêté la veille du jour où un geste invasif doit être réalisé. Il est recommandé que les patients soient informés par leur hématologue, puis par les professionnels de santé qui les suivent de la nécessité de signaler tout traitement par ITK avant un geste invasif et, le cas échéant, de suspendre ce traitement la veille.

Des hémogrammes sont à réaliser régulièrement. L'hématologue précise la fréquence de réalisation adaptée au patient et à la situation.

Les résultats des hémogrammes réalisés doivent également être transmis au médecin traitant. En l'absence d'hémogramme disponible (notamment en cas de mauvaise observance par le patient de son suivi biologique), il est préconisé que le médecin traitant prescrive la réalisation d'un hémogramme.

D'une façon générale, il est proposé à titre indicatif la fréquence suivante pour la réalisation de ces hémogrammes :

- 1 fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois,
- 1 fois tous les 15 jours pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> mois,
- 1 fois tous les 3 mois par la suite.

>>> En cas de **cytopénie (anémie, neutropénie, thrombopénie)** constatée chez un patient recevant un ITK ciblant BCR-ABL, il est recommandé de prendre l'avis de l'hématologue référent et de suspendre sans délai le traitement par ITK, lorsque les résultats de l'hémogramme sont en deçà des seuils suivants :

- PNN  $\leq$  1,0 Giga/L (1 000 par mm<sup>3</sup>)
- Plaquettes  $\leq$  50 Giga/L (50 000 par mm<sup>3</sup>)
- Hémoglobine  $\leq$  8 g/dL

Chez les patients recevant le ruxolitinib, si un arrêt de traitement est envisagé, celui-ci ne doit pas se faire sans avis préalable de l'hématologue du fait du risque d'un syndrome de rebond. Ce syndrome de rebond lorsqu'il existe apparaît dans les 72 heures. Une journée d'arrêt ne prête pas à conséquences.

En cas de récurrence des cytopénies ou de persistance d'une anémie pour les ITK ciblant BCR-ABL, les formulations thérapeutiques de G-CSF et ASE (Agents Stimulant l'Érythropoïèse) peuvent parfois être utilisées de sorte à ne pas compromettre la réponse au traitement.

>>> En cas de **signes hémorragiques même mineurs** ou en cas de **fièvre ou de signe clinique d'infection** chez un patient recevant un ITK (ciblant BCR-ABL ou ciblant JAK), il est recommandé de contrôler l'hémogramme en urgence.



Des infections peuvent survenir chez tous les patients recevant des ITK qui sont des sujets à risque infectieux plus élevé que la population générale (terrain immunodéprimé).

Le risque de survenue d'une infection est variable selon les molécules. Il est souligné que le ruxolitinib expose à un risque de tuberculose et à un risque de zona. Des cas de réactivation de VHB ont été notifiés sous ITK ciblant BCR-ABL sans qu'un lien de causalité n'ait été établi à ce jour.

À l'instauration du traitement par ITK, notamment par ruxolitinib, les antécédents infectieux du patient (notamment zona, herpès, tuberculose et autres antécédents infectieux marquants) doivent être recherchés.

Il n'y a pas de contre-indication vaccinale avec les ITK. L'immunodépression doit être prise en compte pour l'utilisation des vaccins vivants. Il est rappelé que chez les patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande le vaccin inactivé de la grippe saisonnière et le vaccin anti-pneumocoque, en plus des vaccins recommandés en population générale.

## INFECTIONS

- >>> En cas d'**infection sans signes de gravité**, il est recommandé la mise en route d'un traitement adapté par le médecin traitant, sans interrompre l'ITK, en tenant compte des interactions médicamenteuses. Un hémogramme est recommandé en urgence à la recherche d'une éventuelle neutropénie.
- >>> En cas d'**infection pulmonaire** survenant chez un patient sous ruxolitinib, il est recommandé de rechercher la présence d'une tuberculose active.

## ZONA ET HERPES

Une prophylaxie au long cours, chez les patients recevant le ruxolitinib, par un traitement antiviral administré par voie orale et ayant une activité sur les virus HSV et VZV peut être proposée par l'hématologue référent en cas d'infections herpétiques récurrentes (AMM de l'aciclovir, famciclovir et valaciclovir) ou en cas d'antécédent de zona (hors AMM).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes précoces de zona et qu'un traitement doit être envisagé dès que possible.

- >>> En cas de **zona**, il est recommandé que soient prescrits un traitement symptomatique et un traitement antiviral en tenant compte des interactions médicamenteuses ; l'hématologue référent doit être informé.





### 3

## EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES

- Hypertension artérielle
- Événements thromboemboliques
- Troubles de la conduction

Les ITK ciblant BCR-ABL peuvent entraîner des événements indésirables cardiovasculaires. Ces molécules peuvent induire l'apparition de facteurs de risque cardiovasculaire et/ou elles peuvent aggraver des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. La fréquence et le type d'événements indésirables cardiovasculaires pouvant survenir chez un patient varient en fonction de l'ITK reçu et sont présentés dans le tableau ci-après intitulé « Synthèse des événements indésirables ». Il faut noter qu'aucun effet cardiovasculaire n'a été identifié à ce jour avec le ruxolitinib.

- Épanchements pleuraux et hypertension artérielle pulmonaire
- Insuffisance cardiaque
- Synthèse des événements indésirables

La conduite à tenir devant l'apparition de tout signe fonctionnel pouvant être d'origine cardiovasculaire s'évalue en tenant compte des facteurs de risque cardiovasculaire du patient d'une part et de l'imputabilité de la molécule d'autre part. Ces signes cardiovasculaires sont notamment : une dyspnée, une douleur thoracique, des palpitations, un malaise, une prise de poids ou des signes évocateurs de thrombose veineuse ou artérielle. En cas d'apparition d'une toxicité cardiovasculaire, la prise en charge sera individuelle et adaptée en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la molécule utilisée.





## HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle peut être un effet du traitement par ITK. Elle est aussi un facteur de risque majorant la toxicité cardiovasculaire des ITK.

La pression artérielle doit être contrôlée à l'instauration d'un traitement par ITK, et mesurée ensuite à chaque consultation.

>>> En cas d'**élévation de la tension artérielle** significative, celle-ci doit être prise en charge. Chez un patient traité par ponatinib (molécule ayant également un effet anti-angiogénique) et par analogie avec le traitement d'une hypertension artérielle induite par un traitement anti-angiogénique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) peut être proposé en 1<sup>re</sup> intention dans cette situation. Un avis de l'hématologue est nécessaire pour discuter une interruption du ponatinib si l'hypertension n'est pas contrôlée malgré une adaptation posologique de celui-ci.





## ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES

Les ITK sont associés à un risque thromboembolique artériel et/ou veineux, mais celui-ci varie en fonction de la molécule prescrite. Le risque de thrombose veineuse est notamment augmenté chez les patients traités par le ponatinib. Le risque de thrombose artérielle est notamment augmenté chez les patients traités par le nilotinib ou le ponatinib.

Les facteurs de risque accessibles à une prise en charge spécifique des événements thromboemboliques artériels doivent être surveillés et activement traités chez les patients recevant le nilotinib ou le ponatinib. Il est souligné que les ITK ont des effets métaboliques, notamment : le nilotinib et le ponatinib peuvent entraîner une hypertriglycéridémie ainsi qu'une hyperglycémie ; le nilotinib peut entraîner une hypercholestérolémie (cf. effets métaboliques). Le ponatinib peut être à l'origine d'une hypertension artérielle (cf. hypertension artérielle).

En raison du caractère dose-dépendant du risque thrombogène du ponatinib, une réduction de dose est envisageable par le médecin hématologue référent en tenant compte du bénéfice (réponse hématologique) et du risque (survenue d'événements thrombotiques) de cette adaptation.

- >>> En cas de **complication artérielle aiguë**, le traitement par ITK est suspendu et l'hématologue doit être prévenu. Les patients sont hospitalisés en urgence.
- >>> En cas de **thrombose veineuse profonde** ou d'**embolie pulmonaire**, la prise en charge de la MTEV doit être démarrée en urgence. Un avis de l'hématologue est nécessaire pour établir l'imputabilité de l'ITK.





## TROUBLES DE LA CONDUCTION

Les ITK peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association des facteurs de risque : notamment survenue de troubles ioniques (pouvant apparaître en cas de vomissements ou de diarrhées, diurétiques...) et/ou prescription concomitante de médicaments allongeant le QT (cf. interactions médicamenteuses).

Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée à la recherche d'une interaction susceptible de majorer cet effet indésirable au moment de la première prescription de l'ITK puis en cas de nouvelles coprescriptions<sup>1,2</sup>.

Il est préconisé de faire un contrôle de l'équilibre hydroélectrolytique par un ionogramme sanguin (notamment dosage de la kaliémie et de la calcémie corrigée, éventuellement de la magnésémie) ainsi qu'un ECG de référence à l'instauration du traitement. Le suivi des patients nécessite ensuite :

- de surveiller l'intervalle QTc en cas de prescription concomitante d'un autre traitement susceptible d'allonger le QTc (à éviter si possible);
  - de surveiller périodiquement la kaliémie au cours du traitement, et de façon plus rapprochée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, prescription concomitante d'un diurétique hypokaliémiant) ainsi que la calcémie corrigée.
- >>> En cas d'**allongement du QTc** (QTc > 500 ms ou allongement du QTc supérieur à 60 ms par rapport à la valeur de référence), un avis cardiologique sera requis selon l'appréciation de l'hématologue. L'arrêt du traitement pourra être envisagé, au cas par cas.

1. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail ad hoc et regroupées dans un Thesaurus. Ce Thesaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots-clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription. Il est disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)
2. La liste des médicaments susceptibles d'allonger le QT, classés selon le niveau de risque qu'ils ont d'entraîner une torsade de pointe (connu, possible ou sous certaines conditions) est disponible sur le site de CredibleMeds : <https://www.crediblemeds.org/>





## ÉPANCHEMENTS PLEURAUX ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Les ITK peuvent entraîner des épanchements pleuraux, notamment le dasatinib. Les épanchements pleuraux surviennent le plus souvent en début de traitement mais peuvent également survenir de façon retardée. Le dasatinib peut également entraîner une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

>>> En cas de **dyspnée**, de **toux sèche**, ou de **douleur thoracique**, chez un patient prenant un ITK notamment le dasatinib, le patient doit bénéficier d'un examen clinique pulmonaire et une radiographie du thorax doit être rapidement réalisée à la recherche d'un **épanchement pleural**. Il est nécessaire d'éliminer une origine cardiaque à l'épanchement pleural par une échographie cardiaque (cf. insuffisance cardiaque). Un avis pneumologique sera requis selon l'appréciation de l'hématologue. La nécessité de réaliser un scanner (TDM) du parenchyme pulmonaire se discute pour rechercher des signes pouvant faire évoquer une pneumopathie interstitielle au dasatinib. Il faut noter que les épanchements pleuraux du

dasatinib peuvent être associés à des épanchements péricardiques dont la prise en charge rejoint celle des épanchements pleuraux.

- >>> En cas d'**épanchement pleural non lié à une pneumopathie interstitielle ou à une insuffisance cardiaque**, le dasatinib doit être interrompu et l'hématologue doit être informé pour instaurer un traitement adapté. Un épanchement pleural ne contre-indique pas la reprise du traitement ultérieurement au palier inférieur de dose.
- >>> Le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire ne s'envisage qu'en cas de **dyspnée d'apparition rapide** non expliquée. Une échographie cardiaque doit alors être réalisée en urgence à titre d'examen de détection précoce. Le dasatinib doit être interrompu et l'hématologue doit être informé. La confirmation diagnostique d'HTAP repose ensuite sur le cathétérisme cardiaque droit en milieu spécialisé.





## INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'état des patients ayant une insuffisance cardiaque peut s'aggraver sous ITK du fait de leurs effets hydro-sodiques et métaboliques et la surveillance cardiologique doit être renforcée chez ces patients.





## SYNTHÈSE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

| ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES DES ITK CIBLANT BCR-ABL (SOURCES : RCP DES MOLÉCULES) |   |   |                   |  |   |   |
|---|---|---|-------------------|--|---|---|
| ITK   | MTEV  | Occlusions artérielles, événements ischémiques  | HTA               | HTAP, oedème pulmonaire, épanchements pleuraux   | Troubles du rythme et de la conduction  | IC, myo-péricardites et épanchements péri-cardiques   |
| <b>Imatinib</b>   | -   | IDM [RARE], angine de poitrine [RARE]   | Hypertension [PF] | Oedème pulm [PF], épanchement pleural [PF], hypertension pulm [RARE]                                   | Tachycardie [PF], palpitations [PF], arythmie [RARE], FA [RARE], arrêt cardiaque [RARE]   | IC congestive [PF], épanchement péricardique [RARE]   |
| <b>Dasatinib</b>  | Thrombophlébite [PF], TVP [RARE], embolie [RARE], EP [RARE]                               | IDM [PF], angine de poitrine [PF], augmentation de la troponine [PF], SCA [RARE], coronaropathie [RARE]   | Hypertension [F]  | Épanchement pleural [TF], oedème pulm [F], hypertension pulm [F], HTAP [PF], pleuro-péricardite [RARE] | Arythmie [F], palpitations [F], arythmie ventriculaire [PF], allongement QT à l'ECG [PF], onde T anormale à l'ECG [PF], arrêt cardiaque [RARE], allongement de PR à l'ECG [RARE], FA/flutter atrial [F] | IC congestive / dysfonctionnement cardiaque [F], péricardite [PF], cardiomégalie [PF], coeur pulm [RARE], myocardite [RARE] |
| <b>Nilotinib</b>  | -   | Angine de poitrine [F], IDM [F], claudication intermittente [PF], AOP [PF], artériosclérose [PF]  | Hypertension [F]  | Épanchement pleural [PF], pleurésie [F]  | Arythmie [F], allongement de QT à l'ECG [F], palpitations [F], bloc de branche gauche [F]   | IC [PF], diminution de la FE [F], péricardite [F], trouble diastolique [F], épanchement péricardique [F]                    |
| <b>Bosutinib</b>  | -   | -   | -                 | Épanchement pleural [PF], oedème pulm aigu [PF], hypertension pulm [PF]                                | Allongement QT à l'ECG [F]  | Péricardite [PF], épanchement péricardique [F]  |
| <b>Ponatinib</b>  | TVP (fréquent), EP [F], altération de la circulation périphérique [PF], EV [PF], TV [PF], | IDM [F], coronaropathie [F], angor [F], AOP [F], isch. périphérique [F], claudication intermittente [F], isch. myocardique [PF], SCA [PF], cardiomyopathie isch. [PF], angor de Prinzmetal [PF], sténose des artères périphériques [PF] | Hypertension [TF] | Épanchement pleural [F]  | FA [F], flutter auriculaire [PF]  | IC [F], IC congestive [F], FE diminuée [F], épanchement péricardique [F], dysfonctionnement du VG [PF]                      |

**Abréviations** [PF] : peu fréquent ; [F] : fréquent ; [TF] : très fréquent ; [FI] : fréquence indéterminée. AOP : artériopathie oblitérante périphérique ; EP : embolie pulmonaire ; EV : embolie veineuse ; FA : Fibrillation auriculaire ; FE : fraction d'éjection ; HTA : hypertension artérielle ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; isch. : ischémie/ischémique ; pulm : pulmonaire ; SCA : Syndrome coronarien aigu ; TV : thrombose veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; VG : ventricule gauche.





## 4 RÉTENTION HYDRIQUE

Une rétention hydrique et des oedèmes peuvent survenir chez les patients recevant un ITK. Cet effet indésirable est plus fréquent chez les sujets de plus de 65 ans.

Le risque de rétention hydrique sous traitement par ITK doit être surveillé et les patients doivent être informés de ce risque et de la nécessité de suivre régulièrement leur poids.

>>> En cas de **prise de poids associée à une rétention hydrique**, le patient doit consulter son médecin traitant pour la réalisation d'un examen clinique cardiopulmonaire et si besoin, pour l'instauration d'un traitement par diurétique.



### MODIFICATIONS DE LA GLYCÉMIE

Les ITK peuvent induire des variations de la glycémie en particulier chez les patients diabétiques. Notamment, le nilotinib et le ponatinib peuvent entraîner une augmentation de la glycémie. Chez les patients diabétiques, l'imatinib est, quant à lui, susceptible de diminuer les besoins en traitement hypoglycémiant, avec un risque d'hypoglycémie.

Une surveillance de la glycémie doit être réalisée à l'instauration de l'ITK. Une glycémie à jeun ainsi qu'un bilan lipidique chez tous les patients (diabétiques et non diabétiques) sont préconisés tous les 6 mois à un an.

- >>> En cas de variations de la glycémie observées (**hyper- ou hypoglycémies**) chez un patient **diabétique** et recevant un traitement antidiabétique, celui-ci doit être adapté comme nécessaire.
- >>> En cas d'**hyperglycémie chez un patient non diabétique**, la prise en charge est individuelle et rejoint la prise en charge habituelle des patients ne recevant pas un ITK.

### DYSLIPIDÉMIE

Les ITK peuvent entraîner des anomalies du bilan lipidique. Le nilotinib et le ponatinib peuvent notamment entraîner une hypertriglycéridémie. Le nilotinib et le ruxolitinib peuvent notamment entraîner une hypercholestérolémie.

Un bilan lipidique de référence est recommandé chez les patients avant l'instauration de tout ITK, puis la réalisation d'une surveillance adaptée en fonction de l'ITK et du risque cardiovasculaire.

- >>> En cas de **dyslipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie)**, la prise en charge est individuelle et rejoint celle des patients ne recevant pas un ITK. Le choix du traitement instauré pour les dyslipidémies doit tenir compte des interactions médicamenteuses possibles avec l'ITK.





6

## EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

Les ITK peuvent être associés à l'apparition d'éruptions cutanées (éruption maculo-papuleuse et/ou xérose cutanée et rougeur). Des éruptions acnéiformes peuvent survenir sous ITK.

Il est préconisé de limiter l'exposition au soleil qui peut exacerber la toxicité cutanée des ITK (pas d'exposition au soleil entre 10 heures et 16 heures lors des périodes estivales) et d'utiliser une protection solaire (protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevé à appliquer toutes les deux heures) ainsi qu'un émollient à appliquer une à deux fois par jour.

>>> Face à une éruption cutanée, l'imputabilité des autres traitements doit être considérée (allopurinol, pénicilline, triméthoprime/sulfaméthoxazole...).

>>> En cas de toxicités cutanées de grade 2 (**éruption couvrant 10 à 30% de la surface corporelle**), un avis de l'hématologue référent pour envisager une adaptation de dose du traitement est nécessaire.

>>> En cas de toxicité cutanée grave (**syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ou en cas d'éruption touchant plus de 90% de la surface corporelle, s'accompagnant de signes généraux tels qu'une fièvre et une déshydratation ainsi que d'une desquamation**) ou en cas d'impotence pour le patient : un arrêt immédiat du traitement est obligatoire. Une hospitalisation en urgence est recommandée. Une consultation spécialisée en dermatologie est nécessaire.



Les ITK peuvent être de façon variable associés à une constipation, à des diarrhées ou à des nausées-vomissements. La fréquence et la sévérité de ces effets indésirables varient selon les molécules et la dose administrée.

Une prise du traitement pendant le repas, quand elle est possible, permet d'atténuer les effets indésirables digestifs. La modification du régime alimentaire peut aussi améliorer les troubles digestifs. Si l'ITK est prescrit en une prise par jour, une prise le soir pourrait également permettre de limiter l'intensité ressentie par le patient.

Les patients recevant le bosutinib doivent être informés de la survenue de diarrhées de façon quasi constante à l'instauration du traitement mais qui sont généralement transitoires (entre 1 et 3 mois maximum). Il est préconisé de remettre systématiquement au patient une prescription d'antidiarrhéique « si besoin », à débiter en fonction des symptômes.

>>> En cas de **diarrhées**, l'arrêt du traitement par ITK n'est pas à envisager en première intention dans la mesure où il s'agit d'un effet survenant le plus souvent à l'instauration du traitement et de façon transitoire. Un traitement antidiarrhéique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, peut être prescrit. D'autres causes qu'un effet iatrogène sont à rechercher, notamment en cas d'effet persistant sous traitement symptomatique. Le risque d'hypokaliémie est à prendre en compte.

Une adaptation de posologie, notamment du bosutinib, par l'hématologue, décidée en fonction des données de réponse au traitement, améliore souvent la symptomatologie.

>>> En cas de **nausées et vomissements** sous ITK, un traitement antiémétique en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, peut être prescrit. Les sétrons et la dompéridone ne sont pas recommandés. Le risque d'hypokaliémie est à prendre en compte.

>>> En cas d'**épigastralgies**, un traitement antiacide à action rapide à distance de la prise de l'ITK est à privilégier, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles. Il est souligné qu'il existe une mise en garde sur l'utilisation concomitante des ITK avec les IPP et les anti-H2 (disponibles en automédication), l'absorption des ITK pouvant être influencée par le pH gastrique (cf. interactions médicamenteuses).

>>> Les **douleurs abdominales** peuvent être le signe d'une pancréatite (cf. anomalies des fonctions hépatique, pancréatique et rénale).





### ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE

Les ITK sont principalement éliminés par métabolisme hépatique. Les interactions médicamenteuses avec les autres médicaments métabolisés par voie hépatique sont à prendre en compte (CYP3A4 notamment ; cf. interactions médicamenteuses). Une vigilance vis-à-vis de la dose prescrite est parfois nécessaire en cas d'insuffisance hépatique, en particulier pour le ruxolitinib.

Des élévations des taux de transaminases (ALAT et ASAT) peuvent survenir sous ITK. Des insuffisances hépatiques, associées à une baisse du taux de prothrombine, ont été décrites sous imatinib.

En règle générale, le bilan hépatique est surveillé de façon rapprochée (au moins une fois par mois) en début de traitement. Un rythme trimestriel est ensuite préconisé.

- >>> En cas d'anomalies du bilan hépatique et en fonction du niveau d'**élévation des transaminases** (exprimée par rapport aux Limites supérieures des normales), les attitudes suivantes sont proposées :
- en cas d'élévation des ASAT et/ou ALAT inférieure à 5 fois les LSN : il est préconisé de réaliser une surveillance plus rapprochée ;
  - en cas d'élévation ASAT et/ou ALAT supérieure ou égale à 5 fois les LSN : il est recommandé d'interrompre sans délai le traitement par ITK, de façon transitoire, et de prendre l'avis de l'hématologue référent.

### ANOMALIES DE LA FONCTION PANCRÉATIQUE

Des élévations des taux sériques de la lipase pancréatique peuvent également être observées avec les ITK, notamment sous nilotinib, bosutinib ou ponatinib.

- >>> En cas de **douleurs abdominales** (notamment sous nilotinib, bosutinib, ponatinib), il est recommandé de contrôler les taux sériques de lipase. En cas d'élévation, l'hématologue référent est informé et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

### ANOMALIES DE LA FONCTION RÉNALE

Les ITK, notamment le bosutinib, peuvent être associés à une atteinte de la fonction rénale.

En règle générale, la créatininémie est surveillée de façon rapprochée (au moins une fois par mois) en début de traitement. Un rythme trimestriel est ensuite préconisé.

- >>> Face à une **augmentation de la créatininémie**, l'imputabilité des co-médications est aussi à considérer (AINS, diurétiques).
- >>> En cas d'**altération de la fonction rénale**, sous bosutinib, il est nécessaire de corriger la part fonctionnelle de celle-ci quand elle est associée à la survenue de diarrhées (réhydratation du patient).



## EFFETS INDÉSIRABLES MUSCULAIRES

Des crampes musculaires et des douleurs musculotendineuses peuvent survenir avec les ITK. Selon l'intensité des symptômes, un dosage des créatines phosphokinases (CPK) est préconisé à la recherche d'une rhabdomyolyse.

>>> En cas de **crampes**, il est préconisé de s'assurer que celles-ci ne sont pas liées à un déficit en électrolytes (potassium, magnésium). Un déficit en oligoéléments est également à explorer : une supplémentation test en oligoéléments peut être proposée dans cet objectif.



## 10 AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

### FATIGUE

Une **fatigue** est souvent décrite chez les patients recevant un traitement par ITK. La fatigue peut être liée au traitement par ITK ou à la maladie. La fatigue est le premier effet indésirable rapporté par les patients recevant un ITK ciblant BCR-ABL<sup>1</sup>. Dans tous les cas, il est recommandé de poursuivre le traitement par ITK à la même dose.

- >>> Mis à part la prise en charge d'une anémie ou d'une hypothyroïdie responsables de la fatigue, une activité physique adaptée (APA) peut être préconisée.

### TOXICITÉ OCULAIRE

La survenue d'**oedèmes périorbitaires** est habituelle avec l'imatinib et aucun traitement médicamenteux spécifique (y compris corticoïdes topiques) n'est recommandé en l'absence de rétention hydrosodée. L'imatinib peut également entraîner des **hémorragies conjonctivales**.

### CÉPHALÉES

Des **céphalées** peuvent être associées à la prise d'ITK. Un traitement symptomatique tenant compte des interactions médicamenteuses tout en poursuivant l'ITK à la même dose est préconisé (cf. interactions médicamenteuses).

- >>> En cas de céphalées invalidantes et fréquentes (en dehors de migraines connues), un avis du médecin hématologue référent en lien avec le médecin traitant est nécessaire pour discuter une diminution de dose. L'adaptation de posologie si elle est possible est souvent suffisante.

### HYPOPHOSPHATÉMIE

Des **hypophosphatémies** peuvent survenir sous ITK, notamment sous imatinib et nilotinib.

- >>> Il est recommandé de surveiller cet effet indésirable et de compléter en vitamine D en cas d'hypophosphatémie.

1. Selon une enquête réalisée par l'INCa, en lien avec les associations France LMC et Vivre avec la LMC, auprès de 214 patients atteints d'une LMC.





## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES ITK CIBLANT BCR-ABL OU CIBLANT JAK



Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'ITK puis en cas de nouvelles coprescriptions. Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement. Un thésaurus des interactions médicamenteuses est mis à la disposition des professionnels <sup>1</sup>.

L'ensemble des interactions médicamenteuses n'a pas pu être envisagé dans le cadre de ce travail. Une information plus exhaustive est disponible dans le résumé des caractéristiques produit (RCP <sup>2</sup>) des molécules (ITK et traitements coprescrits).

- 1 INTERACTIONS LIÉES À L'ISOENZYME CYP3A4 DU CYTOCHROME P450**
- 2 INTERACTIONS AVEC LE PARACÉTAMOL**
- 3 INTERACTIONS AVEC LES TRAITEMENTS ANTIACIDES**
- 4 ALLONGEMENT DU QTc ET RISQUE DE TORSADES DE POINTES**

1. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de travail ad hoc et regroupées dans un Thésaurus. Ce Thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots-clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription. Il est disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)0#med)

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



# 1 INTERACTIONS LIÉES À L'ISOENZYME CYP3A4 DU CYTOCHROME P450

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des substrats des isoenzymes CYP3A4 du cytochrome P450. En cas de co-prescription d'un inhibiteur du CYP3A4 ou d'un inducteur du CYP3A4, la concentration plasmatique de l'ITK reçu par le patient est susceptible de respectivement augmenter ou diminuer.

Les ITK peuvent également être responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques des autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

| PRINCIPES ACTIFS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE ET MÉTABOLISÉS PAR L'ISOENZYME CYP3A4 (SUBSTRATS), INHIBITEURS ET INDUCTEURS ; LISTE NON EXHAUSTIVE (D'APRÈS L'ANSM)   |   |   |
|---|---|---|
| SUBSTRATS   | INHIBITEURS   | INDUCTEURS  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ergotamine</li> <li>■ Dihydroergotamine</li> <li>■ Amiodarone, disopyramide</li> <li>■ Midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>■ Cisapride</li> <li>■ Ifosfamide</li> <li>■ Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li> <li>■ Alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>■ Pimozide</li> <li>■ Sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>■ Simvastatine, atorvastatine</li> <li>■ Alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Jus de pamplemousse</li> <li>■ Amiodarone</li> <li>■ Diltiazem, vérapamil</li> <li>■ Kétoconazole, itraconazole</li> <li>■ Voriconazole, posaconazole</li> <li>■ Fluconazole, miconazole</li> <li>■ Ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li> <li>■ Érythromycine, clarithromycine, josamycine</li> <li>■ Telithromycine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alcool (en prise chronique)</li> <li>■ Tabac</li> <li>■ Millepertuis</li> <li>■ Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</li> <li>■ Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine</li> </ul> |





## 2 INTERACTIONS AVEC LE PARACÉTAMOL

L'imatinib pourrait diminuer le métabolisme hépatique du paracétamol (O-glucuronidation) ; il est donc recommandé d'être prudent en cas d'utilisation

concomitante de fortes doses de l'imatinib et de paracétamol.

## 3 INTERACTIONS AVEC LES TRAITEMENTS ANTIACIDES

Il existe une mise en garde sur l'utilisation concomitante de certains ITK ciblant BCR-ABL avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les anti-H2, l'absorption de ceux-ci pouvant être influencée par le pH gastrique.

Le retentissement clinique de ces interactions validées au plan pharmacocinétique n'est pas documenté.

| UTILISATION CONCOMITANTE DES ITK CIBLANT BCR-ABL AVEC LES IPP, LES ANTI-H2 ET LES ANTIACIDES À ACTION RAPIDE |  |  |   |
|--|--|--|---|
| ITK  | Inhibiteurs de la pompe à protons  | Anti-H2  | Produits à base d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium  |
| <b>Imatinib</b>  | ■ Utilisation possible (absorption de l'imatinib non influencée par le pH <sup>1,2</sup> ) |  |   |
| <b>Dasatinib</b>   | ■ Utilisation non recommandée (diminution de l'absorption du dasatinib)                    |  | ■ Utilisation possible si antiacide administré au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib  |
| <b>Nilotinib</b>   | ■ Utilisation possible (absorption du nilotinib non influencée par le pH)                  | ■ Utilisation possible si anti-H2 administré 10 heures avant ou 2 heures après la prise de nilotinib | ■ Utilisation possible si antiacide administré 2 heures avant ou 2 heures après la prise de nilotinib   |
| <b>Bosutinib</b>   | ■ Utilisation non recommandée (diminution de l'absorption du bosutinib)                    | -  | ■ Utilisation possible si les heures d'administration de bosutinib et des antiacides sont différentes (par exemple prise du bosutinib le matin et prise des antiacides le soir) |
| <b>Ponatinib</b>   | ■ Utilisation possible (absorption du ponatinib non influencée par le pH)                  |  |   |

1. Tawbi H, Christner SM, Lin Y, Johnson M, Mowrey ET, Cherrin C, Chu E, Lee JJ, Puhalla S, Stoller R, Appleman LR, Miller BM, Beumer JH. Calcium carbonate does not affect imatinib pharmacokinetics in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Jan;73(1):207-11.
2. Egorin MJ, Shah DD, Christner SM, Yerk MA, Komazec KA, Appleman LR, Redner RL, Miller BM, Beumer JH. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Sep;68(3):370-4.





## 4 ALLONGEMENT DU QTc ET RISQUE DE TORSADES DE POINTES

Les ITK peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association de facteurs de risque dont certaines interactions médicamenteuses,

notamment lorsque l'ITK est utilisé de façon concomitante :

- à un médicament torsadogène ou susceptible d'allonger le QTc;
- à un médicament bradycardisant;
- à un médicament hypokaliémiant.

### MOLÉCULES TORSADOGÈNES OU SUSCEPTIBLES D'ALLONGER L'INTERVALLE QTc (D'APRÈS L'ANSM <sup>1</sup> ET LE SITE CREDIBLEMEDS <sup>2</sup> ; IL CONVIENT DE SE RÉFÉRER À CES SITES POUR OBTENIR UNE INFORMATION EXHAUSTIVE ET ACTUALISÉE)

| Classe   | Liste des molécules  |
|--|--|
| <b>Molécules « torsadogènes »</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Amiodarone, amisulpride, arsenieux, artémimol, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levofloxacin, levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, methadone, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquline, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol</li> </ul>  |
| <b>Autres molécules susceptibles d'allonger le QTc</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alfuzosine, anagrelide, apomorphine, aripiprazole, astemizole, atazanavir, azithromycine, bedaquiline, bepridil, bortezomib, bosutinib, ciprofloxacine, cisapride, clarithromycine, clozapine, cocaïne, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, dexmedetomidine, dihydroartémisinine+pipéraquline, eribuline, famotidine, felbamate, fingolimod, flecainide, fluconazole, foscarnet, gatifloxacine, gemifloxacine, granisetron, grepafloxacine, iloperidone, isradipine, lapatinib, levométhadyl, lithium, mesoridazine, mifepristone, mirabegron, mirtazapine, moexipril/hctz, nifédipine, nilotinib, norfloxacine, ofloxacine, olanzapine, ondansétron, oxytocine, paliperidone, pasireotide, pazopanib, perflutren lipid microspheres, probucol, procainamide, prométhazine, propofol, quetiapine, ranolazine, rilpivirine, risperidone, roxithromycine, saquinavir, sertindole, sevoflurane, sorafénib, sparfloxacine, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, telavancine, telithromycine, terfenadine, tetrabénazine, thioridazine, tizanidine, tolterodine, vardenafil, vemurafénib, venlafaxine, vorinostat, ziprasidone</li> </ul> |

1. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail ad hoc et regroupées dans un Thésaurus. Ce Thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots-clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription. Il est disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

2. La liste des médicaments susceptibles d'allonger le QT, classés selon le niveau de risque qu'ils ont d'entraîner une torsade de pointe (connu, possible ou sous certaines conditions) est disponible sur le site de CredibleMeds : <https://www.crediblemeds.org/>





## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

### DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit GLIVEC®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit SPRYCEL®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit TASIGNA®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit BOSULIF®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit ICLUSIG®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit JAKAVI®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- EU Safety Risk Management Plan, Imatinib, laboratoire NOVARTIS, version 7.1, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Dasatinib, laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB, version 12, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Nilotinib, laboratoire NOVARTIS, version 12, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Bosutinib, laboratoire PFIZER, version 2.1, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Ponatinib, laboratoire ARIAD, version 7.1, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Ruxolitinib, laboratoire NOVARTIS, versions 3.0 et 3.1, documents mis à disposition par l'ANSM

### BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base européenne de pharmacovigilance EUDRA-Vigilance (interrogation par l'ANSM)
- CredibleMeds : <https://www.crediblemeds.org/>
- CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) : <http://www.lecrat.org/>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses(offset)/0#med)

### RECOMMANDATIONS PUBLIÉES DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

- Breccia M, Alimena G. Pleural/pericardic effusions during dasatinib treatment : incidence, management and risk factors associated to their development. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010;9(5):713-21.
- Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia Research* 2013;37(6):713-20.

### ABRÉVIATIONS

- **ALAT** : Alanine amino transférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ASAT** : Aspartate amino transférase
- **ASE** : Agent stimulant l'érythropoïèse
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **ECG** : Electrocardiographie
- **G-CSF** : Granulocyte-colony stimulating factor
- **HCSP** : Haut Conseil de la santé publique
- **HSV** : Herpes Simplex Virus

- Cony-Makhoul P, Bergeron A, Corm S, Dubruille V, Rea D, Rigal-Huguet F et al. Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par dasatinib (Sprycel) au cours de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies aigües lymphoblastiques à chromosome Philadelphie. *Bulletin Du Cancer* 2008;95(9):805-11.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy : Esmo clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii155-166
- Etienne G, Milpied B, Rea D, Rigal-Huguet F, Tulliez M, Nicolini FE et al. Recommandations du groupe Fi-LMC pour la gestion des effets indésirables du traitement par nilotinib (Tasigna) au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bulletin Du Cancer* 2010;97(8):997-1009.
- Harrison C, Mesa R, Ross D, Mead A, Keohane C, Gotlib J et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Rev Hematol* 2013;6(5):511-23.
- Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25(2):201-10.
- Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2008;8(Suppl 3):S82-8.

### RECOMMANDATIONS INSTITUTIONNELLES

- Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Juillet 2012
- Institut National du Cancer. Thrombose et cancer. Recommandations. Septembre 2008.

### AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Breccia M, Molica M, Alimena G. How tyrosine kinase inhibitors impair metabolism and endocrine system function : A systematic updated review. *Leuk Res.* 2014 Dec;38(12):1392-1398.
- Egorin MJ, Shah DD, Christner SM, Yerk MA, Komazec KA, Appleman LR, Redner RL, Miller BM, Beumer JH. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Sep;68(3):370-4.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011 Feb 24;117(8):e75-87.
- Santos et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Cancer.* 2011 Mar 1;117(5):982-91.
- Tawbi H, Christner SM, Lin Y, Johnson M, Mowrey ET, Cherrin C, Chu E, Lee JJ, Puhalla S, Stoller R, Appleman LR, Miller BM, Beumer JH. Calcium carbonate does not affect imatinib pharmacokinetics in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Jan;73(1):207-11.





## PLUS D'INFORMATIONS SUR LES RECOMMANDATIONS

Le nombre de patients ayant un cancer et recevant un anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon importante ces dernières années. Ce phénomène s'explique d'abord par un nombre croissant de molécules *per os* disponibles. Par ailleurs, la majorité des molécules *per os* qui sont arrivées sur le marché depuis 2001 appartiennent à la classe des thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La population prévalente des patients recevant un anticancéreux par voie orale augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement plusieurs années.

Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas des quelques molécules cytotoxiques, il n'y a le plus souvent pas d'équivalent injectable.

Au-delà d'une modalité d'administration différente, les anticancéreux *per os* sont le plus souvent des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique soit en première ligne de traitement. Certaines sont devenues le traitement de référence dans l'indication qu'elles traitent.

Pour autant, la fréquence des effets indésirables associés aux anticancéreux *per os* et leurs niveaux de gravité restent élevés. Les équipes hospitalières sont d'ailleurs fortement sollicitées par les patients pour faire face à ces toxicités qui apparaissent le plus souvent en ville. Les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) sont également concernés par la prise en charge de ces patients.

La diffusion de recommandations à tous les professionnels de santé susceptibles de rencontrer ces patients a pour objectifs de permettre de gérer plus efficacement les toxicités les moins graves, d'éviter le recours à certaines hospitalisations et d'orienter rapidement les patients nécessitant une prise en charge spécialisée en cas de toxicités plus importantes (notamment lorsqu'un arrêt de traitement ou une adaptation de la posologie peuvent être requis).

L'amélioration de la tolérance devrait également être associée à une meilleure observance du traitement et de ce fait à une plus grande efficacité.

En outre, ces recommandations devraient permettre d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire.

**Ce document s'adresse aux professionnels de santé, hématologues, oncologues, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un anticancéreux par voie orale utilisé en hématologie (thérapies ciblant BCR-ABL ou ciblant JAK).**

**Ce document propose des mesures à mettre en oeuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.**

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (Résumés des Caractéristiques Produit et Plan de Gestion des Risques fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail. Des contributions extérieures au groupe de travail et l'avis d'un panel de relecteurs ont également été collectés.

Les représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.

Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL ou ciblant JAK. Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en charge spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques produit (RCP) des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments ou sur le site de l'EMA. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

La méthode d'élaboration des recommandations ainsi que la doctrine pour l'analyse des liens d'intérêt des experts sont disponibles sur le site de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

1. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>  
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)





## EXPÉRIENCES RAPPORTÉES PAR LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE LMC OU D'UN MYÉLOME EN MATIÈRE DE SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ITK ET IMID

Dans le cadre de l'élaboration des recommandations sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale dans le champ de l'hématologie, à destination des professionnels de santé, trois associations de patients ont été sollicitées : LMC France, Vivre avec la LMC (leucémie myéloïde chronique) et AF3M (myélome multiple), pour recueillir leur expérience et leur avis sur le sujet.

### MÉTHODE

Un questionnaire, élaboré par l'INCa, a été envoyé à l'ensemble des adhérents de ces associations et proposé sur les sites internet de celles-ci. Ce questionnaire, administré de fin juillet à début septembre 2014, explorait auprès des patients les modalités de suivi qui leur avaient été proposées et leurs ressentis vis-à-vis des effets indésirables. Il comportait des questions fermées et ouvertes. Les réponses étaient anonymisées.

### PATIENTS

Cette enquête a permis de recueillir les réponses de 403 patients dont 53% étaient atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) et 47% d'un myélome multiple. Les patients avec une LMC ont déclaré avoir été traités par l'imatinib (65%), le dasatinib (31%) et le nilotinib (34%). Peu d'entre eux (environ 2%) ont déclaré avoir pris un ITK de dernière génération (bosutinib ou ponatinib). Les patients avec un myélome multiple ont déclaré avoir été traités par le thalidomide (49%), le lénalidomide (71%) et le pomalidomide (17%).

### RÉSULTATS DE CETTE ENQUÊTE

Avant l'instauration de leur traitement, 75% des répondants indiquent avoir été avertis, généralement par leur hématologue, de possibles effets indésirables liés aux médicaments. La nécessité d'une meilleure information délivrée en début de traitement pour favoriser l'observance au traitement et inciter le patient à rapporter sans délai la survenue d'un effet indésirable est néanmoins pointée par quelques patients (question ouverte).

80% des répondants atteints de LMC déclarent avoir été ou être confrontés à des effets indésirables particulièrement gênants dans leur vie quotidienne ; 67% à des effets indésirables qu'ils qualifient de « bénins ». Chez les répondants atteints de myélome multiple, ces chiffres sont respectivement de 76% et 58%.

La majorité des patients interrogés, qu'ils soient atteints de LMC ou de myélome multiple, ont rapporté une fatigue importante sans savoir si celle-ci était liée au traitement ou à leur maladie.

Outre la survenue de cette fatigue, les patients atteints de LMC ont fréquemment rapporté avoir eu l'expérience de douleurs musculosquelettiques, ainsi que des nausées et des diarrhées. Ceux atteints de myélome multiple ont, quant à eux, fréquemment rapporté avoir eu l'expérience de neuropathies et de problèmes digestifs.

L'implication du médecin traitant dans la prise en charge des effets indésirables les plus gênants semble importante. Elle est évoquée par 78% des patients atteints de LMC et 51% des patients atteints de myélome multiple. Le patient est aussi impliqué dans sa propre prise en charge : 55% des déclarants ont répondu gérer seuls les effets indésirables perçus comme bénins (60% de ceux ayant une LMC et 77% de ceux ayant un myélome multiple).

Seuls 36% des patients déclarent être satisfaits de la prise en charge des effets indésirables auxquels ils ont été confrontés. Les patients font remonter des difficultés dans le suivi partagé et estiment nécessaire d'améliorer l'interaction entre l'hématologue et le médecin traitant. Une attention particulière est également demandée aux médecins spécialistes (hématologues) afin que la gestion des effets indésirables soit prise en compte au même titre que les résultats du traitement eux-mêmes. Les patients ont également souligné le sentiment d'isolement qu'ils peuvent ressentir, notamment en début de traitement, du fait de l'administration ambulatoire de leur anticancéreux.





## GRUPE DE TRAVAIL ET RELECTEURS

### GRUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

Le groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué par l'INCa pour élaborer les recommandations sur la prévention et la gestion des toxicités des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL ou ciblant JAK et des analogues du thalidomide (IMiDs).

#### GRUPE DE TRAVAIL

- **ARNULF Bertrand**, Hématologue (IFM), Hôpital Saint-Louis, Paris
- **BECK Pierre**, Médecin généraliste, Cabinet privé, Vandoeuvre
- **CAILLERES Sylvie**, Hématologue, CH du pays d'Aix, Aix en Provence
- **CHARRA Clément**, Médecin généraliste, Cabinet privé, Ladoix Serigny
- **CLAIRAZ Béatrice**, Pharmacien Officiel, Chatenay-Malabry
- **DELUBAC Hugo**, Médecin généraliste, Cabinet privé, Arles
- **DEMORY Jean Loup**, Hématologue (FIM), Hôpital Saint-Philibert, Lomme
- **DUBOIS Elianne**, Infirmière (AFIC), Centre Georges François Leclerc, Dijon
- **ÉTIENNE Gabriel**, Hématologue (Fi-LMC), Institut Bergonié, Bordeaux
- **GODARD Jean**, Médecin généraliste (CMG), Cabinet privé, Val-de-Saane
- **HILLAIRE-BUYS Dominique**, Pharmacologue, CRPV Montpellier
- **KERBIRIOU-NABIAS Danièle** (AF3M), Représentante des patients, Paris
- **MAINDRAULT GOEBEL Frédérique**, Oncologue médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris
- **METGES Jean Philippe**, Cancérologue digestif, CHU Brest
- **MEYER Nadine**, Médecin généraliste, Cabinet privé, Saint-Genis-Les-Ollieres
- **PERAULT-POCHAT Marie Christine**, Pharmacologue, CRPV Poitiers
- **ROUSSEL Murielle**, Hématologue (IFM), IUCT Oncopôle, Toulouse
- **ROUSSELOT Philippe**, Hématologue (Fi-LMC), Hôpital André Mignot, Versailles
- **ROY Lydia**, Hématologue (Fi-LMC et FIM), Hôpital Henri-Mondor, Créteil

#### EXPERTS AYANT FOURNI UNE CONTRIBUTION ÉCRITE EN AMONT DES RÉUNIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

- **BREILH Dominique**, Pharmacien Hospitalier, CHU, Bordeaux

- **CAUTELA Jennifer**, Cardiologue, Hôpital nord, Marseille
- **DUPRIEZ Brigitte**, Hématologue (FIM), Centre Hospitalier, Lens
- **IANOTTO Jean Christophe**, Hématologue (FIM), CHU, Brest
- **REY Jérôme**, Hématologue (FIM), Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **THUNY Franck**, Cardiologue, Hôpital nord, Marseille

#### REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **CHARTIER Céline**, ANSM
- **GRUDE Françoise**, OMEDIT Pays de la Loire et Bretagne
- **LABROSSE-CANAT Hélène**, Réseau régional de Cancérologie Rhône-Alpes
- **LEMOINE Laetitia**, Réseau régional de Cancérologie Nord-Pas-de-Calais
- **MARTIN Marc**, ANSM
- **MONZAT Doreya**, OMEDIT Haute-Normandie
- **VARET Soizic**, ANSM

#### COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **FINZI Jonathan**, Chef de projets, Recommandations et bon usage du médicament
- **SCEMAMA Olivier**, Responsable, Recommandations et bon usage du médicament
- **BELORGEY Chantal**, Directrice, Recommandations, Médicament et Qualité de l'Expertise

#### AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **GANNAC Marie-Sophie**, Mission parties prenantes
- **BUNGENER Chloé**, Mission parties prenantes
- **DE MONTBEL Marie**, Diffusion des bonnes pratiques et informations des malades
- **DUPERRAY Marianne**, Diffusion des bonnes pratiques et informations des malades
- **DE PERETTI Camille**, Recommandations et bon usage du médicament

### PANEL DE RELECTEURS

Le panel de relecture a relu les recommandations relatives aux toxicités des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL ou ciblant JAK et les recommandations relatives aux toxicités des analogues du thalidomide (IMiD).

- **ABBIOUI Soffia**, Médecin généraliste, RRC Onco Nord Pas-de-Calais, Annoeullin
- **AGAPE Philippe**, Hématologue, CHU, Saint-Denis
- **ALBIN Nicolas**, Oncologue, Clinique Mathilde, Rouen
- **ARTVIGA Catherine**, Médecin généraliste, Centre Hospitalier Nord Franche Comte, Montbéliard
- **BARDO Pascale**, Pharmacien hospitalier, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
- **BRAHIMI Said**, Hématologue, Centre hospitalier, Troyes
- **CARPENTIER Isabelle**, Pharmacien OMEDIT, Omedit Nord Pas-de-Calais, Euraille
- **CHARBONNIER Aude**, Hématologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **CHEVALIER Antoine**, Médecin généraliste, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
- **CONY-MAKHOUL Pascale**, Hématologue, CH Annecy Genevois, Pringy
- **DAOUPHARS Mikaël**, Pharmacien hospitalier, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **DAVID Fanny**, Pharmacien hospitalier, CHU, Saint-Denis
- **DEMAILLY Monique**, Infirmier, Centre hospitalier, Lens
- **DOUCET Jean**, Interniste, CHU, Rouen
- **DUPRIEZ Brigitte**, Hématologue, Centre hospitalier, Lens
- **DUQUESNE Julien**, Pharmacien hospitalier, CHU, Nice
- **EDERHY Stephane**, Cardiologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris
- **FAURE Cyril**, Médecin généraliste, CHI de Haute-Saône, Vesoul
- **FAVORITI Hervé**, Médecin généraliste, Besançon
- **FERRAND Nathalie**, Infirmier, GHM de Grenoble, Institut Daniel Hollard, Vaulnaveys Le Haut
- **FILLOUX Claire**, Pharmacien, CRPV, Limoges
- **FLOUTARD Edith**, Pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier, Béziers
- **FUZIBET Jean-Gabriel**, Interniste, CHU, Nice
- **GASTAUD Lauris**, Oncologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice
- **GILLES-AFCHAIN Laurence**, Pharmacien OMEDIT, Omedit Rhône-Alpes, Lyon
- **GOFTI-LAROCHE Leila**, Pharmacien hospitalier, CHU de Grenoble, La Tronche
- **GRAFFART Martine**, Infirmier, Centre Hospitalier Henri Duffaut, Avignon
- **GUARINO Valentina**, Pharmacien hospitalier, CHG des Hauts Clos, Troyes
- **GUILLEM Olivier**, Oncologue, Centre Hospitalier Intercommunal, Gap
- **GYAN Emmanuel**, Hématologue, CHU, Tours
- **IHUEL Christine**, Infirmier, Centre Hospitalier Henri Duffaut, Avignon
- **JANTZEM Hélène**, Pharmacologue, CHU, Brest
- **JAUBERT Dominique**, Oncologue, Clinique Tivoli, Bordeaux
- **KAPHAN Régis**, Oncologue, Centre hospitalier, Cannes
- **LAGARDE Aline**, Pharmacien hospitalier, CHU Dupuytren, Limoges
- **LAGUERRE Brigitte**, Oncologue, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **LAMBERT Tony**, médecin coordinateur HAD, Santé Services, Lens
- **LAURENT Robert**, Médecin généraliste, Alixan
- **LE JOUAN Mélisande**, Pharmacien OMEDIT, Omedit Ile-de-France, Paris
- **LEBRUN-VIGNES Bénédicte**, Pharmacologue, CRPV Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
- **LEENHARDT Antoine**, Cardiologue, Hôpital Bichat, Paris
- **LOISEL Isabelle**, Cadre de santé, CHU, Brest
- **LORTAL Barbara**, Pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **MARIT Gerald**, Hématologue, CHU, Pessac
- **MONPETIT Erik**, Oncologue, Centre Saint-Yves-Hôpital Privé Océane, Vannes
- **M'SADEK Amel**, Infirmier, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **OUSSEDIK Nacima**, Pharmacien d'officine, Paris
- **PENICAUD Bernard**, Pharmacien d'officine, Niort
- **PRINCEY Isabelle**, Pharmacien hospitalier, CHU Jean Bernard, Poitiers
- **REA Delphine**, Hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **REMY Élise**, Pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier Intercommunal, Saint-Aubin-Lès-Elbeuf
- **REY Jérôme**, Hématologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **RIFF Bertrand**, Médecin généraliste, Lille
- **ROCHOY Michaël**, Médecin généraliste, Maison médicale, Outreau
- **RODIER Laetitia**, Médecin généraliste, Centre hospitalier, Seclin
- **SICARD Jérôme**, Pharmacien d'officine, Châlons-en-Champagne
- **SIEGRIST Sophie**, Médecin généraliste, Le Ban Saint-Martin
- **TESSERAU Jean-Yves**, Pharmacien hospitalier, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
- **TOURNAMILLE Jean-François**, Pharmacien hospitalier, CHRU, Tours
- **WIERRE Patrick**, Pharmacien d'officine, Jeumont

