AIRHOP

GUIDE PRATIQUE DES

CHIMIOTHERAPIES

DE POITIERS

Actualisation 2026



Guide pratique des chimiothérapies et thérapies systémiques IV réalisé par l'ensemble des internes d'oncologie et de radiothérapie du **CHU de Poitiers (***promotions 2019 à 2025).*

Sous la direction du **Pr ISAMBERT** et du **Dre MOUMOUH**, avec l'aide du **Dre Justine BONNEMORT** (CH Niort) et du **Dre Elisabeth CHEN** (CHU Henri Mondor)

Coordination: Dre Marine BOULESTEIX, Dre Agathe Robert, Dr Arnaud SAILLANT
Responsable de la veille et de l'actualisation : Dr Arnaud SAILLANT

Ont participé à la rédaction des fiches :

- Dr ACHILLE Kenty
- Dr BAINAUD Matthieu
- Dre BOULESTEIX Marine
- BOADI William
- BOUCHIKHI-GOUMAIN Ambre
- BOULESTEIX Arthur
- Dr CRENIER Romuald
- Dre DE JESUS Clara
- Dr FAIGNER Mathieu
- Dre FOUCHE Claire-Lou
- Dr GAUME Jean-Baptiste
- Dre GOUBAND Alix
- LACROIX Maud
- Dre MERLE Mathilde
- PEROLAT Jean-Baptiste
- Dre PERRIN-ABOU-AKAR Diana
- Dr Arnaud SAILLANT
- ROBERT Agathe

L'ajout en 2025 a été permis par un travail commun des internes du CHU de Poitiers, et tout particulièrement **d'Agathe ROBERT**.

Une erreur ? Un oubli ? Une modification à apporter ? Contactez-nous !



www.airhop.fr



contact@airhop.fr

AVANT PROPOS

Ce guide est une initiative bénévole portée par des internes et des médecins impliqués en oncologie, avec pour objectif de proposer un outil pratique et rapide d'utilisation en consultation.

Les auteurs des fiches se sont efforcés de synthétiser et de restituer, de la manière la plus fidèle possible, l'état actuel des connaissances. Néanmoins, des erreurs peuvent subsister. Ces fiches ne doivent donc pas être considérées comme des référentiels ou des recommandations officielles, mais comme une aide à la prescription et à la prise en charge des patients.

En cas d'erreur, les rédacteurs ainsi que leurs établissements d'exercice ne sauraient être tenus responsables. **Si vous souhaitez apporter des modifications, nous sommes preneurs de toute remarque !**

<u>Concernant les thérapies orales, ;</u>

Ce livret présente **uniquement les chimiothérapies orales** et pas les TKI ou autres thérapies orales.

Nous vous invitons à vous tourner vers les fiches **VOC** (Voie Orale contre le Cancer) réalisées par les IMEDIT Bretagne—Normandie—Pays de la Loire, pour obtenir des informations sur les autres thérapies orales.

Certaines molécules du livret étaient disponibles via une autorisation en accès compassionelle (AAC) ou de l'autorisation d'accès précoce (AAP), les indications ainsi que les accès peuvent changer rapidement en oncologie, pour vous aider nous vous invitons à utiliser l'outil **ONCOACCES** de la **SFPO** qui réalise une veille en temps réel des accès dérogatoires. https://oncoaccess.sfpo.com/

Enfin, nous vous recommandons aussi l'utilisation de l'application **Oncoclic** qui regorge d'outils pour aider le quotidien des oncologues, et qui a un partenariat avec la SFPO. https://www.oncoclic.fr/

FICHES VOC

ONCOACCESS - SFPO

ONCOCLIC

TABLE DES MATIERES

Avant-propos

Généralités avant toute prescription de chimiothérapie.....6

I - Chimiothérapies

5FU..... 7
BLEOMYCINE 8
CABAZITAXEL 9
CAPECITABINE..... 10
CARBOPLATINE 11
CISPLATINE (CDDP) 12
CYCLOPHOSPHAMIDE..... 13
DACARBAZINE..... 14
DOCETAXEL..... 15
DOXORUBICINE..... 16
DOXO LIPOSOMALE 17
EPIRUBICINE 18
ERIBULINE 19
ETOPOSIDE.....20
FOTEMUSTINE 21
GEMCITABINE 22
IFOSFAMIDE..... 23
IRINOTECAN..... 24
LOMUSTINE 25
LURBINECTEDINE.....26
METHOTREXATE 27
MITOMYCIN 28
MITOXANTRONE..... 29
NAB-PACLITAXEL..... 30
OXALIPLATINE..... 31
PACLITAXEL..... 32
PEMETREXED 33
RALITREXED 34
TEMOZOLOMIDE..... 35
TOPOTECAN..... 36
TRABECTIDINE 37
TRIFLURIDINE/TIPIRACIL (LONSURF).....38
VINBLASTINE.....39
VINCRISTINE..... 40
VINFLUNINE 41
VINORELBINE 42

TABLE DES MATIERES

II - Thérapies ciblées

AFLIBERCEPT 43
AMIVANTAMAB 44
BEVACIZUMAB 45
CETUXIMAB 46
ENFORTUMAB VEDOTIN 47
MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE 48
PANITUMUMAB 49
PERTUZUMAB 50
PERTUZUMAB TRASTUZUMAB 51
RAMUCIRUMAB 52
SACITUZUMAB GOVITECAN 53
TARLATAMAB 54
TEBENTAFUSP 55
TRASTUZUMAB 56
TRASTUZUMAB DERUXTECAN 57
TRASTUZUMAB EMTANSINE 58
ZOLBETUXIMAB 59

III – Autres informations utiles

Nausées et vomissements chimio-induits 60
GCSF Indication 61
GCSF utilisation 62
Déficit en DPD 63
Grade des principales toxicités (CTCAE v5) 64
Anémie et EPO 65/66
Extravasation 67
Résumé du risque alopéciant 68
Protocole utilisation du MESNA 69
Gestion des CRS et ICANS 70
Notes 71

Généralités avant de prescrire une chimiothérapie

La prescription d'une chimiothérapie s'accompagne de certaines recommandations, parfois communes à toutes les chimiothérapies, parfois spécifique d'une classe thérapeutique. L'objectif de ce guide est de donner brièvement les caractéristiques de chaque chimiothérapie. **Pour rappel, malgré nos efforts il peut exister des erreurs, ce livret ce veut comme une aide et non comme un référentiel.**

De manière synthétiquement ce qu'il faut regarder systématiquement :

- L'absence **d'allergie**.
- La prescription de prémédications adaptées (anti-nauséeux, corticothérapie) et de G-CSF si nécessaire.
- L'absence de contre-indication **biologique** (notamment hématologique avec un seuil de plaquettes à 100.000 et de neutrophiles à 1000.
- La nécessité de réduction de dose en cas d'insuffisance **rénale** ou **hépatique** selon l'élimination de la molécule
- La prise d'une **contraception** et une préservation de la **fertilité** chez un.e patient.e en âge de procréer. Un préservatif est également à promouvoir (risque de passage de la chimiothérapie dans le sperme notamment).

Quelques aides pour vérifier les **interactions médicamenteuses**:

- Onglet analyse de **theriaque**.org, résumant les CI listées dans la RCP du produit (inscription gratuite)
- **Cancer drug interaction** (https://www.cancer-druginteractions.org/checker). Base de données utiles mais plus mise à jour (ne contient pas les molécules récentes ni les sels de platine).
- **DDI predictor Interaction** pour les molécules impliquant les cytochromes (utile pour les thérapies ciblées) : https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi.
- Interaction avec les **antirétroviraux** (https://hiv-druginteractions.org)
- **Plantes**, **herbes** et chimiothérapies : https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs
- Ne jamais hésiter à demander un avis pharmaco !

5 FU

Mode d'action:

Inhibition de la prolifération cellulaire et inhibition de la thymidylate synthétase par FdUMP —> déséquilibre dans le pool des nucléotides—> inhibition de la synthèse d'ADN

Elimination



1/2 vie 8 à 22 min

Mode d'admin



IV

1 bolus

Conco RTE



Oui

Pas de délai

GCSF



Selon association et comorbidité.

Indications:

Administration: 1 bolus + 1 perfusion continue de 48 à 120h

Tjs associé à du LEVOFOLINATE: ↑ efficacité du bolus

1– K dig: en association: bolus 400mg/m2 + baxter 2400mg/m2 48h J1=J15

2– K ORL: FUPLAT/EXTREME /ARCORO (pas de bolus) baxter 4000mg/m2 96h J1=J21

3– K canal anal : FUMITO : (pas de bolus) baxter 4000mg/m2 J1 et J29

4– K estomac FLOT: baxter 1600mg/m2

Contre-indication absolue:

Vaccin anti-malarique et vaccins vivants

Pas d'association avec Brividine et sorivudine

Interaction avec allopurinol

Toxicités

- Hematotoxicité *(bolus)*
- Diarrhée *(perf continue)*
- Syndrome main pied *(perf continue)*
- Mucite *(perf continue)*
- Cardiotoxicité: perf continue
- Neuro (*confusion*) rare : **hyperammoniémie**

Syndrome main-pied: toxicité cumulative

Hydratations +/-kératolytiques crème à l'urée

Cardiotoxicité: douleur tho/angor pdt perfusion

ECG 18 dérivations + DN + tropo cyclée

SI pas de modif: consultation cardio + ETT

- ETT normale ou < 2 Fdr CV: reprise 5 FU ok
- ETT anormale ou > 2 Fdr: coroscan/scinti myo

-> si normale: reprise ok sous cardioprotecteur débuté 48h avant et pendant 1 semaine

Prémédication

Antiémétique: anti-D2

Corticoïdes: non systématique

Surv systématique obligatoire

- NFS: Oui BH: Non
- Bili: Non Créat: Non

Vérification obligatoire du déficit en DPD avant 1ère injection

(Voir fiche fin livret)

Déficit complet: **Pas de 5FU**

Déficit partiel: adaptation des doses (Pas de bolus et baxter initial réduit de 50%).

Adaptation de doses

Ok :60 000 plaquettes

Toxicité grade 2: réduction

	bolus	continue	
Pleine dose	400	2400	4000
1ère réduction	(200)	2000	3200
2ème réduction	arrêt	1800	2000

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Contraception: OUI + 3 à 6 mois ap

Allaitement : Non

Fertilité peut impacter

Antidote: uridine triacetate ATU

Dialyse: non

BLEOMYCINE

Antibiotique cytotoxique

Mode d'action:

Cytostatique produit par Streptomyces verticillus —> cassure SB ou DB de l'ADN

Elimination



1/2 vie= 4h

Perfusion



IV/IM

SC

Conco RTE



Possible

Pas de délai

Max 100mg/m2 si RTH pulm

GCSF



OUI (BEP)

Indications:

Tumeur germinale séminomateuse ou non séminomateuse

BEP avec bléomycine à 30 mg J1,J8,J15

Adaptation posologique au DFG à l'initiation

Clairance	Dose en %
40 et 50	70%
30 et 40	60%
20 et 30	55%
<20	Entre 40-45%

Contre-indication absolue:

Insuffisance respi sévère

Vaccin anti-malarique et vaccins vivants

Contre-indication relative:

Phénytoine

Toxicités

- Syndrome pseudo-grippal (fièvre à 24h)
- Nausées, vomissements
- Mucite
- Diarrhées
- MTEV/syndrome de Raynaud
- Mélanodermie
- Alopécie
- Fibrose pulmonaire

⚠ *Fibrose pulmonaire: PNP interstitielle = BIP*

Dose cumulative de 300mg

Fièvre/tachypnée/cyanose/crépitants des bases

Rétraction costale/frottement pleural

Prémédication

Antiémétique: si besoin

Corticoïdes: non

Antipyrétique + anti-histaminique +++

Surv systématique :

- NFS: OUI
- BH: Non
- Bili: Non
- Créat: Oui

⚠ ***EFR pré-thérapeutique obligatoire***

Mesure initiale KCO/DLCO

Surveillance EFR mensuelle ou une cure sur deux selon protocole

Arrêt si ↓ 30-35% p/r à valeur de base

Eviter O2 pur

Adaptation de dose

Arrêt si suspicion de toxicité pulmonaire

Contrôle imagerie et DLCO

Voir avec référent si nécessité EFR

Pas d'adaptation de dose sur toxicité pulmonaire, discuter un arrêt définitif en cas de suspicion de toxicité.

Contraception: Oui + 2/6 mois ap

Fertilité: gonadotoxique R

Allaitement : non

Pas d'interaction CYP dépendante

Antidote: non

Dialyse: non

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

CABAZITAXEL

Taxane/Poison du Fuseau

Mode d'action:

Inhibe la dépolymérisation des microtubules se fixant sur la tubuline

CYP 3a4

Elimination



1/2 vie= 95h

Mode d'admin



IV

1h

Conco RTE



NON 5 demi vie

GCSF



Oui (surtout si enième ligne)

Indications:

1– K prostate: métastatique résistant à la castration précédemment traité par DOCETAXEL

Dose de 25mg/m2 J1=J21* (AMM) souvent débuté à 20mg/m² en pratique clinique (Ou à 16mg/m2 J1=J15)

Contre-indication absolue:
BIli > 3N
Vaccin fièvre jaune et vaccins vivants

Adaptation dose à l'initiation:

BIli > 1N —> dim 20mg/m2 **Bili > 3N : pas d'administration**

BIli > 1,5N —> dim à 15mg/m2

Contre-indication relative:
Inhibiteur CYP 3A4

Toxicités

Neutropénie, thrombopénie
Neutropénie fébrile
Diarrhées +++
(N/V)
Neuropathie périphérique (sensitivo-motrice)
Dysgueusie
Dyspnée
Allergie
Toxicité unguéale

Prémédication

Allergie: anti-H1 ex polaramine 1 ampoule (+/- anti-H2 ex: ranitidine) 30-60 min avant
Antiémétique: anti D2
Corticoïdes: equi dexaméthasone 8mg 30-60min, Prednisone 10mg par jour

Surveillance systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Adaptation de dose

Diminution à 20mg/m2 (ou 15mg/m2 si départ 20mg/2) en cas de :

Neutropénie fébrile
Neutropénie grade > ou = 3 pdt > 1 semaine
Diarrhée grade > ou = 3 ou persistante malgré ttt
Neuropathie de grade > ou = 2

(SI poursuite effets indésirables diminution à 15mg/m2)

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Contraception: Oui + 4 mois après
Allaitement : non

Antidote: non
Dialyse: non

CAPECITABINE/XELODA

ANTIMETABOLITES

Mode d'action:

Inhibition de la synthèse des antimétabolites et incorpore l'ADN/ARN des nucléotides modifiés = inhibition synthèse ADN/ARN

CYP 450

Elimination



0,85h
Métabolites: max 3 h

Mode d'admin



Dans les 30 minutes suivant fin du repas
Ne pas croquer, mâcher, écraser

Conco RTE



Oui
Pas de délai

GCSF



NON

Indications:

1– K gastrique avancé: 1ère ligne avec sel de platine
2– K colique en adjuvant avec sel de platine ou irinotécan
3– K colorectal méta: monothérapie
4- K sein: - Situation localisée en cas de réponse incomplète après chimiothérapie néo-adjuvante pour les TNBC ou si Métastatique

Contre-indication :
Inf rénale (DFG < 30) ou hépatiquesévère
Déficit total en DPD

Posologie à l'initiation et adaptation

Monothérapie: 1250mg/m2 matin et soir pendant 14 J/21J. **Si DFG entre 30 et 50 ml : 1000 mg/m²**
Association: 800-1000mg/m2 matin et soir (800 avec irinotécan)

Toxicités

- Diarrhées +++, nausées, vomissements
- Sd main-pied dose dépendant
- Hémato: neutropénie
- Cardiotoxicité
- Dysgueusie, céphalées, conjonctivite, réactions allergiques

⚠ Diarrhées de grade 2/3/4
Toujours prescrire en préventif loperamide et diosmectite

Prémédication

Antiémétique: Anti-D2
Corticoïdes: non

Surv. systématique :

- NFS: Oui
- BH: Non
- Bili: Oui
- Créat: Oui

⚠ *Déficit en DPD*
Voir fiche spé

Allopurinol: ↓ efficacité
Antiacides avec aluminium ou magnésium
⚠ *Phénytoïne*

Adaptation de dose en cours de traitement :

		Reduction
Grade 1		non
Grade 2	arrêt j—>grade 1	non
2ème apparition	IDEM	-25%
3ème apparition	IDEM	-50%
4ème apparition	arrêt	Arrêt

Grade 3	arrêt —> grade 1	-25%
2ème apparition	arrêt	-50%
Grade 4	arrêt + discussion reprise	-50%
2ème apparition	arrêt	Arrêt

Ok: 75000 plaquettes

Appeler le référent du patient
Pas d'adaptation chez sujet âgé

Contraception: Oui + 6 mois pour F et 3 mois pour H
Allaitement : CI

Antidote: non
Dialyse: non

CARBOPLATINE

Sel de platine/alkylant

Mode d'action:

Création de ponts inter-brins ou intra-brins (via des liaisons alkyles) —> inhibition réplication ADN

Elimination



1/2 vie: 16-125h

Perfusion



IV: 15 à 60 min

Conco RTE



Possible

GCSF



AUC5 + et si association

Indications:

1– K de l'ovaire:

1ère ligne avec le TAXOL: jeune : AUC6/ classique: AUC5/ fragile: AUC4

2– K bronchique,ORL,uro : en association TAXOL/GEMZAR/ NAVELBINE: AUC5

3– En remplacement du CDDP si CI

4– seminome testiculaire: AUC7 1 dose

Contre-indication absolue:
Vaccin anti-malarique et vaccins vivants
DFG < 20 ml/min

Contre-indication relative:
Phénytoïne
Tumeur hémorragique +++

Dose calculée en AUC selon formule de **Calvert**. (AUC x DFG)
(formule diminuant la dose en cas d'augmentation créat)
- DFG à estimer par la formule de Salazar-Corocan chez patient obèse.
- Eviter dose totale > 750 mg par injection.
- **Si créat du patient < 60 umol, laisser 60 umol pour éviter surdosage**.

Toxicités

Hémato: thrombopénie ++ (J10-J15) et autres cytopénies.

Toxicité rénale (< à celle du CDDP), risque de tubulopathie proximale et trouble ionique.

Risque de SHU (MAT)

Dig: émétisant, dysgueusie

Neuro: neuropathie sensitive pure, rare syndrome leucoencéphalopathique postérieure reversible (confusion, convulsion)

Allergique: risque augmente avec dose cumulée + risque à la réintroduction après pause

Association

Diurétiques de l'anse: ↑ ototoxicité et néphrotoxicité

Adaptation de dose

Toxicité grade 2: Toujours discuter facteurs de croissance avant réduction de dose

Toxicité hémato grade 3/4: arrêt transitoire et ajout de facteur de croissance

Si persistance toxicité malgré traitement

AUC6 —> 5 / AUC5 —> AUC4

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Prémédication

Antiémétique: anti-D2

Corticoïdes: non

Pas d'hyperhydratation systématique (contrairement cisplatine haute dose)

Surv. systématique:

- NFS: Oui
- BH: Non
- Bili: Non
- Créat: Oui

Surveillance particulière:

Thrombopénie à J10-15

Fonction rénale

La **dose de Carboplatine** à partir de la **formule de Calvert** :

Dose (mg) = AUC x (débit de filtration glomérulaire + 25) . (DFG à partir de CKD-EPI, ou formule mixte avec Cystatine C)

Contraception: OUI (+ 3 mois après la chimiothérapie
Allaitement : déconseillé

Antidote: non
Dialyse: possible

CISPLATINE

Sel de platine/alkylant

Mode d'action:

Cible principalement les atomes d'azote des bases purines et pyrimidines de l'ADN
-> liaison avec l'ADN double brin donne lieu à différents adduits
-> perturbation la réplication et la transcription de l'ADN.

Elimination



90% rénale
1/2vie :
- partie libre 50min
- liée aux protéines 5j

Perfusion



IV, 30 min à 2h
Pas d'aluminium!!!

RTH



OUI

GCSF



Non systématique
OUI + selon association

Indications:

1– CBNPC : Post-op/conco/métastatique
CDDP 75mg/m2 + PEMETREXED + PEMBRO
CDDP 80mg/m² J1+ VINORELBINE (J1J8): valide en conco et adjuvant
CDDP 80mg/m2 + GEMCITABINE (J1J8)
CDDP 75 J1 + DOCETAXEL J1 =J22
2– CBPC : CDDP 75-80 J1-VP 16 J1J2J3-DURVALUMAB J1
3– **ORL:** RTH conco: CDDP 100mg/m2 S1,S4,S7 (option 40mg/m2 hebdo)
Préservation laryngée: TPF avec CDDP 100mg/m2
Méta: protocole EXTREME ouTPEX
4– **Digestif**:
protocole FUPLAT: CDDP entre 50 et 100mg/m2 en fonction cycle

Contre-indication absolue:
PS 2
DFG < 60 ml/min
Otoxicité préexistante grade 2
Neurotoxicité préexistante grade 2
Dyspnée NYHA > ou = 2
Vaccins anti-malarique et vaccins vivants

Toxicités

- Dig: N/V dose dép 1 à 4h après injection
- Néphro: IRA (NTA) à J8-J10 le + svt réversible.
- Ototoxicité : acouphènes, hypoacousie
- Neuro: cumulative, dose dep (>300mg/m²), parfois tardive (1-4 mois post CTH). récupération lente et incomplète (30-50%)
- Hémato : leucopénie / thrombopénie max à S4, récupère après S6/S8.

NTA (dose dep > 50mg/m2): 20% pts dès C1
IRA avec ↑ 20% DFG/ diurèse conservée
•Proximale : PU, hypoPh, hypoK, acidose méta
•Distale : hypoMg ++, HypoCa 2nd, perte sek
•Diabète insipide néphrogénique

Prémédication

Anti-émétiques: Metoclopramide + Aprépitant +/- sétron
Corticothérapie: dépend de la molécule d'association

Surv. systématique :

- NFS: Oui
- BH: Non
- Bili: Non
- Créat: Oui + Iono

Protocole d'hyperhydratation ++ IV NaCl
6 à 12h avant la 1ère inj puis à maintenir 24h ap
< 30mg/m2: 500mL avant + 1,5L pdt et ap
Entre 30 et 70mg/m2: 1L avant + 2L pdt et ap
> 70mg/m2 1,5L avant + 2,5L pdt et ap

Adaptation de dose

Toxicité grade 2: - 20%
Toxicité grade 3/4: arrêt
Switch carboplatine si IR dans +sieurs indications

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Ok:100000 plaquettes

Contraception: OUI + 6 mois ap
Allaitement : CI
Fertilité: altéré chez homme

Antidote: non
Dialyse: non très peu efficace même si débutée dans les 4 heures

CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan)

Moutarde azotée/ alkylant

Mode d'action:

Prodrogue métabolisée en hépatique

Ajoute un groupement alkyle à la structure ADN —> Empêche réplication —> apoptose

CYP450

Elimination



1/2 vie: 4-6h

Perfusion



IV lente 30 min existe aussi PER en cp de 50 mg

Conco RTE



Attendre 5 1/2vie

GCSF



Non systématique selon assoc

Indications:

1– K du sein triple -: 4 EC 90 dose dense (= tous les 14 jours) puis 12 TAXOL

2– K du sein hormono-dépendant: 3-4 EC 100 puis 3-4 cycles de taxanes +/- TRASTU selon HER2

3– Sarcome d'Ewing

4– K ovaire méta: endoxan per os 1/j +/- Avastin

Contre-indication absolue:

Allergies

Infection ou obstacle des voies urinaires

Toxicité urothéliale due à une CTH ou RTH

Vaccin anti-malarique

Vaccins vivants atténues

Adaptation de dose initiale

Clairance < 10mL/min : - 50%

Toxicités

- Myélosuppression
- Fièvre, asthénie, frissons
- Cardiomyopathie
- Mucite/colite
- Hépatotoxicité
- Alopécie
- Cancers secondaires

Toxicité particulière: **Cystite hémorragique**

Prévention par MESNA si dose > 1000mg/m²

MESNA : cytoprotecteur, antidote de l'acroléine métabolite de l'endoxan irritant vésicale.

Dose: 120% de la dose d'ENDOXAN (perfusion IV sur 24H débutée 30 minutes avant la chimio soit 3 bolus (1/3 de dose) à H0, H4 et H8.

Existe en per os (Dose PO = 2 fois Dose IV)

Prémédication

Antiémétique: anti-D2/ Aprépitant*

Corticoïdes: 20mg (1-1-0) pendant 3 jours

* peut réduire efficacité du cyclophosphamide

Surv. systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Nombreuses interactions médicamenteuses

Retard de cicatrisation des plaies: attention avec RTH

Contraception: OUI
+ 1 an pour les F
+ 6 mois pour les H
Allaitement : NON
Fertilité: altérée

Antidote: non
Dialyse: oui

Adaptation de dose

Ok:100000 plaquettes

	DOSE	
Pleine dose	100 mg/m2	90 mg/m2
1ère réduction	rarement nécessaire	

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

DACARBAZINE (DETICENE)

Alkylant

Mode d'action:

Prodrogue métabolisée en hépatique

Métabolique (diazométhane) —> liaisons covalentes avec ADN

CYP450

Elimination



1/2 vie:
0.5 à 3,5h

Perfusion



IV

30 min à 3h

Conco RTE



Possible

Pas de délai

GCSF



Non seul
Oui assoc

Indications:

1– Sarcome:

DOXO/DTIC 300mg/m2 J1,J2,J3 ou 750mg/m2 J1 (J1=J21)

DTIC 1000 à 1200 mg/m2 J1=J21 ou J28

Gemzar/DTIC 500Mg/m2 J1=J15

2– Tumeur endocrine dig: 5FU/DTIC 400mg/m2 J1,J2

3– Mélanome en 3 ou 4ème ligne

Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale modérée. En théorie pas d'injection si Bili > 3N.

Contre-indication absolue:
IH sévère ou IR sévère
Vaccin anti-malarique ou vivant atténué

Contre-indication relative:
IR ou IH modérée
Consommation d'alcool

Toxicités

- Nausées vomissements +++
- Thrombopénie ++
- Insuffisance rénale
- Cytolyse hépatique
- Maladie veino-occlusive du foie
- Alopécie modérée
- Photosensiibilité
- Hypomagnésémie

Prémédication

Antiémétique: Aprépitant + Sétron + Anti-D2 (3-5 jours)

Corticoïdes: prednisolone 40mg J1 puis 20mg de J2 à J5

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui



Surveillance particulière:
Bilan hépatique +++

Contraception: OUI
+ 6 mois ap
Allaitement : NON

Adaptation de dose :

Reduction de dose par pallier de 20 à 25%.

Arrêt si tox > = grade 3

Ok:100000 plaquettes
OK billi < 3N
Ok ASAT/ALAT < 3N

Utilisation AVK: déconseillée

Antidote: non
Dialyse: réalisable

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

DOCETAXEL (TAXOTERE)

Taxane/poison du fuseau

Mode d'action:

Stabilisation des microtubules

Inhibition de dépolymérisation —> bloque mitose

CYP 3A4

Elimination



1/2 vie: 11.1h

Perfusion



IV 1h

Conco RTE



NON dose > 20/30mg/m2

Délai:

RTH méta: 1 semaine

RTH sein: 4 semaines

GCSF



OUI

Indications:

1– K du sein

Adjuvant: DCT: 100mg J1=J21 3 cures

Méta: DCT: 75 mg /m2 en fct assocation (rarement 100mg/m2

2– K de la prostate: DCT 75mg/m2 J1=J21 ou TXT 50 J1,J15

3– K du poumon DCT 75mg/m2 J1=J21 50mg/m2 J1=J15

Contre-indication absolue:
IH sévère

Toxicités

- Neutropénie, entérocolique N (Anémie)
- Cytolyse
- Œdème/rétention / OAP
- Syndrome main-pied/ toxicité unguéale
- Larmoiements
- Alopécie



Entérocolite neutropénique = URGENCE

Toxicité unguéale: moufles et chaussons avec bactériostatiques à –15°C : 15 min avant —> 15 min après.

Prémédication

Antiémétique: anti-D2

Corticoïdes: prednisolone 100mg J1 et J3

Pour allergie et rétention hydrique

Surv. Systématique

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Surveillance particulière:

Toxicité hépatique



Adaptation de dose

Discuter diminution de dose de –25% si Bili entre 1N et 2.5N et ASAT/ALAT entre 1N et 3.5N.

Ok:100000 plaquettes
ASAT/ALAT < 3,5LSN
Bili< 2,5LSN

Contraception: OUI + 2 mois après pour la femme et + 4 mois pour l'homme
Allaitement : déconseillé
Altère fertilité masculine

	DOSE		
Pleine dose	100	75	50
1ère réduction	75	60	40
2ème réduction	60	50 (voir arrêt)	voir arrêt

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Pas d'antidote —> surv en SI + GCSF
Pas dialysable

DOXORUBICINE (ADRIAMYCINE)

Anthracycline
Inhibiteur de topoiso-II

Mode d'action:

Topoisomérase II permet accessibilité aux enzymes de réplication ADN par cassure double brin puis religature, modifiant la structure tridimensionnelle de l'ADN. Inhibée l'enzyme ne restaure plus les lésions doubles brins -> mort cellulaire.

CYP3A4 / CYP2D6 / P-gp

Elimination



Elimination biliaire triphasique
1/2 vie des 3 phases :
5 min / 1h / 36h

Perfusion



Injection
3 à 15 min

Conco RTE



Oui

GCSF



Selon association et comorbidité (10 à 20 %)

Indications:

1– Sarcome os et tissus mous :

Doxorubicine monothérapie **dose initiale 75 mg/m²**

En assoc: (API-AI/Doxo-dacarbazine) **dose initiale 60mg/m²**

2– Cancer du sein :

Adriamycine-Doxorubine (AC) : **dose initiale 60 mg/m²**

Contre-indication absolue:
Hypersensibilité/I. hépatique sévère/ I. cardiaque sévère

Contre-indication relative:
Evenement cardiaque récent (arythmie,infarctus)

Toxicités

- Hématologique (neutropénie+)
- Gastrointestinale
- Hépatique
- Vésicant (si extravasation)
- Leucémie secondaire
- Toxicité cardiaque (Type 1, plutôt irréversible)

Tox cardiaque:
- Immédiate (QT, trouble du rythme)
- Retardée (insuffisance cardiaque congestive)
  A partir de 300 mg/m² cumulé
  Ne pas dépasser 550 mg/m² cumulé
  Interruption traitement + Cs cardio si **FEVG < 50% ou baisse 10% FEVG** (reprise possible si réversibilité partielle et asymptomatique)

Prémédication : Modérément émétisant
Antiémétique: Aprépitant / Anti-D2+/- sétrons.
Corticoïdes: Oui (20 mg prednisolone J1-J2-J3)

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Surveillance cardiaque:
Réguliere
(ETT/3mois)

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plaquettes

	DOSE	
Pleine dose	**75 mg/m²**	**60 mg/m²**
1ère réduction	60 mg/m²	

Selon toxicité hépatique

Bilirubine T 20 à 50 ASAT 2 à 4N	Réduction 50% dose théorique
Bilirubine T > 51 umol ASAT > 4N	Réduction 75% dose théorique

Contraception: oui homme et femme + 4 mois après l'arrêt
Fertilité à préserver avant TTT
Allaitement contre-indiqué

Antidote NON
Dialyse NON (elimination biliaire)

DOXORUBICINE LIPOSOMALE (Caelyx)

Anthracycline
Inhibiteur de topoiso-II

Mode d'action:

Identique aux anthracyclines

Forme pegylée: ↑ 1/2 vie ↓ les effets cardio-vasculaires

CYP3A4 / CYP2D6 / P-gp

Elimination



1/2 vie:

70h

Mode d'admin



Dilution dans G5

1h

Conco RTE



NON

GCSF



Non systématique

Indications:

1– K du sein méta

2– K ovaire méta après échec sel de platine ou en association au sels de platine

Contre-indication absolue:
Allergie arachide/soja

Posologie: 40mg/m2 J1=J28 en monothérapie

30mg/m2 J1=J28 en association

Adaptation dose à l'initiation

- Bili entre 20 et 50 umol/L: -25% dose
- Bili > 50 umol/L: -50% % dose

-> puis augmentation si tolérance ok (se discute en cas de métastase hépatique)

Personnes âgées: discuter posologie à 25mg/m2 toutes les 4 se-

---

Toxicités

- Neutropénie, leucopénie, anémie
- nausées
- Syndrome main-pied ++ après 2-3 cures
- Mucite
- Vésicant
- Pneumopathie
- Toxicité cardiaque

Prémédication :

Antiémétique: anti-D2 (sétron pdt chimio)

Corticoïdes: Non (methylpred 80mg pdt chimio)

Surv. systématique:

- NFS: Oui
- BH: Non
- Bili: Non
- Créat: Non

Surveillance cardiaque:

ECG et ETT régulier

Surtout si dose cumulée > 650mg ou 450Mg si déjà traitée par anthracyclines

Ok: 75000 plaquettes

Contraception: OUI + 6 mois
Allaitement : pas de données

Adaptation de dose

Adaptation par palier de 25% en cas de toxicité > grade 2 (hématologique, muqueuse)

Antidote : non
Dialyse : non

EPIRUBICINE

Anthracycline/Agent intercalant

Mode d'action:

Inhibition topo II —> pas de restauration des cassures double brins

Rôle topo II: rend accessible les enzymes qui permettent la religature des cassures double brins

Elimination



Elimination triphasique

1/2 vie en 3 phases:

5min/ 1h/ 20 à 40h

Perfusion



Injection

3 à 30 min

Conco RTE



Oui

GCSF



Selon association et comorbidité (10 à 20 %)

Indications:

1– K du sein :

Cyclophosphamide Epirubicine (EC)

EC 100 J1 = J21 100mg/m2

EC90 (dose dense) J1=J15 90mg/m2

EC 75: 75mg/m2

Contre-indication absolue:
Hypersensibilité/ IH sécère/ I cardiaque sévère

Contre-indication relative:
Evenement cardiaque récent (arythmie,infarctus)

Toxicités

- Hématologique (neutropénie+)
- Gastrointestinale
- Hépatique
- Vésicant (si extravasation)
- Leucémie secondaire
- Toxicité cardiaque (Type 1, plutôt irréversible)

Tox cardiaque:

- Immédiate (QT, trouble du rythme)
- Retardée (insuffisance cardiaque congestive)

Ne pas dépasser 900 mg/m² cumulé

Interruption traitement + Cs cardio si **FEVG < 50% ou baisse 10% FEVG** (reprise possible si réversibilité partielle et asymptomatique)

Prémédication : Modérément émétisant

Antiémétique: Aprépitant / Anti-D2+/- sétrons.

Corticoïdes: Oui (20 mg prednisolone J1-J2-J3)

Methylpred 80mg pdt chimio

Surv. Systématique

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Surveillance cardiaque:

Régulière (ETT/3mois)

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plaquettes

	DOSE	
Pleine dose	**100mg/m²**	**75mg/m²**
1ère réduction	60 mg/m²	60 mg/m2

Selon toxicité hépatique

Bilirubine T 20 à 50 ASAT 2 à 4N	Réduction 50% dose théorique
Bilirubine T > 51 umol ASAT > 4N	Réduction 75% dose théorique

Contraception: oui homme et femme (4 à 7 mois ap l'arrêt)
Fertilité à préserver avant TTT
Allaitement contre-indiqué

AVK: Déconseillé (sinon surveillance INR+)

Antidote NON
Dialyse NON (elimination biliaire)

ERIBULINE

HALICHONDRINE/POISON DU FUSEAU

Mode d'action: inhibe la croissance des microtubules,

blocage de la phase G2M du cycle cellulaire

CYP3A4 (inhibiteur faible)

Elimination



1/2 vie = 40h

Excrétion bi-liaire= 70%

Perfusion



IV 2 à 5 min

(En pratique 10min)

Conco RTE



Possible sans délai

GCSF



Non systé-matiqu

Indi- cations:

1– K du sein métastatique (en 2eme ligne et 3e ligne):

1.23 mg/m² à J1 et J8 J1=J21

2– Liposarcome non résécable avancé ou métastatique en 2eme ligne : 1.23 mg/m² à J1 et J8 J1=J21

Adaptation posologique à l'initiation: I Hépatique

Légère (Child Pugh A): 0.97 mg/m²

Modérée (Child Pugh B): 0.62 mg/m²

Contre-indication absolue:

Contre-indication relative:

inhibiteurs des protéines de transport hépatique : ciclosporine...

Phénytoïde, arythmie

Carbamazépine

Toxicités

- Hemato: aplasie médullaire
- Neuro: Neuropathie périphérique le +fqt
- Digestive: (N/V diarrhée) constipation
- Allongement du QT: le 8eme jour du cycle
- Alopécie
- (asthénie, anorexie, amaigrissement)

⚠ *Toxicité particulière*

Cytolyse hépatique et hyperbilirubinémie

Précaution d'emploi si DFG < 50 ml/min

Prémédication

Antiémétique: anti-D2 si besoin et pdt chimio

Corticoïdes: non (uniquement méthylpred 60mg pdt chimio)

Surv. systéma-tique:

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: non

⚠ *Surv particulière*

ECG en début de ttt

si insuffisance cardiaque congestive ou ttt allongeant

Adaptation de dose

Toxicité grade 2: réduction de dose

Toxicité grade 3/4: arrêt du traitement

	DOSE
Pleine dose	1.23 mg/m²
1ère réduction	0.97 mg/m²
2ème réduction	0.62 mg/m²

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Ne pas réaugmenter la dose après une réduction

Ok: 100 000 plq

Voire 80000 en mé-

Contraception: OUI et 3 mois après la fin

Fertilité: toxicité testiculaire

Allaitement : CI

Utilisation AVK: déconseillée, contrôle plus fréquent de l'INR

Antidote: non

Dialyse: non

ETOPOSIDE

Inhibiteur de topoisomérase II

Mode d'action:

Empêche l'entrée en prophase des cellules tumorales (blocage entre la phase S et G2) en inhibant la topo-isomérase II.

Cytochrome P-450 3A4

Elimination



Elimination rénale terminale en 4 à 11h

Perfusion



Injection
30 à 60 min
Ou forme orale

Conco RTE



Oui

GCSF



Selon association et comorbidité.

Indications:

1– Cancer testiculaire en association

2– Cancer du poumon à petites cellules en association

3– Cancer de l'ovaire

Dose initiale : 80 à 120 mg/m² pendant 3 à 5 jours

Contre-indication absolue:

Hypersensibilité, allaitement,

utilisation vaccin vivant et vaccin amarile

DFG < 15 ml/min

Toxicités

- Hématologique (+++)
- Gastrointestinale
- Hepato-biliaire (cytolyse, hyperbilirubinémie)
- Alopécie, mucite, urticaire
- Réactions anaphylactiques ++
- Neuropathie périphérique, cécité corticale (rare)
- Convulsion
- Arythmies, infarctus
- Hypertension, hypotension (pendant l'injection)
- Pneumopathie interstitielle, fibrose

Prémédication : Faiblement émétisant

Antiémétique: / Antagoniste Dopaminergique +/- sétrons.

Surv. Systématique

- NFS: Oui
- BH: OUI
- Créat: Oui
- Bili: Oui

Adaptation de dose

Pleine dose	120
1ère réduction	100
2ème réduction	80

Clairance créatinine	Dose
> 50 ml/min	100%
15-50 ml/min	75% dose

Contraception: oui

Fertilité à préserver avant TTT

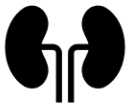
Antidote NON Dialyse NON

FOTEMUSTINE

ALKYLANT/NITROSOURÉES

Mode d'action: Métabolisation hépatique
Liposoluble

Elimination



Demi-vie
30min-2H

Perfusion



IV
1H
100mg/m2

Conco RTE



Pas d'indication

GCSF



non

Indications: Mélanome stade IV**,** Tumeurs cérébrales malignes primitives (L3 Glioblastome)

- Monothérapie : [TTT d'attaque à J1, J8, J15 puis pause 5 sem puis] TTT d'entretien / 3 sem

- Associé à DACARBAZINE 250mg/m^2 : TTT d'attaque sans J15 de FOTEMUSTINE, DACARBAZINE de J15 à J18, puis pause 5 semaines puis TTT d'entretien : FOTEMUSTINE J1 + DACARBAZINE J2 à J5

Contre-indication absolue:
Vaccin antiamaril vaccin vivant déconseillé

Contre-indication relative:
(fos)Phénytoïne

Toxicités

- Nausées - vomissements ++, mucite
- diarrhée
- Thrombopénie, leucopénie (anémie rare) ++
- Cytolyse hépatique
- Prurit
- LA/SMD secondaires

Toxicité pulmonaire (PID) : pas d'administration simultanée avec DACARBAZINE

Prémédication

Antiémétique: injection IV 30min avant de GRANI/ONDANSETRON
Corticoïdes : non

Surv. Systématique

- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui

Toxicité hématologique retardée et prolongée (4-6 sem)

Adaptation de dose

Nadir		% de la dose à administrer
PNN	Plaquettes (/mm^3)	
> 2 000	> 100 000	100%
1 500 < N ≤ 2 000	80 000 < N ≤ 100 000	75%
1 000 < N ≤ 1 500		50%
≤ 1 000	≤ 80 000	Report

Contraception: OUI + 6 mois après arrêt
Azoospermie, aménorrhée

Pas d'antidote
Dialyse : pas de données

Adaptation: toujours faire confirmer par le médecin référent ou sénior HDS

GEMCITABINE

Antimétabolite/ analogue pyrimidine

Mode d'action: en phase S

Métabolisé dans les cellules hépatiques/sanguines/rénales par nucléosides kinase en dFdCDP et dFdCTP: **inhibition synthèse ADN**

Elimination



1/2 vie

= 5-11h

Perfusion



IV

30 min

Conco RTE



Non

Délai 7 jours

GCSF



Non systématique

Indications:

1– K de vessie: CDDP + Gemzar 1000mg/m2 J1,J8,J15 J1=J28

2– K du poumon: CDDP + Gemzar 1000mg/m2 J1,J8 J1=J21

3– K du Pancréas Gemzar 1000 mg/m2+/- Abraxane J1,J8,j15

4– **K du Sein** Gemzar 1250mg/m2 J1,J8

—> J1,J8: 1250mg/m2 (rarement faisable)

—> J1,J8,J15: 1000mg/m2

Contre-indication absolue:
Vaccin anti-malarique
phénytoïne

Contre-indication relative:
Vaccin vivant

Toxicités

- Hemato: notamment thrombopénie
- Syndrome pseudo-grippal
- N/V 10-20%
- Diarrhées
- Oedèmes
- Alopécie rare

Prémédication

Antiémétique: Anti-D2 si besoin et pdt la chimio

Corticoïdes: non (Methylpred 80mg pdt la chimio

Surv systématique :

- NFS: Oui BH: Non
- Bili: Non Créat: Non

Focus MAT au GEMZAR :

Rare (Incidence < 1%) survient après généralement **après plusieurs mois** de traitement (médiane autour de **7 mois** mais cas décrits dès le premier mois) après une dose cumulée médiane de 12,9 g/m². **Signes cliniques** : **HTA**, **syndrome œdémateux** inexpliqué, **insuffisance rénale aigue**, **anémie hémolytique** (*schizocytes*) et **thrombopénie**. Tableau clinique parfois peu bruyant, **lentement progressif**. (*Y penser devant un seul des signes cliniques*). Peut survenir après l'arrêt du GEMZAR.

Traitement : Arrêt du GEMZAR +/- échanges plasmatiques +/- épuration extra rénal +/- eculizumab (anti-C5)

Ok: 100 000 plq

Adaptation de dose

Sur toxicité hématologique

Sur schéma J1,J8,J15: possibilité d'annuler J8

Si: neutropénie fébrile ou < 500PNN sur 5j ou

	DOSE	DOSE
Pleine dose	1250	1000
1ère réduction	1000	850
2ème réduction	850	750

Contraception: OUI + 2/6 mois ap
Fertilité: gonadotoxique R
Allaitement : non

Pratique de service: pas de gemcitabine si < 100000 plqt

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Antidote: non
Dialyse: oui

IFOSFAMIDE

Antimétabolite/ analogue pyrimidine

Mode d'action: en phase S

Métabolisé dans les cellules hépatiques/sanguines/rénales par nucléosides kinase en dFdCDP et dFdCTP: inhibition synthèse ADN

CYP P450

Elimination



1/2 vie

= 5-11h

Perfusion



IV

30 min

Conco RTE



Non

Délai 7 jours

GCSF



OUI

Indi-cations:

1– Sarcome

API/AI dose initiale 3g/m2 sur 24h J1,J2,J3

IFO haute dose 3g/m2 sur 24 h J1,J2,J3

2– K du testicule

VIP dose initiale 1,2g/m2 sur 3h J1à J5

TIP 1,5g/m2 J2 à J5

3– K du poumon: VIP dose initiale 1,5g/m2 24h J1,J2,J3

Le plus souvent J1=J21 voir J28

Contre-indication absolue:

Vaccin anti-malarique
Cystite hémorragique
Sd du QT long congénital
Ins rénale sévère

Contre-indication relative:

Infection U/ insuffisance rénale , phénytoine, fosphénytoine, olaparib, phenobarbital

Toxicités

- Nausées, vomissement
- Cystite hémorragique : 5 jours après inj
- Insuffisance rénale et acidose tubulaire
- Encéphalopathie: 24h après inj
- Leucopénie rarement thrombopénie
- Alopécie

Cystite hémorragique: **MESNA**

100 à 120% de la dose ifosfamide

Si PO: dose * 2 et prendre juste après chimio

(Voir fiche en fin de livret)

Prémédication

Antiémétique: anti-D2 et sétron ap et pdt chimio

Corticoïdes: prednisone 20mg (1-1-0) 3 jours

Méthylpred 80mg plusieurs fois pdt chimio

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Surveillance neuro

Signe encéphalopathie

Surtout si aprépitant/CDDP/ phénobarbital

—-> ttt encéphalite:

Bleu de méthylène 50mg

Thalamine 3*100mg/j

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plq

Possibilité d'espacement des cures J1=J28 si toxicité

Monothérapie: appeler référent HDJ

Polychimiothérapie: toujours appeler le référent de la spécialité

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Contraception: OUI + 1 an après pour la femme et 3 mois pour homme

Aménorrhée possible

Allaitement: CI

Antidote: bleu de methylène en cas d'encéphalopathie

Dialyse: oui

IRINOTECAN

Inhibiteur de topoisomérase I

Mode d'action: Pro-drogue activée par la carboxylestérase en SN-38. Le métaolite actif inhibe la topo I —> cassures simples brins —> blocage réplication ADN

CYP 450 3A4

Elimination



1/2 vie: 14.2h
Élimination biliaire et rénale
Elimination hépatique par UGT1A1

Perfusion



IV
30 à 90 min

Conco RTE



Oui

GCSF



Selon association

Indications:

1– Tumeurs digestives en monothérapie ou association 5FU

Dose initiale en monothérapie: 350mg/m2
Dose initiale en association 180mg/m2

Dépistage d'un déficit en UGT1A1 non systématique, à rechercher si toxicité importante sous IRINOTECAN.

Contre-indication absolue:
Hypersensibilité
Bili > 3N
Vaccin amarile et vaccin vivant

Contre-indication relative:
MICI, association millepertuis
Vigilance en cas de sd occlusif

Toxicités

- Hemato: anémie
- Dig: colite, vomissement, perforation —> svt tardif (> J5)
- Asthénie, frissons, fièvre
- Hépato-biliaire: cytolyse, hyperbilirubinémie
- Alopécie, mucite
- Pneumopathie infiltrante diffuse
- Syndrome cholinergique aigu

⚠ *Toxicité particulière : **syndrome cholinergique***
Inhibition acétylcholinestérase
Hypersalivation, crampes abdominales, sueurs, N/V précoces, myosis
Prévention: sulfate atropine 0,25mg SC
Si symptômes malgré atropine: ↑ dose atropine: (ex: avant, pdt, après perfusion)

Prémédication

Antiémétique: non systématique, faiblement émétisant / sétron pdt la chimio uniquement
Corticoïdes: non systématiques
(Méthylpred 80mg pdt chimio)

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Non

⚠ *Déficit UGT1A1*
Adaptation de dose:
90 à 100mg/m2
Puis ↑ progressive jusqu'à 150 mg/m2

Adaptation de dose

	DOSE
Pleine dose	180
1ère réduction	150
2ème réduction	120

Ok: 100 000 plq
Bili tot <3N

Si bilirubine entre 1.5 et 3N en théorie réduction de dose de 25 à 50%, surtout si monothérapie

Contraception: OUI (3 mois après homme et 6 mois après femme)
Fertilité: à préserver avant TTT
Allaitement : CI

Antidote: non
Dialyse: oui

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

LOMUSTINE (BELUSTINE®)

ALKYLANT/NITROSOURÉES

Mode d'action: Métabolisation hépatique
Liposoluble

Elimination	*Per os*	Conco RTE	GCSF
Demi-vie 16-48h	Gélule de 40mg Prise unique **3h après repas**	Pas d'indication	**non**

Indications:

1– Gliomes : 100-130 mg/m^2 /6 sem; dose max = 200 mg
L1 (OD anaplasique) : PCV
L2 (GBM) : monothérapie ou associé à BEVACIZUMAB

2– Autre : K broncho-pulmonaires épidermoïdes et à petites cellules**,** Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, Myélome et Mélanome

Contre-indication absolue:
allergie à l'amidon de blé (≠maladie coeliaque)
Vaccin antiamaril

Contre-indication relative:
(fos)Phénytoïne, cimetidine
Vaccins vivants atténués

Toxicités

- Nausées - vomissements ++, mucite
- Thrombopénie, leucopénie (anémie rare) ++
- Cytolyse hépatique
- IR
- Alopécie, confusion
- LA/SMD secondaires

Fibrose pulmonaire : après au moins 6 cycles

Prémédication

Antiémétique: ONDAN/GRANISETRON 1h avant la prise ; à renouveler les 2j suivants
Corticoïdes: non

Surv. Systématique :

- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui
- Créat: oui

Toxicité hématologique retardée et prolongée (4-6 sem)

OK : Plaquettes ≥ 100 000, PNN ≥ 1500 ; clairance ≥ 60 ml/min ; bilirubine ≤ 1.5N ; ASAT/ALAT/PAL ≤ 2.5N

Adaptation de dose

Nadir		% de la dose précédente à administrer
Leucocytes	Plaquettes (/mm^3)	
4 000	100 000	100%
3 000 - 3 999	75 000—99 999	100%
2 000 - 2 999	25 000– 74 999	75%
< 2 000	< 25 000	50%

Adaptation: toujours faire confirmer par le médecin référent ou sénior HDS

Contraception: OUI + 6 mois après arrêt
Azoospermie, aménorrhée

Antidote: non
Dialyse: pas de données

LURBINECTEDINE

ALKYLANT

Mode d'action: Inhibe le processus de transcription en se fixant aux séquences d'ADN riche en CG.

Elimination



Demi-vie

7 jours

Administration



3,2mg/m² sur 60min

Toutes les 3 semaines

Conco RTE



Pas d'indication

GCSF



Oui systématique

Indications:

- **Cancers pulmonaires à petites cellules en seconde ligne de traitement.**
- **En cours de recherche dans le sarcomes des tissus mous**

En attente d'AMM

Contre-indication absolue:
Hypersensibilité LURBINECTEDINE ou excipients

Contre-indication relative:
insuffisance hépatique modérée à sévère, grossesse, allaitement

---

Toxicités

- Toxicité hématologique (dont neutropénie)
- Rhabdomyolyse
- Neuropathie périphérique
- Vésicant si extravasation, pas en VVP
- Toxicité hépatique
- Toxicité digestive (nausées, diarrhées)
- Mucite

Prémédication

Antiémétique: SETRON

Corticoïdes: oui DEXAMETHASONE

Surv. Systématique :

- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui
- Créat: oui
- CPK : oui

Bilan Pré-thérapeutique :

- Bilan biologique complet (+bHCG)
- Préservation fertilité féminine et masculine



Contraception efficace jusqu'à 7 mois après dernière perfusion chez la femme et 4 mois chez l'homme

Adaptation de dose

Dose initiale	3,2 mg/m²
1ère réduction	2,6mg/m²
2nde réduction	2,0mg/m²
3eme réduction	Arrêt du traitement

Pas d'adaptation à la fonction rénale.

Administration déconseillée si ASAT/ALAT > 3N ou Bili >1,5N

Interactions médicamenteuses :

Médicament métabolisé par les CYP3A4, éviter d'administrer avec des médicaments qui interfèrent pour éviter surdosage ou sous dosage.

METHOTREXATE (*onco*)

ANTIMETABOLITE

Mode d'action: phase S

Antimétabolite antifolate —> inhibition synthèse ADN

Inhibition de l'ennzyme permettant la conversion de l'acide folique

Elimination



Élimination 3ème secteur

1/2-vie 2h

Mode d'admin



IV/SC/IM

Conco RTE



Non

Risque nécrose

GCSF



Non syst conseillé

Indications:

1- Choriocarcinome placentaire: 15 à 30 mg/m^2/jour pendant 3 jours la première semaine. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance.

2– **Autres tumeurs solides:** 30 à 50 mg/m^2; les intervalles entre les cures varient de 1 semaine à 1 mois.

Protocole ORL: 40mg/m2 hebdomadaires

Contre-indication absolue:

Acide folique
Vaccin vivant et amarile
Ins hépatique ou rénale sévère
Ins respiratoire
VIH
Ttt par trimethoprime phenyl butazone

Contre-indication relative:

3ème secteur (Risque surdosage)

Toxicités

- Myélosuppression leucopénie à J4-J7
- Insuffisance rénale
- Syndrome de lyse tumoral
- Toxicité cutanée
- Pneumopathie interstitielle
- Neurotoxicité (avec les fortes doses)

⚠ *Toxicité particulière : phototoxicité*

Prémédication

Antiémétique: Non (*Anti-D2 pdt la chimio)*

Corticoïdes: Non (méthylpred 40mg pdt chimio)

Surv. Systématique :

- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui
- Créat: oui

⚠ *Surv particulière*

Kétoprofène, AINS, pénicillines, ciprofloxacine, antisécrétoire

Eviter IPP et Bactrim

Adaptation de dose

Toxicité grade 2:

Discuter avec sénior 30mg/m2

Toxicité grade 3/4: arrêt

OK : Plaquettes ≥ 100000

Contraception: OUI + 6 mois
Fertilité: altérée
Allaitement contre-indiqué

Utilisation AVK: NON

Antidote: folinate de calcium
Dialyse: non

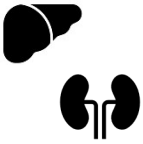
Adaptation: toujours faire confirmer par le médecin référent ou sénior HDS

MITOMYCINE C

ANTIBIOTIQUE

Mode d'action: forme des ponts entre les brins ADN
Produit des radicaux libres empêchant la division cellulaire

Elimination



1/2-vie: 1h

Mode d'admin



IV 10-15mg/m2
Endovésical 40mg/sem

Conco RTE



Oui

GCSF



Non systématique

Indications:

1-K canal anal: T3ou T1T2N1-N3 (avec RTH conco) ou méta (CT exclusive) avec le 5FU

2-K vessie: TVNIM pour les tumeurs à risque de récidive intermédiaire

3-K du colon, rectum, estomac métastatique: en 3ème ligne et plus en association

4– K du pancréas métastatique : en 3ème ligne en plus en association

Contre-indication absolue:
Vaccins vivants atténués

Contre-indication relative:
Ciclosporine, tacrolimus
Créat > 2N

Protocole radio-chimio: 45Gy avec CTH avec 1ère et 5ème sem de RTH
Mitomycine C 12mg/m2 IV bolus 1 seule injection

Toxicités

- Alopécie
- Hémato: anémie, thrombopénie ++ : nadir 4-6 sem
- Diarrhées, douleurs abdos, N/V
- Insuffisance rénale, SHU, MAT
- Pneumopathie infiltrante diffuse
- Cancers secondaires



Toxicité particulière :
Agent vésicant

Prémédication

Antiémétique: non
Corticoïdes: non

Surveillance systématique :

- NFS: Oui
- BH: Non
- Bili: Non
- Créat: Non

Adaptation de dose

Pas d'adaptation

OK : Plaquettes ≥ 100000

Contraception: OUI
Fertilité: tératogène
Allaitement contre-indiqué

Antidote: non
Dialyse: non

Adaptation: toujours faire confirmer par le médecin référent ou sénior HDS

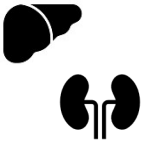
MITOXANTRONE

APPARENTÉ AUX ANTHRACYCLINES

Mode d'action: double action d'intercalant de l'ADN et d'anti -topoisomérase II

Métabolite inactif

Elimination



1/2-vie

10 à 40h

Mode d'admin



IV-dilué

15-30 min

Conco RTE



Non étudié

5 1/2 vie...

GCSF



Non systé-matique

Indications:

1– K du sein métastatique en Xième ligne: 14mg/m2 J1=J21

2-CPRCM en Xième ligne, après taxanes: 12 mg/m2 J1=J21

3– Lymphome NH, LAM: sur 3 à 5 jours consécutifs associé à un autre produit d'induction

Contre-indication absolue:

Vaccin vivant

Hypersensibilité

Phenytoine + fosphénytoine

Contre-indication relative:

Ins. Rénale > grade 3

Adaptation dose à l'initiation: IR/IH: ↓ 25%

La sécurité n'a pas été établie dans ces sous populations

Toxicités

- Insuffisance cardiaque congestive. Dose cumulée max 140mg:m2. FEVG > 50% obligatoire
- Myélosuppression (Hb> PNN > plq)
- Nausées/vomissement grade II
- Asthénie
- Alopécie grade 4
- LAM secondaire (2%)

⚠ *Toxicité particulière :*

- Vésicant
- Coloration bleutée des urines/larmes

Prémédication

Antiémétique: setron/aprépitant

Corticoïdes: non

Surveillance:

- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui
- Créat: oui

⚠ *Surv particulière*

FEVG tous les 3 mois

Nadir NFS: J10

Adaptation de dose

Toxicité grade 2: -2mg/m2

Toxicité grade 3/4: arrêt et reprise à—4mg/m2

OK : Plaquettes ≥ 100000

	DOSE	
Pleine dose	14	12
1ère réduction	12	10
2ème réduction	10	8

Adaptation: toujours faire confirmer par le médecin référent ou sénior HDS

Contraception: OUI (5 mois ap pour l'homme, 8 mois ap pour la femme)

Fertilité: tératogène jusqu'à 6 mois après

Allaitement contre-indiqué

Antidote: non

Dialyse: faible impact probable

NAB-PACLITAXEL/ABRAXANE

Taxane/Poison du fuseau

Mode d'action: Stabilisation des microtubules
Différent du TAXOL → nano-particules liées à l'albumine, d'origine humaine
= pas de solvants comme le TAXOL et TAXOTERE à risque allergique

CYP P450

Elimination



1/2-vie
13-27h

Mode admin



IV
30 min

Conco RTE



5 demi-vie

GCSF



Non systé-matique

Indications:

1– K du pancréas métastatique : en 1ère ligne en association avec la GEMCITABINE
125mg/m² J1 J8 J15 avec J1 = J28 (GMZ 1000mg/m²)

Contre-indication :
Neurotoxicité préexistante grade 2 ou +
Bilirubine > 5N

Adaptation posologique à l'initiation
- Pas d'adaptation si clairance > 30mLmin
- **Si Bilirubine > 1,5 et < 3-5N ou ASAT entre 3 et 10N** discuter report traitement ou dose diminuée d'au moins 20%

Toxicités

- Hématotoxicité
- Alopécie
- Neuropathies périphériques
- Eruptions cutanées/œdème périphérique/rashs cutanés
- Toxicité unguéale



Risque allergique : + faible que TAXOL
Risque allergie croisée

Prémédication
Antiémétique: Anti-D2: METOCLOPRAMIDE 3 J
Corticoïdes: non

Surveillance systématique :
- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui
- Créat: non

Adaptation de dose

Ok 100000 Plaquettes

Toxicité grade 2: réduction de dose
Toxicité grade 3/4: arrêt du traitement

Dose pleine	125mg/m2
1ère réd	100mg/m2
2ème réd	75mg/m2 ou 80mg/m2 J1 J15

Contraception: OUI + 1 mois après arrêt
Homme: contraception 6 mois
Allaitement déconseillé

Utilisation AVK: possible

Pas d'antidote
Dialyse: non

Adaptation: toujours faire confirmer par le médecin référent ou sénior HDS

OXALIPLATINE

SEL DE PLATINE/ALKYLANT

Mode d'action:

Formation de ponts intra-brins entre 2 guanines adjacentes —> inhibition réplication ADN

Elimination



1/2-vie

40 j

Mode d'admin



IV

2 à 6 h

Conco RTE



Possible

Oxali 85mg/m2

Pas de tox sup

GCSF



Non syst

Indications:

1– K colorectal adjuavant et métastatique

En association avec le 5FU: 85mg/m2, J1, J15 si adjuvant 12 cycles

En association au xeloda 130mg/m2 J1=J21*

2– K gastrique (péri op ou méta)

3– Autres cancers digestifs

4– CholangioK GEMOX: Oxali 100mg/m2 J1=J15

Contre-indication absolue:

IRC < 30mL/min

Neuropathie sensitive pré-existante

* dose de 130mg/m2 déclenche svt des tox durant la chimio —> ↓ dose cure suivante

Toxicités :

Neuropathie périph **aigüe** : réversible

- Crampes, laryngospasme (dyspnée), hypoesthésie, paresthésies majorés par le froid dont la durée ↑ à chaque cures

Neuropathie périph **chronique** parfois irréversible

- Paresthésies, déficit sensitif puis moteur

- Relargage: aggravation possible plusieurs mois après arrêt

***Syndrome** de **leucoencéphalopathie** post (rare)*

Dig: modérément émétisant, dysgueusie, diarrhées

Hémato : modérée (thrombopénies, neutropénies)

Hépato (si prolongée) : sd d'obstruction sinusoidal

Prémédication

Antiémétique: anti-D2 3 jours

Corticoïdes: solupred 20mg (1,1,0) 3 jours

Surv. systématique:

- NFS: oui
- BH: oui
- Bili: oui
- Créat: oui

Surv particulière

Neuropathie périphérique +++



OK : Plaquettes ≥ 50000

Adaptation de dose

Neuropathie > 7j + gêne ou sur 15 j sans gêne :

—>Si adjuvant: 75 et si méta:: discuter 65 d'emblée

Toxicité grade 3/4: arrêt du traitement

	DOSE		
Pleine dose	85mg/m²	130 mg/m2	100mg/m2
1ère réduction	75mg/m²	115 ou 110mg/m2	85mg/m2
2ème réduction	65mg/m2	100mg/m2	75mg/m2

Contraception: OUI + 4 mois pour les F et + 6 mois pour les H

Fertilité: génotoxiques

Allaitement contre-indiqué

Discuter réduction de dose chez l'insuffisant rénale légère à modérée

Allongement du temps de perfusion jusqu'à 3 h si toxicité neuro possible (non prou-

Antidote: aucun

Dialyse: non

PACLITAXEL/TAXOL

Taxane

Mode d'action:

Fixation aux microtubules —> assemblement des microtubules —> pas de dépolymérisation —> apoptose/inhibition mitose

CYP450/ 2C8 et 3A4

Elimination



1/2 vie: 15-50h

Mode d'admin



IV: 1h si <90mg/m2

3h sinon

Conco RTE



Non

5 demi-vie

GCSF



Non syst.

Indications:

1– K sein:

Adj: Après 3/4 EC: 12 TAXOL 80mg/m2 hebdo

Méta HER2: TAXOL hebdo 80mg/m2 + double blocage

Méta HER2 neg + crise viscéral: Taxol hebdo

2– K ovaire :

Carbo+ TAXOL 175mg/m2 J1=J21

Carbo (J1=J21)+ TAXOL 80mg/m2 (J1,J8,J15)

Carbo AUC 2 + TAXOL 60mg/m2: J1,J8,j15 J1=J28 (pt fragile)

3– K pulmonaire

Cisplatine ou Carbo + TAXOL : idem ovaire

Contre-indication absolue:

Hypersensibilité etoposide/cyclosporine

Inf hépatique sévère

Porphyrie hépatique et cutannée

Contre-indication relative:

Phénytoïne et phénobarbital: ↓efficacité

Ketoconazole/ritonovir: ↑ toxicité

Toxicités

- Allergie++ entre 2 et 5 min : 20-40% pts
- Neurotoxicité:
  - Sd aigu douloureux réversible
  - Neuropathie sens. dose-dep >100-300mg/m²
- Myélosuppression Nadir: J8/J10
- Bradycardie, BAV
- Cytolyse, Diarrhée
- Nausées, vomissement, mucite: modérés
- Toxicité **unguéale**

Neurotoxicité: douleur: reco ASCO

1ère intention: Duloxetine

2ème intention: gabapentine/amitriptyline

Injection à faire tjs avant le CDDP

Prémédication

Antiémétique: anti-D2

Protocole anti-allergique: 30-60 min si IV

- anti-histaminique H1 ex polaramine 1 amp
- Corticoïdes: ex dexaméthasone 20mg
- 1ère perfusion par palier progressif

Surv. systématique:

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Non
- Créat: Non

Surveillance cardio:

Bêta-bloquant

Inhibiteur calcique

Pt porteur d'un BAV

24h de délai entre injection de doxorubicine et taxol

Adaptation de dose

Toxicité grade 2: réduction

Ex neuropathie: difficulté à réaliser des gestes fins, lâchage d'objet, difficulté à la marche, trouble équilibre, douleur ++

Pleine dose	175	90	80
1ère réduction	150	80	70
2ème réduction	135	70	60

Ok:100000 plaquettes

Contraception: OUI (+ 6 mois après la chimio)

Allaitement : Non

Antidote: non

Dialyse: non

Pas de données pour adaptation posologie si insuf hépatique légère à modé-

PEMETREXED/ALIMTA

Antimétabolite (anti-folique)

Mode d'action:

En inhibant trois enzymes folates-dépendantes (DHFR, TS et GFRT) impliquées dans la synthèse des nucléotides (thymines et purines), il bloque la synthèse de la thymidine et des bases puriques et donc de l'ADN et de l'ARN.

Elimination



1/2 vie

3,5h

Mode admin



IV,

10 min

Conco RTE



5 demi-vie

GCSF



Non syst.

Indications:

1– K du poumon non épidermoïde en association au CDDP en première ligne puis en maintenance

2– K du poumon non épidermoïde en deuxième ligne en monothérapie

3– Mésothéliome malin en association au CDDP

Pleine dose: 500mg/m² (seul ou en association)

Contre-indication absolue:
Cl<45 ml/min
Vaccin amarile

Contre-indication relative:
Cytolyse>5N

Toxicités

- Toxicité médullaire (surtout si déficit en vitamines ou IR)
- Toxicité digestive (diarrhées, douleurs abdo), mucite
- Œdème palpébral
- Insuffisance rénale, cytolyse hépatique
- Rash cutané (surtout si absence de prémed par CTC) fréquent
- Larmoiement sur sécheresse oculaire

Ok: 100 000 plaquettes

Prémédication

Anti-émétiques: Non

Corticoïdes: eq 4mg Dexaméthasone po x2/j la veille, J1 et J2

Vitamines: SYSTEMATIQUE

B12: 1000mcg IM une semaine avant puis tous les 3 cycles

B9: Speciafoldine 0,4mg po/j à débuter à J-7 puis jusqu'à J21 après là dernière cure

Surv. systématique

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Adaptation de dose :

Pas de modification de dose chez patient IRC tant que DFG > 45

Toxicité	Réduction
Mucite grade 3-4	-50%
Toxicité grade 3-4 hors mucite	-25%
PNN <500 (nadir) ou Plq < 50 000	-25%

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Aux néphrotox:
AINS, diurétiques de l'anse, aminosides, cyclosporines

Contraception: OUI (+ 6 mois ap la chimio)
Allaitement : NON

Acide folique et folinique réduit les EI

Dialyse: non (a priori)

RALITREXED/TOMUDEX

Antimétabolite

analogue acide folique

Mode d'action:

Inhibition de la thymidilate-synthase (TS) —>
inhibition de la thymidine triphotase —> inhibition de la synthèse ADN

Elimination	Mode admin	Conco RTE	GCSF
triphasique 1/2 vie 198h	IV, 15min	5 demi-vie	Non

CI : IRC sévère

Indications:

Uniquement si CI aux fluoropyrimidines en situation métastatique

1– K colorectal métastatique:

- monothérapie dose initiale 3mg/m2
- Oxaliplatine-ralitrexed (TOMOX) dose initiale 3mg/m2

Contre-indication relative:
Vaccins vivants atténués
Ttt par acide folique (risque baisse efficacité)
Inf rénale

Toxicités

- Hémato (neutropénie/thrombopénie)
- Gastro-intestinale
- Hépatique (cytolyse)
- Hypomagnésémie
- Eruption cutanée/rash
- Générales (fièvres, arthralgies, crampes, fatigue +++)

Prémédication

Anti-émétiques: Anti-D2+/- sétrons
Corticoïdes: non

Surveillance systématique

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Non
- Créat: Oui

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plaquettes

Toxicité grade 1-2: réduction de dose selon pallier (cf tableau)

	Clairance	Dose
Pleine dose	> 65ml/min	3mg/m²
1ère réduction	55 à 65 ml/min	2.25 mg/m²
2ème réduction	25 à 54 ml/min	1.5 mg/m²
STOP	< 25 ml/min	**STOP**

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Contraception: OUI (++ chez H)
Allaitement : CI
Fertilité: proposer conservation

Acide folique et folinique réduit les EI

Dialyse: oui

TEMOZOLOMIDE/TEMODAL

Alkylant

Mode d'action: TMZ —> MTIC= principe actif

Ajout d'un groupe alkyle sur N7 et O6 de la guanine —> mort cellulaire

Concentration intra-tissulaire cérébrale 35-40% de la dose

Elimination



1/2 vie: 1,8h

Mode administration



PO

Conco RTE



Oui

Pic de concentration: entre 0,5 et 1,5 h

GCSF



Non syst.

Indications:

1– Glioblastome en conco à la radiothérapie

75mg/m2/jour durant toute la radiothérapie

2– Glioblastome en entretien ou après rechute

150 à 200mg/m2/jour 5 jour par mois J1=J28

Peu de données mais pas de modification de dose chez l'inf rénale ou hépatique

---

- **Toxicités**
- Nausées : si > 750mg/m2 par cycle: possible grade III/IV
- Eruption cutanée
- Hématotoxicité: nadir J21-J28

Lymphopénie ++

Thrombopénie et anémie

Rarement neutropénie



Lymphopénie quasiment constante

Utiliser du bactrim forte 3 fois par semaine

OU bactrim tous les jours

↑ risque pneumopathie à pneumocystis carinii

Adaptation de dose

Nausées: ne doit pas faire stopper le traitement

Tox gr 2: arrêt temp et si entretien ↓ de 50mg/m2

Tox gr 3/4: arrêt du traitement

En conco	Arrêt temporaire	Arrêt définitif
PNN	0,5et 1,5G/L	< 0,5G/L
PLAQ	Entre 10 et 100G/L	< 10G/L

En adj	Arrêt temporaire	Arrêt définitif
PNN	<1G/L	100mg/m2
PLAQ	<50G/L	100mg/m2

Prémédication

Antiémétique: Setron durant 4 1ers jours puis poursuite ou dompéridone 30 min avant la prise

Sétron pendant 5 jours lors de l'entretien

Repas	Sétron	TMZ	RTE	Repas
8h	9h30	10h	11h	12h

Surveillance systématique

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Non
- Créat: Non

Ok: 100 000 plaquettes

Contraception: OUI
Allaitement : Non
Fertilité M: contraction —> 6 mois ap

Antidote: non
Dialyse: non

TOPOTECAN/HYCAMTIN

Inhibiteur topoisomérase I

Mode d'action:

Inhibition de la thymidilate-synthase (TS) —> inhibition de la thymidine triphotase —> inhibition de la synthèse ADN

Elimination



1/2 vie 3h

Mode admin



IV,
30 min
Conservation +2°-8°

Conco RTE



Non étudié
5 1/2 vie

GCSF



Oui si tox

Indications:

1– K ovaire: méta:

1,5mg/m2/jour pdt 5 jours J1=J21

3mg/m2 J1,J8,j15 J1=J28

2– K du col de l'utérus:

Situation métastatique en association aux sels de platine

3– K du poumon à petites cellules: à la rechute si réintroduction de la 1ère ligne non appropriée: 1,5mg/m2/J pdt 5 J J1=J21

PO: prise unique gélules avalées entières 23 mg/m2/J pendant 5 J J1 =J21

Contre-indication absolue:
Myélosuppression +++
IR < 20mL/min

CI relative
Vaccin vivant phenytoine

Adaptation de dose initiale : DFG entre 20-40mL/min: 0,75mg/m2/J

Toxicités

- Hémato: neutropénie, thrombopénie, anémie dose-dépendant, nadir J14
- Nausées et vomissements
- Diarrhées, plus sévère si voie orale. Constipation possible
- Mucite
- Alopécie très fréquente
- Plus rarement : réaction anaphylactique, hyperbili, pneumopathie interstitielle, toux et dyspnée.

Prémédication

Anti-émétiques: anti-D2

Corticoïdes: non

Surveillance systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plaquettes

Adaptation de dose initiale : DFG entre 20-40mL/

	IV	PO	IV
pleine dose	1,5mg/m2	2,3mg/m2	0,75mg/m2
1ère réd	1,25mg/m2	1,9mg/m2	
2ème réd	1mg/m2	1,5mg/m2	

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Contraception: OUI (3 mois ap femme et 5 mois homme)
Allaitement : CI
Fertilité: génotoxique

Antidote: non
Dialyse: possible

TRABECTIDINE / YONDELIS

ALKYLANT/ *tétrahydro-isoquinolines*

Mode d'action: Fixation à la petite courbure de l'ADN et modification/cassure des brins

CYP3A4.

Elimination



Foie 99%.

1/2 elim : 180h

Perfusion



IV - dilué

3h ou 24h

En dernier

Conco RTE



Non étudié.

GCSF



Non syté-matique

Indications:

1– Sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide (liposarcome et léio-myosarcome) : 1.5mg/m²sur 24h.

2– K ovaire récidivant platine sensible : association avec CAELYX (DLP) : 1.1mg/m² sur 3h (se discute si situation particulière)

Contre-indication absolue:
Vaccins vivants
Infection grave
Conso d'alcool

Contre-indication relative:
Insuffisance hépatique sévère
DFG < 30 ml/min

- **Toxicités**
- Myélosuppression (PNN = Plq > Hb)
- Toxicité hépatique
- Fatigue, diarrhée
- Pas d'alopécie (3%)
- Syndrome de fuite capillaire (hypoalbumin

Toxicité particulière :

- *Vésicant*
- *Rhabdomyolyse (CI si CPK >2.5N)*

Pas de toxicité cumulative.

Adaptation de dose : si durant le cycle :

-Neutropénie < 500/mm3

- Thrombopénie < 25.000/mm3

- Bili > 1.5N,

- ASAT/ALAT > 2.5N si monothérapie, > 5N en cas de traitement par bithérapie

-Toute autre réaction indésirable cotée 3 ou 4

OBLIGATOIRE AVANT PRESCRIPTION :

- PNN ≥ 1 500/mm3-Pq ≥ 100 000/mm3 - Hb > 9g/dL
- Bili N, PAL, ASAT, ALAT < 2.5N,
- Créat ≥ 30 mL/min (mono), > 60mL/min (combiné)

Prémédication

Antiémétique: PLITICAN

Corticoïdes: 20 mg d'éq DXM 1h avant perfusion.

Premed par celestène la veille puis pendant 48h

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Oui

Surv particulière

CPK, Alb

Ok: 100 000 plq

Contraception : oui
Fertilité : tératogène

	Sarcome des tissus mous	Ovaires	
	Yondelis	Yondelis	DLP
pleine dose	1,5mg/m2	1,1mg/m2	30mg/m2
1ère réd	1,2mg/m2	0,9mg/m2	25mg/m2
2ème réd	1mg/m2	0,75mg/m2	20mg/m2

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Antidote: inconnu
Dialyse : possible

Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf)

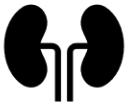
ANTIMETABOLITES

Mode d'action:

Trifluridine : antinéoplasique analogue nuléosidique de la thymidine.

Tipiracil : inh de la thymidine phosphorylase, freine la dégradation de la trifluridine.

Elimination



Majoritairement rénale

Demi vie 2h

Mode d'admin



Avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin du

Conco RTE



Oui possible

GCSF



Conseils de GCSF quotidiens de J14 à J19

Indications:

Indication thérapeutique :

1. CCR métastatique : En monothérapie ou en en association au Bevacizumab en ligne avancée

2. ADK gastrique métastatique : En ligne avancée.

Contre-indication :

Insuffisance rénale terminale

Insuffisance hépatique modéré à sévère

Intolérance au lactose

Vaccins vivants

Posologie à l'initiation et adaptation

35 mg/m2/dose, à raison de deux doses par jour. **Ne pas dépasser 80mg/dose.**

Du jour 1 à 5 puis du jour 8 à 12 de chaque cycle (un cycle = 28 jours).

Même posologie en monothérapie ou en association au Bevacizumab.

Insuffisance rénale sévère : débuter à 20 mg/m2/dose, (diminution possible à 15 mg/m2/dose).

Toxicités

- **Très fréquent (≥1/10)** : neutropénie, anémie, thrombopénie, nausées/ vomissement, diarrhée asthénie, anorexie.
- **Fréquent (≥1/100, ≤1/10) :** neutropénie fébrile, hyperbilirubinémie, dysgueusie, stomatite, constipation, alopécie, rash, prurit, infection des voies respiratoires.

Prémédication

Discuter prévention primaire nausées et diarrhées

Surv. systématique :

- NFS: Oui hebdomadaire
- BH: Oui / 15 jours
- Bili: Oui / 15 jours
- Créat: Oui / 15 jours
- Protéinurie baseline et mensuellement

Adaptation de dose en cours de traitement :

Interrompre temporairement la prise si :

Neutropénie fébrile, neutropénie grade 4, thrombopénie grade 4, ou toxicité non hématologique grade ≥ 3.

Reprise à dose réduite possible si :

PNN > 1,5 G/L, Plq > 75 G/L, résolution de la toxicité à un grade 1.

Premiere réduction de dose 30 mg/m²/dose

Seconde réduction de dose : 25 mg/m²/dose

Troisième réduction de dose 20 mg/m²/dose

Insuffisance rénale sévère : débuter à 20 mg/m2/dose,

Contraception: Oui, poursuite contraception après arrêt Lonsurf

+ 6 mois pour F

+ 3 à 6 mois pour H

Interactions médicamenteuses à risque :

- Antiviraux substrat de la thymidine (Zidovudine)
- Médicaments interagissant avec transporteurs CNT1, ENT1 et ENT2
- Inhibiteurs de l'OCT2 et du MATE1
- Antiacides gastriques

Pas d'interaction avec les CYP.

VINBLASTINE/vinvelbe

Poison du fuseau

Mode d'action: Inhibe la polymérisation de la tubuline en microtubule. Bloque la division cellulaire.

CYP P450.

Elimination



Hépato-biliaire

1/2 elim : 1.6 heures

Perfusion



IV - perfusion rapide 5 à 10 mi-

Conco RTE



Non étudié.

GCSF



Non syté-matique

Indications en Oncologie solide :

1– Tumeurs de vessie protocole MVAC (Mtx-Vinblastine-Adriamycine-Cisplatine): Vinblastine 3 mg/m² à J1—J15-J22, ou MVAC dose dense Vinblastine 3 mg/m² tous les 15 jours

2– Cancer du testicule protocole VeIP (Vinblastine, Ifosfamide, Cisplatine): 0.11 mg/kg J1, J2.

Contre-indication relative:
Insuffisance hépatique sévère

Si bilirubine > 50 umol/L : Diminution dose 50%

- **Toxicités**
- Myélosuppression (PNN = Plq > Hb)
- Toxicité digestive (dont constipation)
- Mucite
- Céphalées, risque de crises convulsives
- Neuropathie périphérique
- Bronchospasme

Faiblement émétisant et faiblement neutropéniant MAIS prescrit dans des protocoles en association, fortement émétisantes et neutropéniantes.

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui

Réduction de dose :

Surveillance de la fonction hépatique.

Réduction par paliers de 25% sauf en cas de toxicité hépatique sévère (diminution de l'élimination)

Ok: 100 000 plaquettes

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

VINCRISTINE

VINCA-ALCALOIDE issue de la pervenche de Madagascar

CYP 450 3A4

Mode d'action:

Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline en microtubules -> bloque la division cellulaire.

Elimination



Hépatique à 80%

Demi-vie terminale 85h

Perfusion



Bolus sur 10 à 30 minutes (onco)

Conco RTE



Risque de majo tox neuro.

GCSF



Non syté-matique

Indications:

Hématologique : LAL, lymphome, myélome

Oncologique : Sarcome, cancer poumon petites cellules, gliome de bas grade (protocole PCV), cancer du sein (métastatique)

Adaptation de dose à l'initiation:

Posologie départ 1.4 mg/m² sans dépasser 2 mg de dose totale par injection. **Si bilirubine > 50 umol/L** - > Dose réduite initiale réduite 50%.

CI absolue:
Insuffisance hépatique sévère
Allergies
Vaccin vivantet amarile
Occlusion ou à risque
Maladie neuromusculaire, charcot marie-tooth
Neuropathie périphérique
Radiothérapie hépatique

Toxicités

- Hémato (thrombopénie)
- Digestive : Constipation ++, N/V
- Mucite
- Encépalopathie
- Neuropathie périphérique (dose dépendante, sensitivo-motrice
- Myalgies
- Polyurie, rétention aigue d'urine
- SIADH



Toxicité particulière : ***Risque occlusif***

Surveillance Systématique :

- NFS: Oui
- BH: non
- Bili: non
- Créat: Oui

Adaptation de doses :

En cas de toxicité limitante (digestive et neurologique principalement) diminution de 50% de la dose.

Ok: 80 000 plaquettes

Contraception : oui
Fertilité : risque stérilité

Antidote: inconnu
Dialyse : peu efficace

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

VINFLUNINE

VINCA-ALCALOÏDE / POISON DU FUSEAU

Mode d'action:

La vinflunine inhibe la polymérisation en microtubules. Cette action arrête les cellules en mitose et induit la mort cellulaire

CYP 3A4

Elimination



2/3 selles
1/3 urines
Demi-vie 40h

Mode admin



IV
20 min

Conco RTE



Pas de donnée

GCSF



Pas systématique

Indications:

1– K de de vessie : 320 mg/m² toutes les 3 semaines

- Si ATCD radiothérapie pelvienne : 280 mg/m²
- Ins. Hépatique légère : 250 mg/m² - I
- Ins. Hépatique modérée 200 mg/m²
- Clairance 40-60 mL/min : 280 mg/m²

Contre-indication absolue:
Hypersensibilité

Contre-indication relative:
Infection / Allaitement

- **Toxicités**
- Alopécie
- Hématotoxicité
- AEG
- Diarrhées / Constipation
- Nausées / vomissements
- Douleurs abdo
- Myalgie
- Neuropathies périphériques

Attention l'utilisation de la VINFLUNINE n'est plus remboursée depuis 2016 et n'est plus censée être utilisée +++

Prémédication

Anti-émétiques: anti-D2
Corticoïdes: non

Surveillance systématique :

- NFS: Oui
- BH: Non
- Bili: Non
- Créat: Non

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plaquettes

	DOSE
Pleine dose	320
1ère réduction	280
2ème réduction	150

Adaptation: toujours faire confirmer par un sénior HDJ

Contraception: Oui + 3 mois ap ttt
Altère Fertilité H+F
Allaitement : Contre indiqué car pas de donnée

Antidote : Non

VINORELBINE/NAVELBINE

VINCA-ALCALOÏDE / POISON DU FUSEAU

Mode d'action:

Poison du fuseau, inhibition de la polymérisation de la tubuline entrapinant un blocage de la division mitotique en phase G2 et une mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante

CYP 3A4

Elimination



1/2 vie 40h

Mode admin



IV10-30min
Sur KT +++
Rinçage +++
Conservation +2°-8°

Conco RTE



possible

GCSF



Oui si association platine

Indications:

1– K du poumon non à petites cellules:

- Adjuavant 30mg/m2 J1-J8 avec CDDP au J1, J1=J21, 4 cycles
- Si PO 60mg au J1 et J8, peut être augmenté à 80mg au 2ème cycle
- Concomittant à la RTH pour les stades III: 15mg/m2 J1,J8 avec CDDP J1 J1=J21 2 à 4 cycles

2– K du sein méta

PO 60mg J1,J8,j15 en association avec CAPECITABINE de J1 à J14

PO: prise unique à la fin d'un repas léger, pas mâcher no ouvrir
Max 160mg/semaine

Contre-indication absolue:

I hépatique Sev
I Respi avec O2
Infection S < 2 sem
SI PO: malabsorption/chir estomac et grêle
Vaccin anti-malarique

Contre-indication relative:

Vaccin vivant atténué
phénytoïne

Toxicités

- Hémato: leucopénie, anémie, thrombopénie
  Dose-dépendant, nadir J7-J10.
  Bref et non cumulatif.
- Nausées, vomissements
- Constipation, iléus paralytique +++
- Neuro : paresthésies, diminution ROTs.

Cumulatif, réversible.

- Rare : trouble du rythme cardiaque, ischémie, douleur : plus fréquent en association avec anthracyclines ou si coronarien, dyspnée, bronchospasme, hyponatrémie, SIADH, augmentation créatinémie, myalgies

Prémédication

Anti-émétiques: anti-D2
Corticoïdes: non

Surv. Systématique :

- NFS: Oui
- BH: Oui
- Bili: Oui
- Créat: Non



Extravasation: risque +++ nécrose cutanée
3-4 semaines après
Si extravasation : antidote hyaluronidase 250UI/mL
1mL autour de la lésion
Pansement chaud



Eviter l'utilisation des macrolides/ketoconazole

Adaptation de dose

Ok: 100 000 plq

Insuffisance hépatique modérée (bili < 2N et ASAT/ALAT <5N discuter de débuter à 25 mg/m².

Inf hep sévère : discuter débuter à 20 mg/m²

	IV	PO
pleine dose	30mg/m2	80mg/m2
1ère réd	25mg/m2	60mg/m2 OU SI –60 ne pas augmenter
2ème réd	20mg/m2	

Contraception: OUI + 3 mois ap
Allaitement : CI

Antidote: non
Dialyse: non

AFLIBERCEPT

(ZALTRAP)

Anti VEGF



Mode d'action : Bloque l'activation des récepteurs du VEGF et ainsi inhibe la néoangiogénèse et la croissance tumorale.

Demie vie : 6 jours

Elimination :

- Par liaison au VEGF endogène pour former un complexe stable inactif
- Par catabolisme protéique

Indication thérapeutique :

- En association au FOLFIRI dans le cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après traitement à base d'OXALIPLATINE

Posologie :

4mg/kg de poids corporel

Toxicités :

- Hémorragie (épistaxis, …)
- Perforation gastro-intestinale et fistule
- HTA
- Insuffisance cardiaque
- Thromboses artérielles et veineuses
- Protéinurie
- Pancytopénie
- Ostéonécrose de mâchoire
- Dysphonie

Adaptation de dose :

- Arrêt de l'utilisation d'AFLIBERCEPT si toxicité
- 2mg/kg si récidive de protéinurie >2g/j
- Suspension temporaire pendant au moins 4 semaines avant toute intervention chirurgicale prévue
- En cas de cytopénie, administration retardée jusqu'à numération des neutrophiles ≥ 1,5 x 10^9 /l ou une numération plaquettaire ≥ 75 x 10^9 /l.

Mode d'administration :

- perfusion IV d'1 heure puis chimio FOLFIRI (important de respecter cet ordre pour surveillance du risque hémorragique)
- Toutes les 2 semaines

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité, cicatrisation incomplète

Contre-indications relatives :

HTA, pathologie cardiaque ou protéinurie préexistante, cytopénie, évènement thromboembolique veineux ou artériel en cours ou récent, insuffisance rénale grave

Bilan pré-thérapeutique :

- NFS, CRP
- Bilan rénal : créatininémie, ionogramme sanguin, protéinurie, rapport prot/ créatininurie sur échantillon ou 24h
- Bilan hépatique complet
- Bilan cardiaque (consultation, ECG et ETT) + TA contrôlée
- Bilan dentaire et soins dentaires préventifs

Surveillance type :

- Examen clinique régulier, poids, constantes (TA +++), recherche de saignement ou thrombose
- NFS, créat, protéinurie, BH
- ETT tous les 3 mois la première année (surtout chez les patients à haut risque CV)

Interactions médicamenteuses majeures :

- Absence d'interaction médicamenteuse
- Prudence en cas d'association avec les biphosphonates du fait du risque d'ostéonécrose de mâchoire

AMIVANTAMAB

(Rybrevant)

Anticorps bispécifique



Mode d'action : Anticorps bispécifique de type IgG1 dirigé contre les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGF) et du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (MET)

Demi-vie : 15,7 jours

Elimination : catabolisme protéique

Indication thérapeutique :

- pour le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC)

* L1 CBNPC avancé, *EGFR muté exon 20*, en association au CARBOPLATINE-TAXOL

*L2 CBNPC avancé, *EGFR muté exon 21 ou Ex19del*, après échec des sels de platine, en monothérapie.

Posologie :

Tableau 2 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indési

Dose*	1ère modification de dose	2ème modification de dose
1 400 mg	1 050 mg	700 mg
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg

* Dose à laquelle l'effet indésirable est survenu

Prémédication selon schéma COCOON : Corticothérapie / Doxycycline 100 mg matin et soir et chlorex ongle

Toxicités (par ordre de fréquence) :

- Réaction cutanée (76%) : rash acnéique, prurit, xérose, / !\ à la nécrolyse épidermique toxique !
- Réaction liée à la perfusion (1ère et 2e dose+++)
- Onychopathie (47%)
- Hypoalbuminémie+++, hypocalcémie
- OMI et autres œdèmes (26 %)
- Asthénie (26 %), vertiges, myalgies
- Dig : Stomatite, nausées et constipation (23 %), *? ASAT, ALAT, PAL*
- Ophtalmo : vision trouble (BAV) à kératite (0,5%), *?* taille des cils
- PID (1%)

Surveillance type :

-Surveillance clinique (cutanée, dyspnée, toux, fièvre)

-Photoprotection

- NFS, iono, creat, ASAT, ALAT, bili, albu, bHCG

Interactions médicamenteuses :

Déconseillée avec autres anticorps monoclonaux (-mab)

Tableau 4 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevant toutes les 3 semaines

Patient de poids inférieur à 80 kg			
Semaine	**Dose (par poche de 250 mL)**	**Débit de perfusion initial**	**Débit de perfusion ultérieur**
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 *Jour 1*	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 *Jour 2*	1 050 mg	33 mL/h	50 mL/h
Semaine 2	1400 mg	65 mL/h	
Semaine 3	1400 mg	85 mL/h	
Semaine 4	1400 mg	125 mL/h	
Semaines suivantes*	1 750 mg	125 mL/h	
Patient de poids supérieur ou égal à 80 kg			
Semaine	**Dose (par poche de 250 mL)**	**Débit de perfusion initial**	**Débit de perfusion ultérieur**
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 *Jour 1*	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 *Jour 2*	1 400 mg	25 mL/h	50 mL/h
Semaine 2	1 750 mg	65 mL/h	
Semaine 3	1 750 mg	85 mL/h	
Semaine 4	1 750 mg	125 mL/h	
Semaines suivantes*	2 100 mg	125 mL/h	

Contre-indication absolue : Grossesse, Hypersensibilité à l'AMIVANTAMAB ou excipient

Contre-indication relative : IRC sévère (cl = 30 non étudié), insuffisance hépatique modéré ou sévère (non connu), âge <16 ou >87ans, vaccins vivants ou atténués, allaitement, précaution sur la conduite de véhicule

Bilan pré-thérapeutique :

- Mutation activatrice EGFR
- Contraception efficace jusqu'à 3mois après
- NFS, iono, creat, ASAT, ALAT, bili, albu, bHCG

Adaptation de dose :

- Si EI de grade 3, suspendre ttt jusqu'à retour de l'EI à un grade = 1 ou retour à l'état initial, si grade 4, stop définitif.

- Réaction liée à la perfusion
  * **grade 1-3** : si plus de symptômes, reprendre la perfusion à 50 % du débit précédent puis si pas de récidive, débit normal + prémédication obligatoire avant dose suivante.
  * **grade 3récidiv-4** (/!\) : arrêter définitivement.

- Réaction cutanée/onychopathie : si pas d'amélioration d'un grade 2, 2 semaines après, diminuer dose selon tableau.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) : stop définitif

BEVACIZUMAB

(AVASTIN)

Anti VEGF



Mode d'action : inhibe la formation de nouveaux vaisseaux en empêchant la liaison de VEGF aux récepteurs endothéliaux.

Demie vie : 20 jours

Elimination : pas uniquement rénale et hépatique

Indication thérapeutique :

1) K dig M+ : en asso avec 5FU/Ac folinique avec ou sans irinotécan
2) K sein M+ : en asso avec paclitaxel ou docetaxel

3) ADK pulmo non opérable ou M+ : en asso avec sels de platine x6 cycles puis monothérapie

4) K gynéco : en asso au sels de platine/paclitaxel en L2

5) K neuro : L1 Gliobastome avec RTE-TEMODAL, L2 Gliomes en rechute

Posologie : plusieurs options

5 mg/kg / 2 semaines : dig,

7,5 mg/kg /3 semaines : dig, pulmo, neuro

10 mg/kg /2 semaines : dig, sein, rein, neuro

15 mg/kg /3 semaines : dig, sein, pulmo, neuro

Toxicités (par ordre de fréquence) :

- HTA
- Protéinurie
- Retard de cicatrisation
- Hémorragie : épistaxis, gingivorragie, … à plus importante
- Thromboses artérielles ou veineuses

Adaptation de dose :

- Pas d'adaptation de dose, si effets secondaires : arrêt du traitement de façon définitive ou transitoire.
- En neuro-onco : si HTA difficilement contrôlable ou protéinurie importante, peut se discuter une diminution au pallier inférieur (15->10->7.5 mg/kg)
- Arrêt transitoire de l'Avastin en amont d'une chirurgie planifiée et jusqu'à 28 jours après voire jusqu'à cicatrisation complète selon l'opération.

Mode d'administration :

- IV, solution à diluer dans Nacl pour perfusion
- Sur 90min la 1ère injection puis si pas d'incident 2e injection sur 60min puis sur 30min par la suite
- Si extravasation : non irritant, non vésicant

Contre-indication absolue : Hypersensibilité à d'autres Ac recombinant, grossesse, fistule, perforation digestive

Contre-indication relative : HTA, thrombose non anticoagulée, coronaropathie non équilibrée, protéinurie préexistante, insuffisance rénale grave, cytopénie

Bilan pré-thérapeutique :

- Protéinurie des 24h (si >3g/24h avis néphro avant de débuter BEVACIZUMAB)
- Bilan dentaire
- bHCG
- TA

Surveillance type :

- Bio : NFS, iono, créat, LDH
- TA et BU avant chaque injection, si BU ≥ ++ faire réaliser protéinurie des 24h ou protéinurie/créatinurie sur échantillon

Pas d'interactions médicamenteuses majeures prouvées mais risque augmenté d'anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) en association avec le Sunitinib.

CETUXIMAB

(ERBITUX)

Anticorps monoclonal anti EGFR



Mode d'action : Bloque la dimérisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et ainsi inhibe la prolifération tumorale + induit l'apoptose.

Demie vie : Entre 70 et 100h (2 à 4j)
Elimination : protéolytique puis urinaire

Indication thérapeutique :

1) Cancer colorectal métastatique (EGFR non muté, RAS sauvage) en monothérapie ou association avec IRINOTECAN ou avec FOLFOX
2) Cancer épidermoïde ORL :
Conco RT si maladie localement avancée
Conco sels de platine en cas de maladie récidivante ou M+

Posologie :

Si administration 1x/ semaine :

1ère dose : 400mg/m² en 2h (5mg/min max)
Administrations ultérieures : 250mg/m² en 1h (10mg/min max)

Si administration 1x/2 semaines :

1ère dose : 500mg/m² en 2h
Administrations ultérieures : 500g/m² en 2h

Toxicités (par ordre de fréquence) :

- Réactions liées à la perfusion
- Eruption acnéiforme
- Hépatotoxicité
- Hypomagnésémie
- Diarrhées, nausées, vomissements
- Céphalées, conjonctivite

Adaptation de dose :

- Interrompre si réaction cutanée sévère ≥ grade3
- Si réaction cutanée grade ≤ 2 :

	Hebdo	/15j
1ère réaction	Repris à 250mg/m²	Repris à 500mg/m²
2eme réaction	200mg/m²	400mg/m²
3eme réaction	150mg/m²	300mg/m²
4eme réaction	STOP définitif	STOP définitif

Mode d'administration :

- IV, sur 2h généralement (sauf si hebdo 250mg/m²)
- ERBITUX avant IRINO/FOLFOX, avant sels plat.
- Admin hebdo (ORL ou CCR) ou 1x/15j (CCR, ORL + sels plat)
- Débuter 1 semaine avant RT
- Prémédication : Polaramine + CTC

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité sévère (grade 3-4), RAS muté

Contre-indication relative :

Age > 75ans, Grossesse, allaitement, atcd de kératite

Bilan pré-thérapeutique :

- Statut KRAS/NRAS
- Bio : NFS, iono, créat, BH complet, albumine, protéines sériques, Ca^{2+}, Mg^{2+}

Surveillance type :

- Clinique : pendant et 1h après la perfusion
- NFS, iono, créat, BH complet (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bili), albumine, protéines sériques, Ca^{2+}, Mg^{2+}

Interactions médicamenteuses majeures :

- Absence d'interaction médicamenteuse connue

ENFORTUMAB-VEDOTIN (PADCEV)

ADC : Anticorps conjugué



Mode d'action : anticorps (IgG1 kappa humain) ciblant la nectine-4 (protéine d'adhésion) des cellules urothéliales, conjugué à un agent de perturbation des microtubules (MMAE) via un agent de liaison sensible au clivage protéolytique

Demie vie : 3,6 jours (ADC) et 2,6 jours (MMAE)
Elimination : hépatique (75%) et urinaire (25%)

Indication thérapeutique :
L1 (accès précoce) : en asso avec PEMBROLIZUMAB pour carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Reste indiqué en L3 (AMM), en monothérapie, pour le C. urothélial localement avancé ou M+ ayant déjà reçu une chimio à base de sels de platine et inhibiteur de PD1 ou PDL1

Posologie : 1,25 mg/kg (max 125 mg chez patients ≥100kg)

Toxicités : asthénie (46%)
Cutanées (55%) : **toxidermies graves** (Lyell ou syndrome de stevens-Johnson), alopécie, prurit, rash maculo-papuleux, xérose cutanée
Métaboliques : **acido-cétose diabétique**, hyperglycémie (14%)
Digestives : ↘ appétit (44%), diarrhée (37%),nausées (36%), dysgueusie, perte de poids, vomissements
Neurologiques : **neuropathie périphérique sensitive** (38%)
Pulmonaires : pneumopathie (2,2%), PID (0,3%)
Ophtalmologiques : troubles oculaires (40%) dont kératite, xérose ophtalmique
Réaction liée à la perfusion (9%)
Hématologiques : anémie (26%), neutropénie fébrile (4%), neutropénie, thrombopénie
Biologiques : ↗ ASAT (15,3%), ↗ ALAT (12%), ↗ créatinine (50%), troubles ioniques (hyponatrémies, dyskaliémies)

Mode d'administration :
- IV pendant 30 minutes
- J1, J8 (J1=J21) *J1, J8, J15 (J1=J28) si L3*

Si extravasation : irritant et potentiellement vésicant

Contre-indication absolue : Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients

Contre-indication relative : Vigilance dans l'insuffisance hépatique modérée à sévère (pas de données mais potentielle augmentation de la toxicité)
Pas d'adaptation rénale (pas de données si cl <15ml/mn)

Bilan pré-thérapeutique (à jeûn) :
- NFS, ionogramme sanguin, créatinémie, albumine, calcémie, BH (ASAT,ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée)
- Glycémie à jeûn, Hb1Ac
- TSH, T3 et T4

Surveillance type :
NFS-plq, BH, ionogramme, créatinémie, albuminémie, calcémie, glycémie à jeûn

Interactions médicamenteuses majeures :
Le MMAE est métabolisée par oxydation par le CYP3A4.
Le MMAE est un substrat de la P-glycoprotéine
- Principales interactions : **pas d'adaptation de posologie**

Ketoconazole (inhibiteur du CYP3A) : ↗ de l'exposition au MMAE (monitorer la toxicité).
Rifampicine (inducteur du CYP3A4) : ↘ de l'exposition au MMAE.

Adaptation de dose :

Palier 1	1,0 mg/kg (max 100 mg)
Palier 2	0,75 mg/kg (max 75 mg)
Palier 3	0,5mg/kg (max 50 mg)

Suspicion toxidermie grave : Arrêt immédiat + avis spécialiste
Réaction cutanée grade 3 ou grade 2 avec fièvre et/ou s'empirant : Arrêt jusqu'à résolution ou grade ≤ 1 + avis spécialiste, discuter reprise à un palier inférieur
Hyperglycémie > 250 mg/dl : Arrêt jusqu'à ↘ glycémie <250 mg/dl, reprise à la même dose
Neuropathie périphérique grade 3 : arrêt définitif, grade 2: arrêt jusqu'à diminution gr 1 et reprise à la même dose si 1er épisode (reprise à un palier inférieur si récidive)
Pneumopathie inflammatoire/PID : grade 3 : arrêt définitif, grade 2 : suspendre jusqu'à grade ≤ 1, puis reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier

Mirvetuximab Soravtansine (ELAHERE)

ADC : Anticorps conjugué



Mode d'action : anticorps (IgG1 kappa humain) ciblant la le récépteur alpha du folate (Frα) des cellules ovariennes cancereuses, conjugué à un agent inhibiteur des microtubules (le DM4)

Indication thérapeutique (Accès précoce) : En monothérapie, cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (marquages 2+ ou 3+ dans au moins 75% des cellules tumorales), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.

Posologie : 6 mg/kg toutes les 3 semaines (Poids selon la formule du poids idéal ajusté (PIA).

PIA = poids idéal (PI [kg]) + 0,4 × (poids réel [kg] – PI)

Poids idéal (chez la femme) [kg] = 0,9 × taille [cm] – 92

Toxicités :

Toxicité ophtalmologique (30%) : vision floue, sècheresse occulaire, keratite, photophobie, douleurs oculaires, photophobie.
Pneumopathie interstitielle diffuse (<5%)
Neuropathie périphérique (20%)
Toxicité digestive : nausée, diarrhée, douleurs abdominales.
Céphalées
Perturbation du bilan hépatique (cytolyse voire hyperbili)
Anémie, thrombopénie, neutropénie.
Douleurs articulaires
Risque de réaction lors de la perfusion/hypersensibilité.

Adaptation de dose :

- Dose de départ : 6 mg/kg
- 1er pallier réduction : 5 mg/kg
- 2nd pallier réduction : 4 mg/kg

Interactions médicamenteuses majeures :
Le DM4 est métabolisée par oxydation par le CYP3A4.

- Principales interactions :
Ketoconazole (inhibiteur du CYP3A) : ↗ l'exposition au DM4
Rifampicine (inducteur du CYP3A4) : ↘ l'exposition au DM4

Mode d'administration :
- IV avec première perfusion avec des paliers de vitesse (1mg/min pendant 30 min puis 3mg/min pendant 30 minutes puis 5 mg/min). Perfusion 5 mg/min ensuite.

Contre-indication absolue : Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients

Contre-indication relative :
Bilirubine > 1.5 x la normale.
Pas d'adaptation rénale (pas de données si cl < 30 ml/mn)

Bilan pré-thérapeutique
- Consultation ophtalmologie pré-thérapeutique obligatoire, et correction des pathologies ophtalmologiques pré-existantes.

Surveillance type :
NFS, BH, ionogramme, créatinémie, albuminémie

Gestion des principaux effets secondaires spécifiques :

Toxicité ophtalmologique **:**
- Kératite superficielle : suspension du traitement et reprise à résolution (possible sans réduction de dose en cas de 1er épisode si rapidement résolutif < 14 jours).
- **Ulcère cornéen** : Suspension puis réintroduction à résolution avec réduction d'un pallier.
- **Perforation de cornée** : arrêt définitif.

Toxicité pulmonaire : PID grade 1 surveillance, grade 2 pause thérapeutique puis reprise avec discussion sur baisse de dose. Grade 3 ou plus discuter arrêt définitif.

Toxicité neurologique : Reduction de pallier à partir de neuropathie grade 2. Discuter arrêt du traitement si neuropathie grade 3 ou plus.

Réaction à la perfusion si grade 2 arrêt du traitement et reprise à résolution avec réduction 50% du débit, puis prémedication la veille du traitement par dexa 8 mg. Si grade 3 ou 4 discuter avis spécialisé avant reprise.

PANITUMUMAB

(VECTIBIX)

Anticorps monoclonal anti EGFR



Mode d'action : Bloque la dimérisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et ainsi inhibe la prolifération tumorale + induit l'apoptose.
Demie vie : 7,5 jours
Elimination : dégradation catabolique

Indication thérapeutique : Cancer colorectal méta avec statut RAS non muté.

1) L1 en asso FOLFOX ou FOLFIRI
2) Monothérapie après échec de chimio à base de fluoropyrimidine, oxali et irinotécan
3) L2 en asso FOLFIRI après première ligne de chimio à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).

Posologie :

6 mg/kg toutes les deux semaines

Toxicités (par ordre de fréquence) :

-Réactions cutanées 94% (rash, dermatite acnéiforme, prurit, érythème, xérose, alopécie)
- Diarrhées (46%), nausées, vomissements, douleurs abdo
-Asthénie (35%), fièvre
-Anorexie (30%)
-Perionyxis (20%)
-Conjonctivite, kératite
Bio : hypomagnésémie, hypoK, anémie

Adaptation de dose :

Apparition de symptômes cutanées de grade 3

Développement de symptômes cutanés : grade ≥ 3[1]	Administration de Vectibix	Évolution	Adaptation posologique
Première apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la deuxième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la troisième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la quatrième apparition	Arrêter le traitement	-	-

[1] Les réactions de grade ≥ 3 sont définies comme les réactions sévères ou engageant le pronostic vital.

Mode d'administration :

- IV, solution à diluer

- Sur 60 min la 1ère injection puis si pas d'incident 2e injection sur 30min-60min.

-Si doses >1000 mg en 90 min.

Contre-indication absolue : Pneumopathie interstitielle/ Fibrose pulmonaire/ Hypersensibilité/ RAS muté

Contre-indication relative : Grossesse & Allaitement (jusqu'à 2 mois après dernière injection)/Patient de moins de 15 ans/ Insuf hépatique et rénal/kératite

Bilan pré-thérapeutique :
- Détermination du statut RAS (KRAS et NRAS)
- Bilan cutané et pulmonaire
- Bilan bio (notamment Mg et calcium)
- Etat nutritionnel

Surveillance type :

- Clinique et notamment cutanée
- Bio : NFS/ Creat, iono / Bilan hépatique/ Mg. (toutes les 2 semaines et 8 semaines après arrêt de TT)

Interactions médicamenteuses :

Association avec des chimiothérapies associant du bevacizumab (infection,décès)

PERTUZUMAB

(PERJETA)

Anticorps monoclonal anti HER2



Mode d'action : Bloque la dimérisation du récepteur HER2 + l'hétérodimérisation avec EGFR, HER3, HER4 inhibant ainsi les voies de signalisation MAPk et PI3k, induisant un arrêt de la prolifération tumorale et l'apoptose.
Demi-vie : 18 jours
Elimination : catabolisme protéolytique

Indication thérapeutique : - UTILISE DEPUIS PHESGO

- Cancer du sein précoce en association au TRASTUZUMAB + Chimio :

- Néoadjuvant d'un cancer du sein HER2+ localement avancé, inflammatoire ou à risque élevé de récidive
- Adjuvant d'un cancer du sein HER2+ à risque élevé de récidive

- L1 : Cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+ en association au TRASTUZUMAB et DOCETAXEL et n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti HER2 ou de chimiothérapie

Posologie :

Dose de charge initiale : 840mg administrés en 60min
Dose d'entretien : 420mg administrées en 30 à 60 min toutes les 3 semaines

En situation métastatique : ttt jusqu'à progression ou toxicité inacceptable
En situation néoadjuvante : 3 à 6 cycles de traitement
En situation adjuvante : 1 an (jusqu'à 18cycles ou rechute ou toxicité)

Toxicités (par ordre de fréquence) :

- **Diarrhées**
- **Alopécie**
- **Nausées / Vomissements**
- **Asthénie**
- **Neutropénie**

Mais aussi : Réaction à la 1ère perfusion, Mucite, prurit, onychopathie, éruption cutanée, Insomnie, bouffées de chaleur, épistaxis, vertige, stomatite, rhinopharyngite, Toux, dyspnée, Arthromyalgies, Neuropathie périphérique, céphalée, paresthésie, dysfonction ventriculaire gauche

Adaptation de dose :

- Diminution de dose non recommandée
- Arrêt si FeVG <50%, réévaluer FeVG pour réintroduire pertuzumab
  - Si arrêt du traitement par TRASTUZUMAB : arrêt du PERTUZUMAB
  - Si arrêt du DOCETAXEL : poursuite du TRASTUZUMAB et PERTUZUMAB possible

Mode d'administration :

- IV toutes les 3 semaines
-La 1ère 840mg en 1h puis 420mg en 30min
- Surveillance 30 à 60min après la fin de chaque perfusion
-Si absence de ttt pendant ≥ 6 semaines, refaire dose de charge puis entretien

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, Allaitement, Patients < 15ans, FeVG <50%

Contre-indication relative :

Patients de 15 à 18ans, Grossesse, Absence de contraception féminine efficace, IRC sévère

Bilan pré-thérapeutique :

- Statut HER2+ (en IHC +/- FISH)
- Bilan cardiologique avec calcul de la FEVG ≥50%

Surveillance type :

- Absence de recommandation
- Surveillance biologique avant chaque cure : NFS, ionogramme, créatinine, albumine, glycémie à jeun, bilan hépatique +/- TSH, T4L
- Evaluation cardiaque : FeVG

Interactions médicamenteuses :

Aucune interaction mise en évidence entre PERTUZUMAB et TRASTUZUMAB et entre PERTUZUMAB et DOXCETAXEL

TRASTUZUMAB
PERTUZUMAB
(PHESGO)

Anticorps monoclonaux anti HER2



Mode d'action : 2 Ac monoclonaux type Ig1 ciblant spécifiquement HER2 via 2 sous domaines distincts.

- Pertu : Bloque la dimérisation de HER2 + l'hétérodimérisation avec EGFR, HER3, HER4 inhibant ainsi les voies de signalisation MAPk et PI3k, induisant un arrêt de la prolifération tumorale et l'apoptose.

-Trastu : en se liant à HER2, inhibe la survie et la prolifération des cellules exprimant HER2 indépendamment du ligand

Demi vie : 24 jours Elimination : Catabolisme protéolytique

Indication thérapeutique :

- Cancer du sein précoce en association avec Chimio :

- Néoadjuvant d'un cancer du sein HER2+ localement avancé, inflammatoire ou à risque élevé de récidive
- Adjuvant d'un cancer du sein HER2+ à risque élevé de récidive

- L1 : Cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+ en association au DOCETAXEL et n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti HER2 ou de chimiothérapie

Posologie :

- 1ère inj : 1 200 mg Pertu-600 mg de Trastu (8min)
- Puis : 600mg Pertu-600mg Trastu /3sem (5min)

En situation métastatique : ttt jusqu'à progression ou toxicité inacceptable
En situation néoadjuvante : 3 à 6 cycles de traitement
En situation adjuvante : 1 an (jusqu'à 18cycles ou rechute ou toxicité)

Toxicités (les plus fréquentes) :

- **Diarrhées**
- **Alopécie**
- **Nausées / Vomissements**
- **Asthénie**
- **Neutropénie** (++ si taxane conco), **anémie**
- **Arthralgies**

Mais aussi : Réaction à la 1ère injection, Mucite, prurit, onychopathie, éruption cutanée, Insomnie, bouffées de chaleur, épistaxis, vertige, stomatite, rhinopharyngite, Toux, dyspnée, Neuropathie périphérique, céphalée, paresthésie, dysfonction ventriculaire gauche

EI grave : neutropénie fébrile, insuffisance cardiaque, bactériémie neutropénique, pneumonie

Adaptation de dose :

- Pas de réduction de dose
- Peut être poursuivi même si arrêt chimiothérapie
- Arrêt si signes d'insuffisance cardiaque congestive
  °si Méta : repris si FeVG >45% ou >40-45% et -10pts par rapport FeVG initial
  ° si précoce : repris si FeVG ≥ 50 % et -10pts initial

Mode d'administration :

- SC, alterner entre cuisse G et droite
- 1ère inj : 1 200 mg Pertu-600 mg de Trastu (8min)
- inj suiv : 600mg Pertu-600mg Trastu /3sem (5min)
- PHESGO avant perfusion de TAXANE / après doxo

Si Oubli ou retard de dose, avec délai entre 2 doses :
< 6 sem : dose 600/600mg immédiate puis suiv à 3sem
≥ 6 sem : dose 1 200/600 mg immédiate puis suiv 600/600mg à 3 sem

Contre-indication absolue :

- **Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, Allaitement, Patients < 15ans, FeVG <50-55%**

Contre-indication relative :

- **Patients de 15 à 18ans, Grossesse, Absence de contraception féminine efficace**

Bilan pré-thérapeutique :

- Statut HER2+ (soit HER2+++ ou ++ en IHC +/- FISH)
- ATCD ttt par anthracyclines ou RTE thorax, cardio
- Bilan cardiologique avec calcul de la FEVG

Surveillance type :

-Surveillance clinique 30min après 1ère inj vs 15min suiv
-Evaluation cardiaque avec FeVG /3mois
-Contraception efficace jusqu'à 7mois après dernière dose

Interactions médicamenteuses :

- **Aucunes connues après étude du pertu**
- **Le trastu pourrait augmenter demi-vie du docetaxel et de la capecitabine sans qu'une modification posologique soit nécessaire**

RAMUCIRUMAB (CYRAMZA)

Anti angiogénique (VEGF)



Mode d'action : Bloque spécifiquement le R-VEGF2, inhibant la survie/la migration et la prolifération des cellules endothéliales.

Demie vie : 14 jours
Elimination : catabolisme protéique

Indication thérapeutique :

L2 : ADK gastrique et JOG après progression sous platine + 5FU : en association au PACLITAXEL ou en monothérapie si CI au PACLITAXEL

- AMM mais pas de remboursement en France.

Posologie : 8mg/kg en 1h

Toxicités (par ordre de fréquence) : asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhées, épistaxis et HTA

- Réaction à la perfusion
- Neutropénie (54%)
- HTA, céphalées
- Protéinurie, œdèmes périphériques
- Hémorragies : épistaxis,
- Retard de cicatrisation, fistule
- Hypokaliémie, hyponatrémie, hypoalbuminémie

Adaptation de dose :

- Réduction du débit si réaction à la perfusion grade <3

- Arrêt 4 semaines avant chirurgie non urgente ou si plaie non cicatrisée

- Arrêt si protéinurie ≥ 2 g/24 heures ou SN, reprendre si <2g selon tableau :

1er arrêt	**6mg/kg**
2e arrêt	**5mg/kg**

- Aucune réduction si IR ou IH ou personne âgée

Mode d'administration :

- perfusion IV, 60 min, débit 25 mg/minute
- Toutes les 2 semaines (J1, J15 ; J1 = J28)
- Avant perfusion du PACLITAXEL 80mg/m^2
- Prémedication : Polaramine +/-Dexa, paracétamol

Contre-indication absolue :
Hypersensibilité, Fistule, Perforation digestive, Hemorragie grade 3-4, Thrombose artérielle ou veineuse récente.

Contre-indication relative :
Chirurgie récente, insuffisance rénale sévère ou hépatique mod à sev, cirrhose décompensée, HTA non contrôlée, patients <18ans, Grossesse, absence de contraception efficace

Bilan pré-thérapeutique (cyramza-taxol) :
- Recueillir TTT anticoagulant, hémophilie
- Bio : NFS, ASAT, ALAT, bilirubine, iono, créat
- Protéinurie sur échantillon (rapport protU/créatU) ou des 24h

Surveillance type :

- Bio : NFS, BH, bilirubine, iono, albumine
- BU (si 2+ => protéinurie 24h) ou protéinurie

Interactions médicamenteuses majeures :

Aucune interaction médicamenteuse connue

SACITUZUMAB-GOVITECAN (TRODELVY)

ADC : Anticorps conjugué



Mode d'action :

-Sacituzumab : Ac monoclonal humanisé qui se lie à TROP2 exprimé par cellules tumorales, lié à 7 molécules de
-Govitecan (SN38) : médicament qui inhibe la topoisomérase 1 empêchant religature des coupures simple brin de l'ADN et donc apoptose cellulaire

Demi-vie : 15,3h (TRODELVY) et 19,7h (govitecan libre)
Elimination : hépatique, métabolisé par UGT1A1
(si mutation UGT1A1*28 ↑ toxicité mais pas nécessaire de connaître statut)

Indication thérapeutique : en monothérapie

- K sein triple négatif (RH- **HER2-**) non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement systémiques (essai ASCENT)

- K du sein RH+ **HER2-** non résécable ou métastatique après au moins 2 lignes de chimiothérapie au stade M+ (essai TROPICS-02)

Posologie : 10 mg/kg J1 J8 en 3h puis en 1-2h

Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité

Toxicités (par ordre de fréquence) :

-Diarrhée (64,5%), nausées (64,2%), vomissements (38,0%), constipation (36,3%) et douleurs abdominales
-Neutropénie +/- fébrile (64,2%), anémie (43,2%)
-Fatigue (52,5%), alopécie (44,3%), anorexie (28%)
-Toux (22,7%) : bronchite/pneumonie
-Infections urinaires
- Réaction à la perfusion

Adaptation de dose : + ajout GCSF à J9 fréquente

- Arrêt si PNN <1500/mm^3 à J1 ou <1000/mm^3 à J8 ou si 4^e récidive de neutropénie grade 4 /neutro fébrile
- -25% de dose si 2^e récidive de neutropénie grade 3-4 OU survenue N/V/diarrhées/tox non hémato de grade 3-4
- -50% de dose si 3^e récidive de neutropénie grade 3-4 OU 2^e récidive de toxicité non hémato de grade 3-4

Mode d'administration :

- IV sur 3h la 1ère fois puis sur 1 à 2h
- Hebdomadaire (J1, J8, J1=J21)
- Prémédication : paracétamol, polaramine, dexamethasone, emend, setron +/- atropine

Contre-indication absolue :

Age <18ans, Hypersensibilité sévère, Neutropénie, Grossesse

Contre-indication relative :

Diarrhée grade 3-4, Contraception non efficace, Allaitement, insuffisance hépatique modérée à sévère, IRC modérée à terminale

Bilan pré-thérapeutique :

- Statut HER2- (IHC - ou si 1-2+ => FISH -)
- Bio : NFS, bHCG

Surveillance type :

- Clinique : pendant la perfusion et 30min après
- Bio : NFS
- Contraception jusqu'à 6mois pour la femme et 3mois pour l'homme après dernière injection

Interactions médicamenteuses :

Aucune étude d'interaction n'a été menée mais :

↑ EI si concomitant avec inhibiteur de UGT1A1 (propofol, kétoconazole, inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR)
↓ Efficacité si inducteur de UGT1A1 (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, tipranavir)

TARLATAMAB

(Imdelltra)

Anticorps Bispecifique



Mode d'action : Se lie à la protéine DDL3 (cellules tumorales) et au récépteur CD3 (lymphocytes T)

Demi-vie : environ 11 jours

Indication thérapeutique :

1. Cancer bronchique à petites cellules

En progression après une première ligne à base de platine

Mode d'administration :

Pas de prémédication la veille ou les jours suivants les cures

C1J1	1 mg	8 mg Dexamethasone dans l'heure avant l'injection puis hydratation par 1L Nacl
C1J8	10	Identique au J1
C1J15 puis toutes les 2 semaines	10 mg	Pas de premed

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis la dernière dose	Mesure à prendre
1 mg à J1	≤ 14 jours	Administrer dose de 10 mg avec premed
	>14 jours	Reprendre 1 mg comme à C1J1 puis 10 mg 1 semaine plus tard puis reprise du schéma prévu
10 mg à J8	≤ 21 jours	Administrer dose de 10 mg
	>21 jours	Reprendre 1 mg comme à C1J1 (puis 10 mg 1 semaine plus tard puis reprise du schéma prévu)
10 mg à J15 ou à partir du C2J1	≤ 28 jours	Administrer dose de 10 mg
	>28 jours	Reprendre 1 mg comme à C1J1 (puis 10 mg 1 semaine plus tard puis reprise du schéma prévu)

Principales Toxicités : ***(Cf Fiche dédiée en fin de livret pour la gestion CRS et ICANS)***

- Syndrome de relargage cytokinique (CRS)
- Toxicité neurologique (ICANS)
- Dysgueusie
- Asthénie
- Cytopénies (neutropénie)
- Hépatotoxique

Contre-indication relative et précaution d'emploi

Contre indiquée en cas d'hypersensibilité

Reprise du traitement possible après toxicité grade 3, arrêt définitif en cas de toxicité grade 3 récidivante ou grade 4

Pas de modification de doses chez l'insuffisant hépatique ou rénale (mais peu de donnés)

Tebentafusp (Kimmtrak)

ImmTAC (immune-mobilizing monoclonal T-cell receptor Against Cancer)

Indication :

En monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HAL-A*02:01.

Mécanisme d'action :

T-cell engager avec deux domains fonctionnenls :

- Récépteur des lymphocytes T soluble, anti-gp100 presenté par le CMH de classe I (HLA A*02:01)
- Domaine anti-CD3

Mode d'administration : *Perfusion de 15 à 20 min*

Jour	Dose
Jour 1	20 ug
Jour 8	30 ug
Jour 15 puis toutes les semaines ensuite	68 ug

Prémédication et ajustement de dose :

Pas de prémédication systématique (sauf habitude de centre contraire)

Pas d'ajustement posologique chez l'insuffisant rénal ou la personne agée

Surveillance :

Surveillance pendant 16h pour les trois premières injections.

Le risque principal du Tebentafusp lors des premières perfusions :

- Le risque de CRS
- Le risque de réaction cutanée

L'administration d'une corticothérapie IV est à envisager à partir du grade 2 du CRS, ou du grade 2 persistant d'une atteinte cutanée.

L'administration de Tocilizumab est à discuter à partir du grade 3 du CRS (ou plus précocement selon habitude des centres)

En cas d'apparition de grade 3 lors de la phase de titration initiale, de pas augmenter la dose lors de la reprise, reprendre la titration une fois la dose bien tolérée.

Discuter une prémédication à base de corticothérapie à la prochaine dose en cas de réaction grade 3.

Arrêt définitif du traitement en cas de grade 4.

Effets indésirables :

- Syndrome de relargage des cytokines (CRS) 88%
- Rash cutanée (85%)
- Fièvre (89%)
- Prurit (72%)
- Fatigue (66%)
- Cytolyse (65%)
- Nausée (56%)
- Frissons (55%)
- Douleurs abdos (49%)
- OEdeme (49%)
- Hypo/hyperpigmentation (48%)
- Hypotension (43%)
- Secheresse (35%)
- Céphalées (32%)
- Vomissement (34%)

EI ayant conduit à l'arrêt du médicament : 4%.

TRASTUZUMAB

(HERCEPTIN)

Anticorps monoclonal



Mode d'action : Se lie à la partie extracellulaire du récepteur transmembranaire HER2 (=ErbB2), bloquant ainsi les voies de prolifération tumorale.

Demi-vie : 4 à 5 semaines (jusqu'à 7 mois)

Elimination : système réticulo-endothélial

Indication thérapeutique :

1. Cancer du sein :

a. En situation localisée, HER2+ :

***Néo-adjuvant :** asso à 3-4 cycles d'EC/Taxanes, suivi d'un ttt adjuvant si réponse histologique complète. Total : 18 cures

***Adjuvant :** asso à 3-4 cycles d'EC/Taxanes avec 12 mois de trastuzumab au total.

b. En situation métastatique (de novo ou rechute >12mois) :

***Traitement initial :** Trastuzumab + Pertuzumab + Taxanes.

*** Entretien :** Trastuzumab + Pertu avec ou sans hormono

2. Cancer gastrique métastatique HER2+ : asso à CDDP/5FU,

Posologie : cf tableau mode d'administration

En cas d'oubli :

≤ 1 semaine faire l'injection puis reprendre le rythme à cette date

> 1 semaine injecter une dose de charge puis reprendre le rythme à cette date

Toxicités (les + graves) :

- Dysfonctionnement cardiaque asympto ou ICC grade 2
- Réactions liées à la perfusion
- Hématotoxicité (neutropénie++, leucopénie, anémie) -> décrits littérature, peu fréquents en pratique si trastu seul
- Infections
- PID, SDRA, pleurésie, OAP

Mais aussi **dig** (douleur abdo, N/V, diarrhée..), **dermato** (Mucite, Erythrodysesthésie P/M, Onychopathie, alopécie, rash), **Arthromyalgies, Paresthésies**, **Cardio** (arythmie, DT, œdème, HTA ou hypoTA, bouffée de chaleur), **Ophtalmo** (conjonctivite, larmes++), **ORL** (dysgueusie, épistaxis, stomatite, rhinopharyngite, œdème labiale, vertige, rhinorrhée) **Insomnie**

Adaptation de dose :

- Pas de réduction de dose
- Si réaction à la 1ère injection, stop injection et prémédication fois suivante avec surveillance 2h
- **Suspendre si ⬇ de la FEVG** ≥ 10 points et FEVG <50% puis réévaluation à 3 semaines voir arrêt

Mode d'administration : IV ou SC

Administration		Posologie	Commentaire
IV en 90 min, puis **30 min** si DC bien tolérée	*toutes **les 3 semaines***	DC = **8 mg/kg** DE = **6 mg/kg**	Débuter la DE, **3 semaines** après l'administration de la DC
	*en **hebdo-madaire***	DC = **4 mg/kg** DE = **2 mg/kg**	Débuter la DE, **1 semaine** après l'administration de la DC
Sous-cutanée* pendant **2 à 5 min** *toutes **les 3 semaines,** injection à **2,5 cm au moins** de distance de l'ancien site à chaque fois.*		Dose recommandée = **600 mg/5 ml**	Dose fixe quel que soit le poids corporel du patient. Pas de DC requise.

Forme SC ≠ IV DC = Dose de charge DE = Dose d'entretien

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité au trastuzumab ou excipients,

Dyspnée de repos sévère/oxygenodépendante

Contre-indication relative :

Grossesse, Allaitement, Contraception non efficace

Bilan pré-thérapeutique :

- Statut HER2 + (IHC+ ou si low => FISH +)
- ETT ou scinti et ECG

Surveillance type :

-Clinique :

° IV : pdt et 6h après 1ère inj (2h les suiv)

°SC : 30min après 1ère inj / 15min pour les suiv

-ETT et ECG/3mois pdt ttt puis /6mois pdt 2ans

Interactions médicamenteuses :

⬆ risque de dysfonctionnement cardiaque en asso avec Anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine)

TRASTUZUMAB DERUXTECAN (ENHERTU)

ADC : Anticorps conjugué



Mode d'action : Anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 (trastuzumab) lié à un inhibiteur de topoisomérase 1 (déruxtécan) entraînant apoptose cellulaire.

Demie vie : 7 jours

Elimination : urinaire et biliaire

Indication thérapeutique :

- Cancer du sein HER2 positif ou HER2 low , non résécable ou métastatique en 2e ligne après premier ttt anti HER2 ou chimiothérapie
- CBNPC 5,4mg/kg en 2e ligne
- ADK estomac 6,4mg/kg après 1er ttt anti HER2

Posologie :

5,4mg/kg (sein et CBPNC) ou 6,4mg/kg (estomac)

Toutes les 3 semaines jusqu'à progression maladie ou toxicité inacceptable

Toxicités :

- Très fréquents (≥ 1/10) : nausées, fatigue, vomissements, alopécie, constipation, anorexie, anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie, diarrhée, toux, céphalées, syndrome grippal, hypokaliémie,
- Fréquents (≥ 1/100, < 1/10) : **PID** (potentiellement fatale), neutropénie fébrile, sécheresse occulaire,
- Rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000) : réactions graves à la perfusion

Adaptation de dose :

Schéma de réduction de dose	Cancer du sein et CBNPC	Cancer d
Dose initiale recommandée	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Première réduction de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Deuxième réduction de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/k

Arrêt définitif en cas de PID de grade ≥2, FEVG < 40 % ou de diminution absolue de >20% par rapport à la FeVG initiale ou d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
En cas de PID, interruption Enhertu et selon le grade, envisager corticothérapie.

Mode d'administration :

- IV
- sur 90 minutes pour la 1ère puis sur 30min si bien tolérée
- Prémédication : emend-cortico-sétron
- Ajout fréquent de GCSF

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité au trastuzumab déruxtécan ou excipients

Contre-indication relative :

Insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère.
Grossesse et allaitement (contraception efficace jusqu'à 7 mois après dernière perfusion chez la femme et jusqu'à 4 mois chez l'homme)

Bilan pré-thérapeutique :

- Bilan cardiaque (FEVG ≥ 50 %).
- Bilan hématologique complet (+ bHCG)
- Recherche d'antécédents de PID ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- Préservation fertilité masculine

Surveillance type :

- Fonction cardiaque (ETT pour évaluation FEVG).
- Biologie avant chaque perfusion (NFS, créat, BH)
- Surveillance des signes de PID (toux, dyspnée… TDM thoracique si suspicion +/- cs pneumo, LBA)
- Suivi des effets indésirables (nausées, neutropénie…)

Interactions médicamenteuses majeures :

Pas d'interaction cliniquement significative avec les inhibiteurs du CYP3A ou des transporteurs OATP1B/P-gp.

TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA)

(Aussi appelé T-DM1)

ADC : Anticorps conjugué



Mode d'action : Anticorps conjugué composé du

- Trastuzumab : Ac monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au
- DM1 (dérivé de la maytansine), un cytotoxique inhibiteur de microtubules.

Demi-vie : 4 jours

Elimination : hépatique, CYP 3A4 > CYP3A5

Indication thérapeutique : K sein HER 2+++ :

* Adjuvant si maladie résiduelle invasive à la chir sur sein/N+, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

* L3 après trastu-taxane et T-derux si M+ ou localement avancé non résécable ou si progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

Posologie : 3,6mg/kg sur 90min puis sur 30min

jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Toxicités (par ordre de fréquence) :

-Hémorragie (notamment épistaxis),
-Cytolyse hépatique, hyberbilirubinémie, diarrhées
-Asthénie
- Céphalées, arthromyalgies
- Réaction à la perfusion, rash cutané
- Thrombopénie, hypokaliémie
- Neuropathie periphérique
- Insuffisance cardiaque congestive

Mode d'administration :

-IV
- Toutes les 3 semaines
-1ère sur 90min, si bonne tolérance 30min
-Prémédication :

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, FeVG <40% ou insuffisance cardiaque congestive, Grossesse

Contre-indication relative :

Contraception non efficace, Allaitement, IRC sévère,

Bilan pré-thérapeutique :

- Statut HER2+ (IHC + ou si low => FISH +)
- ETT ou scintigraphie cardiaque
- Bio : NFS, BH-bili, iono, créat

Surveillance type :

- Clinique : pendant et 30 à 90min après inj°
- ETT ou scintigraphie cardiaque /3mois
- Bio : NFS, BH-bili,
- Contraception 6mois après dernière injection

Adaptation de dose :

- Arrêt temporaire puis diminution prochaine injection si Bili > 3N, ASAT/ALAT > 5N, plaq <25, neuroP grade 3-4

Première réduction	**3 mg/kg**
Deuxième réduction	**2,4 mg/kg**
Nécessité réduction de dose supplémentaire	**Arrêt du traitement**

- Arrêt temporaire sans réduction si bili >1,5N, plaq <75 000
- Arrêt définitif si ASAT/ALAT >20N, bili> 10N, PID
- **OK** : Plq > 75 000, Bili < 1,5N, ASAT/ALAT <5N, FeVG >45%

Interactions médicamenteuses :

↑ EI si inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine et voriconazole)

ZOLBETUXIMAB

(VYLOY)

Anticorps monoclonal



Mode d'action : en se liant à la protéine claudine 18.2 surexprimée par la jonction oesogastrique, inhibe la prolifération cellulaire et induit apoptose.

Demi-vie : 7 à 15j
Elimination : protéolytique puis urinaire

Indication thérapeutique :

L1 : Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique localement avancé non opérable ou métastatique, CL18.2 + HER2 – en association avec FOLFOX.

Posologie :

- 1ère injection : 800mg/m²
- Administrations ultérieures : 600mg/m²

➔ En association avec FOLFOX / CAPOX

Toxicités (par ordre de fréquence) :

- Nausées et vomissements (fortement émétisant)
- Neutropénie et perturbation du BH
- Anorexie et amaigrissement
- Hypoalbuminémie et œdème périphérique
- HTA
- Hypersalivation
- Réaction à la perfusion

Adaptation de dose :

- Aucune réduction de dose
- Réduction du débit de perfusion, interruption ou arrêt du traitement selon grade toxicité.

Mode d'administration :

IV : une injection toutes les 3 semaines

Durée d'administration : sur 2h min (75mg/m²/h)

Pré-médication : CTC + sétron + olanzapine 5mg + aprépitant + polaramine

Contre-indication absolue :

Hypersensibilité, obstruction pyloroduodénale, insuffisance cardiaque NYHA 3-4, QTlong

Contre-indication relative :

N/V pré-existantes, maladie auto-immune, immunosuppresseurs,

Bilan pré-thérapeutique :

- NFS, BH, créat, ionogramme
- Sérologies VHB, VHC, VIH
- Cortisol, TSH, T4
- Troponine

Surveillance type :

- Clinique : pendant et 2h après injection
- Bio : NFS, créat, BH

Interactions médicamenteuses :

Absence d'interaction médicamenteuse connue

Nausées et vomissements chimio-induits

Anticipés	Aigus	Retardés	Réfractaires
Avant la cure	24h premières heures	A partir J2	Malgré traitement

Facteurs de risque liés au patient* :

- Age < 55-60 ans
- Sexe Féminin
- Sujet aux nausées (transport, grossesses)
- Sommeil < 7h la nuit précédente
- Anxiété

Traitement :

- **Neuroleptique** :(Antagoniste dopamine D2)

Metoclopramide 10 mg x 3

Alizapride 100 mg IV x 3

Halopéridol 0.5 à 5mg par 4 à 6h.

Olanzapine 5 mg par jour

- **Setrons** (Anti 5-HT3)

Ondansétron 8 mg matin et soir

Granisetron 2mg 1x PO (ou 1 mg IV)

Palonosétron 250 ug IV ou 0.5 mg PO (+nétupitant = AKYNZEO)

- **Antagoniste des récepteurs NK1**

Aprépitant 125 mg J1, 80 mg J2J3

Rolapitant 180 mg 2h avant la chimiothérapie

Nétupitant 300 mg (+palonosétron 0.5 mg = Akynzeo)

1h avant la chimiothérapie, pas de sétrons en plus et réduire dose corticothérapie de moitié

- **Corticoïdes**

Methylprednisolone 60 à 80 mg J1

Prednisolone 40 mg à partir J2

Potentiellement émétisant chimiothérapie :

Hautement émétisant (>90%=

Carmustine—Cisplatine—Cyclophosphamide haute dose—(Pro)Dacarbazine—Mechlorethamine—Streptozocine

Modérément émétisant (30-90%)

Alentuzumab	Epirubicine
Azacitidine	Idarubicine
Bendamustine	Ifosfamide
Carboplatine	Irinotecan
Clofarabine	Oxaliplatine
Cyclophosphamide	Romidepsine
Cytarabine	Temozolomide
Daunorubicine	Thiotepa
Doxorubicine	Trabectidine
Vinorebilne	TAS-102
Cabozantinib	Lenvatinib

Faiblement à très faiblement

L'ensemble du reste des chimiothérapies IV ou PO

Le niveau global d'un protocole est défini par sa chimiothérapie la plus émétisante (non cumulatif)

Protocole Prophylaxie :

- **Hautement émétisante :**

J1 : Anti-NK1 + Sétrons + Corticoïdes
J2-J3 : Corticoïde, Anti-NK1 (si aprépitant)

- **Moyemment émétisante :**

J1 : Anti-NK1 + Sétrons + Corticoïdes
J2-J3 : Anti-NK1 (si aprépitant)

- **Faiblement émétisante :**

Anti-D2 ou Corticoïde ou Sétron

En cas de nombreux facteurs de risque : « surclassement d'un cran » la prophylaxie +/- benzodiazpine. Si hautement émétisante ajouter OLANZAPINE

Nausées anticipatoires : introduire benzodiazépine la veille/ le jour de la chimiothérapie

En pratique en France pour les protocoles hautement émétisants :
Aprépitant (125 mg J1, 80 mg J2 et J3) + **ZOPHREN** 8 mg matin et soir pendant 3 à 5 jours + **corticothérapie** J1, J2, J3 +/- METOCLOPRAMIDE
Ou AKYNZEO (300 mg/0,5 mg) J1 + corticothérapie J1, J2, J3 +/- METOCLOPRAMIDE

En cas de nausées majeures, ou de fdr importants privilégier l'OLANZAPINE 5 mg au METOCLOPRAMIDE.

Risque neutropénie Fébrile selon Protocole

Exemples de protocoles donnés à titre indicatif, non exhaustif, à évaluer en fonction des pratiques de chaque service.

	Sein	**Poumon**	**Ovaire**	**Colorectal**	**Estomac Oeso-phage**	**ORL**
> 20%	Taxotère 100 EC90 DD AC60 DD	CDPP-Etoposide Carbo-TXT Topotécan IV	Taxol 175 TXT 75	FOLFIRINOX	TCF DCF CDDP-5FU CDDP-Taxol	TPF EXTREM TP-EXTREM
10-20%	EC 100 AC 60 Taxotère 75	Carbo-Eto Carbo-Taxol CDDP-Taxol CDDP-ALIMTA	Topotecan	FOLFIRI	FOLFIRI	
<10%		CDDP-Gemzar CDDP-Navel TXT 50 Taxol	Carbo-Taxol Caelyx Carbo-Gemzar			

	Pancréas	**Urothélial**	**Germinale**	**Prostate**	**Col Endo-mètre**	**Sarcome**
> 20%	FOLFIRINOX	MVAC	VIP BOP-VIP		CDDP-Taxol	VAI VDC et VDC-IE VIDE Doxo-Ifo Cisplat-Doxo
10-20%	FOLFIRI GEMZAR-ABX	CDDP-GMZ CARBO-GMZ	BEP*			
<10%				Cabazitaxel* Docétaxel*	Carbo-Taxol CDDP-Taxol Topotecan	

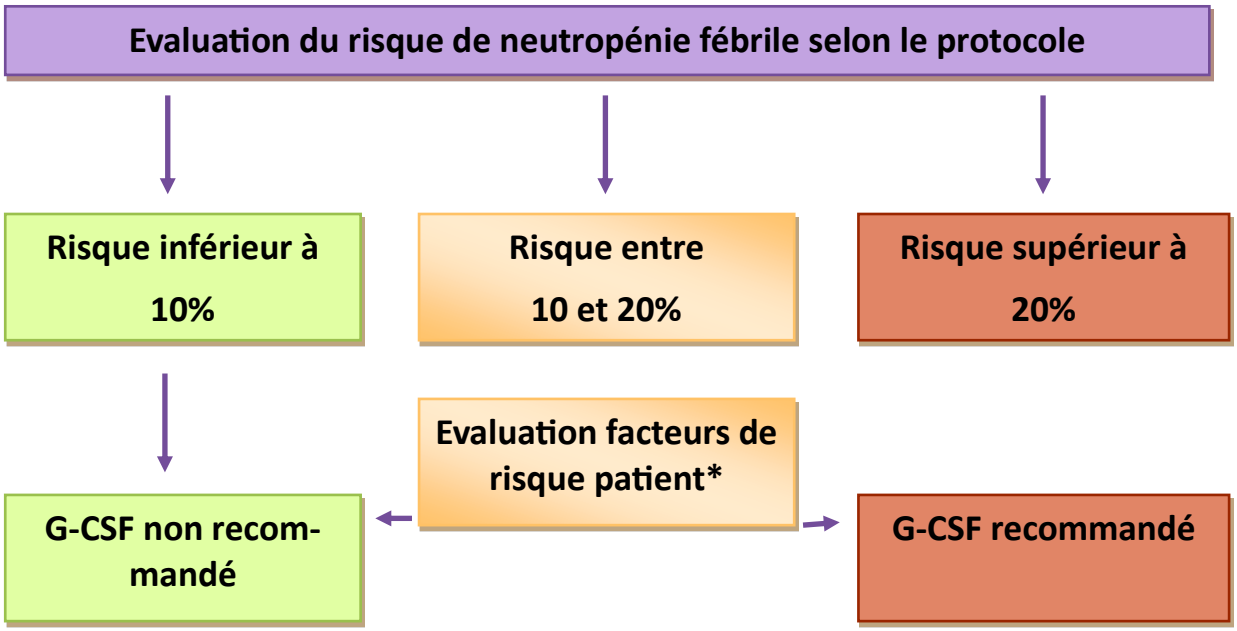
Références :

EORTC 2010

NCCN 2021

** **Pour ces associations de chimiothérapies, les pratiques de service au CHU de Poitiers sont de recommander les G-CSF d'emblée.***

Utilisation des G-CSF



Facteurs de risque liés au patient* :

(Classement selon importance du facteur)

- Age > 65 ans
- Maladie avancée/métastatique
- Antécédent de neutropénie fébrile
- Sexe Féminin
- Mauvais état général/nutritionnel (alb <35)
- Hémoglobine < 12 g/dL
- Faible poids (<45 kg) ou surpoids
- Faible taux de neutrophiles avant cycle
- Infection antérieure
- Pathologie cardiovasculaire, rénale ou hépatique
- Antécédents de chimiothérapie

Doses Standard :

- **Lénograstim** (Granocytes) : 150 ug (soit 19 Millions UI) / m² par jour.
- **Filgrastim** : 0.5 Millions UI par jour

< 60 kg : 30 MUI > 90 kg 48 MUI

- **Pegfilgrastim/Lipegfilgrastim** : 6 mg.

Grade Neutropénie :

1	2	3	4
	< 1500	< 1000	< 500

Prescriptions en Pratique :

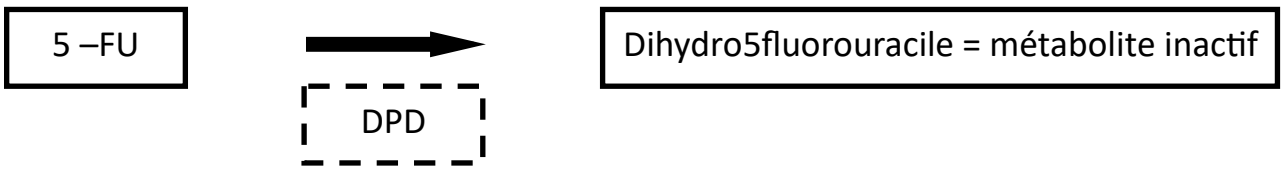
- **A débuter entre J1 et J3 post cure**
- Préférer un biosimilaire
- Si efficacité ne pas changer en cours de traitement
- Préférer une forme pegylée pour les cycles de chimiothérapies de 2 à 4 semaines.
- Arrêter le traitement si hyperleucocytose > 50 000

Effets secondaires :

- Céphalées, myalgies, douleurs osseuses
- Augmentation CA 15-3, Hyperuricémie, perturbations hépatiques
- Allergie
- Toxicité pulmonaire (si bléomycine)
- Allergie
- Hémorragies alvéolaires
- Crise drépanocytaire, vascularite
- SMD et LAM

DEFICIT EN DPD

DPD = dihydropyrimidine deshydrogénase



Déficit **partiel** = toxicité sévère (3-15% des patients) : **5-FU interdit**
Déficit **complet**: toxicité potentiellement mortelle (0,3-0,5% des patients)
-> Dépistage systématique déficit en DPD et obligatoire avant toute prescription de 5FU ou CAPECITABINE.

Deux méthodes pour dépister le déficit en DPD : Génotype (accord écrit du patient) ou Phénotypage

Génotypage : le DPD est codé par le gène DYPD, plus de 100 variants différents sont décrits mais peu sont associés à un déficit de l'activité de la DPD expliquant la toxicité. En pratique courant, quatre variants sont recherchés. Il est donc possible par cet approche de méconnaitre un déficit en DPD porté par un autre variant que les 4 dépistés (situation extrêmement rare).

4 principaux variants (moins fréquent en population d'origine africaine ou asiatique)

- DPYD*2A (fréquence en population : 0.8%) - C.2846A>T (fréquence en population 0.6%)

- DPYD*13 (fréquence en population : 0.1%) - HapB3 (fréquence en population 2.4%)

Phénotypage : Mesure de l'uracilémie et du rapport UH2/U

- **Uracilémie** > 16 ng/ml : évocatrice d'un déficit partiel en DPD
- **Uracilémie** > 150 ng/ml : évocatrice d'un déficit complet en DPD (néanmoins il doit etre évoqué à partir de valeurs > 80)

La mesure d'uracilémie étant une variable continue, le seuil de 150 g/ML est un point de répère, mais une vigilance accrue doit être réalisée en cas d'uracilémie supérieure à la moyenne, même si inférieure à 150 ng/mL.

Adaptation de dose :

Uracilémie entre 16 et 20 ng/mL : Non-recours au bolus de 5FU et/ou diminution de la dose totale standard de 20% (5FU/ capecitabine)

Uralcémie entre 20 et 50 ng/mL : Non-recours au bolus de 5FU et réduction d'au moins 25% de la dose standard

Uracilémie entre 50 et 100 ng/mL : Non recours au boulut de 5FU et réduction d'au moins 50% de la dose standard

Uracilémie entre 100 et 150 ng/mL Non-recours au bolus de 5FU et réduction d'au moins 75% de la dose—Envisager une alternative

Enfin, un outil de prédiction de survenue des toxicités lors d'un traitement par 5FU existe et peut aider à guider la prescription : **https://fluoropyrimidine-toxicity-predictor.gustaveroussy.fr/**

Vistogard® : antidote aux intoxications par le 5-FU

Il doit être prescrit dans les 96 heures suivant la fin de l'administration de la fluoropyrimidine, jamais après.

Pas de stock disponible en Europe, commande depuis les Etats-UNI, après prescription par ATU nominative auprès de l'ANSM. Le délai d'acheminement étant de 24 à 48 heures, son utilisation se limite souvent à son utilisation après surdosage accidentel.

Tableau des principales toxicités (CTCAE vesion 5)

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
	Asympto-leger	Modéré	Severe hospitalisation	Mise en jeu prono vital	**Mort**
Anémie	**Hb > 10**	**8 < Hb < 10**	**Hb < 8 Ou transfusion**		
Neutropénie	**> 1500**	**1000 < PNN < 1500**	**<1000**	**<500**	
Neutropénie fébrile			PNN < 1000 + T° > 38.3°c ou > 38°c pendant > 1 heure	Potentiellement mortel / intervention urgente	
Thrombopénie	**>75 000**	**50 > plq > 75**	**25 > plq > 50**	**< 25 000**	
Nausée	**Nausée sans diminution de la P.Orale**	**Diminution de la PO sans perte de poids**	**Hospitalisation pour sonde entérale ou parentérale**		
Vomissement	**1-2 épisodes en 24h**	**3-5 épisodes en 24h**	**> 6 épisodes en 24h ou hospitalisation**		
Diarrhée	**< 4 selles / 24h**	**4 à 6 selles en 24h**	**>7 selles ou hospitalisation**		
Alopécie	**Perte de cheveux non visible à distance**	**Perte de cheveux > 50%**	**Perte de cheveux totale reversible**		
Neuropathie motrice	**Asymptomatique**	**Symptomes modérées interférant avec les activités**	**Symptomes sevères, dispositif d'aide requis**		
Neuropathie sensitive	**Paresthesie ou perte des reflexes**	**Symptomes moderes interférant avec les activités du quotidien**	**Symptomes sevères interférant avec les activités élémentaires de la vie**		
Insuffisance rénale	**>1 à 1.5 creat de base**	**>1.5 à 3 creat de base**	**> 3 à 6 creat de base**	**>6 creat de base**	
Protéinurie	**1+ , < 1 g/24h**	**2+, 1.0 <prot24h<3.4g**	**>3.5 g/24h**		
Transaminases	**N – 3N**	**3N-5N ou 3N et symptomes (fatigue, nausées, douleurs)**	**>5N-20N ou 5N pendant > 2 semaines**	**>20N**	
Lésions cutanées	**<10% du corps**	**- 10 à 30% du corps genant social ou activités - >30% asympto**	**>30%**		
Asthénie	**Fatigue corrigée repos**	**Fatigue non corrigée repos**	**Fatigue limitant capacité prendre soin de soi**		

ANEMIE

Définition:

< 13 g/dL chez l'homme

< 12 g/dL chez la femme



Bilan Minimal face à une anémie :

- Numération Formule sanguine
- Coefficient de la saturation de la transferrine (=Fer sérique/CTF)
- Ferritinémie
- CRP

Bilans complémentaires	Causes Suspectées
Réticulocytes-Haptoglobine-Bilirubine -Frottis	Hémolyse aigue
Vitamine B9/B12 *B9 absorbé dans le jéjunum* *B12 + Facteur intrinsèque de l'estomac* *Absorbé dans l'iléon terminal*	Dénutrition Cancer digestif opéré Gastrite auto-immune (immunothérapie) Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
TSH	Hypothyroidie auto-immune (immunothérapie)
Myélogramme (rare)	Insuffisance médulaire

NB : cause onco: souvent mixtes —> difficile de tenir compte du VGM —> *bilan + large* .

Thérapeutique :

1/ Supplémentation Martiale (A considérer dès l'apparition d'une anémie)

- Ferritinémie < 30 et CsTransférrine < 15 % - > **supplémentation martiale 1g Fer IV* + contrôle à 1 mois**
- Ferritinémie < 800 et Cstransferrine < 20% -> **Supplémentation 1g FER IV + Envisager EPO** si Hb < 10 g/dL.**

** A Poitiers: utilisation des recommandations de l'ESMO (pas d'adaptation des doses en fonction du poids*

*** En cas d'anémie mixte: discuter EPO plus rapidement car souvent supplémentation en fer insuffisante*

2/ Agents stimulants érythropoïèse (EPO)

Initiation du traitement :

EPO est à introduire en cas d'anémie chimio-induite, donc à introduire si :

- Hb < 10g/dL* et autres causes possibles corrigées * *recommandation de l'ESMO*
- Pas de recommandation d'utilisation en néo-adjuvant et adjuvant

Surveillance :

NFS-Reticulocytes toutes les 2 à 3 semaines: preuve d'efficacité

Ferritinémie, CsTRF tous les 2 mois

Poursuite et modification des doses :

- A poursuivre jusqu'à 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie
- Si ↑ Hb de plus de 2 g/dL en 4 semaines -> réduire les doses de 25 à 50%
- si ↑ Hb > 12 g/dL -> arrêt temporaire, reprise lorsque Hb < 11 g/dL avec réduction 25% des doses.
- Doublement des doses à 4 semaines si ↑ réticulocytes inferieures à 40 000 ou de l'hémoglobline < 1g/dl*

**Uniquement recommandé par l'AFSOS, pas par l'ESMO et non pratiqué dans le service sauf pour l'Epoetine theta.*

ANEMIE

Molécules	Doses recommandées
Darbepoetin alpha: ARANESP Seringues 10,20,30,40,50,60,80,100,130,150,300,500microg Stylos 60,80,100,150,300 et 500 microg	500 microg toutes les 3 semaines Ou 2,25micro/kg/sem
Epoétine alpha: Binocrit, Eprex Seringues préremplis 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000, 10000, 20000, 30000, 40000 UI	150UI/kg 3 fois par semaine 450 UI/semaine
Epoetine Bêta: Neorecormon Seringues préremplis 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 10000, 20000, 30000 UI	450 UI/kg/semaine
Epoétine têta: Eporatio: Seringues préremplis 20000, 30000 UI	20000UI/semaine
Epoétine zéta: Retacrit Seringues préremplies: 1000, 2000, 3000; 4000, 5000, 6000, 8000, 10000, 20000, 30000, 40000UI	150UI/kg 3 fois par semaine 450 UI/kg/semaine

EXTRAVASATION

Non vésicant	Irritant Pas d'évolution nécrotique	Vésicant Nécrose possible
Bléomycine Carboplatine Cyclophosphamide Etoposide phosphate Fludarabine 5 FU dilué Ifosfamide Irinotécan Methotrexate Permetrexed Topotecan	Bendamustine Cisplatine < 0,4mg/mL Dacarbazine Docetaxel Doxorubicine liposomale Etoposide 5FU non dilué Fotemustine Gemcitabine	Amsacrine Cisplatine Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine Mitomycine C Mitoxantrone Oxaliplatine Paclitaxel Vinblastine Vinscristine Vindesine VIronelbine

Prise en charge :

- stopper la perfusion
- prévenir le médecin
- Avec protection (blouse/masque/2 paires de gant) aspirer le produit extravasé
- Avec une seringue sous cutanée aspirer le maximum de liquide dans la zone
- Retirer l'aiguille et délimiter la zone extravasée et évaluer le volume

Si agent vésicant:

- Doxorubicine, épirubicine: Savène IV 1000mg/m2 J1,J2 et 500g/m2 à commencer dans les 6 heures et contacter la chirurgie viscérale.
- autre vésicant: appeler le service de chirurgie viscérale.
- appliquer du froid immédiatement pendant 30 min toutes les 8 h (attention 4h d'écart entre le froid et injection de Savène) sauf pour les vinca-alcaloïdes et docétaxel: appliquer du chaud 4 fois par jour.

- surélévation du membre supérieur si perfusion en périphérique
- pommade calmante sur la zone type Cold Cream ou Betneval
- surveillance du patient

Résumé du risque alopéciant (référentiel AFSOS)

Molécules (classe)	Fréquence (%)
Daunorubicine, doxorubicine, epirubicine (IT2) Docetaxel, paclitaxel (taxanes) Cyclophosphamide haute dose (AA)	80-100
Etoposide (IT2) Idarubicine (IT2) Irinotecan (IT1) Topotecan en intraveineux (IT1)	40-60
Vinblastine, vincristine, vinorelbine (AP) Méthotrexate (AM) Bléomycine (AC) 5-Fluoro-uracile, gemcitabine (AM)	10-30
Carboplatine, cisplatine, oxaliplatine (SP) Capecitabine (AM)	< 10

Molécules (classe)	Fréquence (%)
SMOi (*e.g.* vismodegib, sonidegib)	50-60
Mul-I (*e.g.* sorafenib, regorafenib)	25-30
BRAFi (*e.g.* dabrafenib, vemurafenib)	20-25
EGFRi (*e.g.* afatinib, erlotinib) BCR-ABLi (*e.g.* imatinib, dasatinib) VEGFRi (*e.g.* axitinib, cabozantinib, pazopanib, sunitinib) Anti-VEGF (bevacizumab) Anti-EGFR (*e.g.* cetuximab) ALKi (*e.g.* crizotinib) MEKi (*e.g.* trametinib)	5-15

Molécule (classe)	Fréquence (en %)
Toutes hormonothérapies confondues	**≃ 5 %**
Toutes combinaisons d'hormonothérapies confondues	**≃ 10 %**
Létrozole (IA) + ribociclib (aCDK4/6)	≃ 33 %
Anastrozole (IA) + goséreline (aGnRH)	≃ 25 %
Létrozole (IA) + palbociclib (aCDK4/6)	≃ 22 %
Fulvestrant (AE) + palbociclib (aCDK4/6)	≃ 15 %
Tamoxifène (SERM) puis anastrozole (IA)	≃ 15 %
Tamoxifène (SERM)	≃ 10 %
Leuproréline (aGnRH)	≃ 10 %
Exémestane (IA) + aminoglutethimide	≃ 10 %
IA + fulvestrant (AE)	≃ 8 %
Fulvestrant (AE)	≃ 2 %
Anastrozole, létrozole ou exémestane (IA)	≃ 2 %
Flutamide, bicalutamide, nilutamide, abiraterone, enzalutamide (Anti-androgènes)	≤1 %

Guide Utilisation MESNA

En théorie dose totale (DT) MESNA = 100 à 120% de la dose d'oxazaphosphorines

		H0 Chimio	Fin Chimio	H4 post chimio	H8 post chimio
Perfusion IV courte	Sans relais per os	33% IV de la dose totale		33% IV dose totale	33% IV Dose totale
	Avec relais per os	33% IV de la dose totale	Dose per os = 33% dose IV de la dose totale * 2	Dose per os = 33% dose IV de la dose totale * 2	
Perfusion IV en continu	Sans relais per os		100 à 120% de la dose, se débutant au début de la perfusion de chimiothérapie et se terminant 8 à 12 heures après la fin de la perfusion de chimiothérapie.		
	Avec relais per os	50% IV de la dose totale		25% de la dose IV soit 50% de la dose per os	25% de la dose IV soit 50% de la dose per os

La biodisponibilité du MESNA PerOs est de 50%, donc pour tout relais IV à per os, la dose per os est le double de la dose IV prévue.

Pour éviter toute toxicité, une hydratation IV abondante (selon protocole de centre) est à prévoir jusqu'à 6h au minimum après la fin de la perfusion de la chimiothérapie.

Les protocoles d'administration du MESNA peuvent varier selon les centres.

Grade et gestion des CRS et ICANS

CRS:

Grade 1	Fièvre sans hypotension ni hypoxie	Antipyrétique Envisager Dexamethasone 4 à 10 mg
Grade 2	Fièvre Hypotension modérée sans vasopresseur et/ou Hypoxie	Supplémentation O2 / remplissage Envisager Dexamethasone 8 mg Envisager Tocilizumab
Grade 3	Fièvre Hypotension avec vasopres-seur Hypoxie débit > 6L min Œdème focal à l'imagerie	Dexamethasone 10 mg / 6 heures
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital Plusieurs vasopresseurs +/- intubation	Prise en charge identique au G 3

ICANS:

Grade 1	ICE score entre 7 et 9	Soins de support
Grade 2	ICE score entre 3 et 6 Somnolence légère	Dexamethasone entre 8 et 10 mg avec nou-velle dose possible si aggravation **Discuter avis neurologique pour prise en charge complémentaire**
Grade 3	ICE score entre 0 et 2 Diminution de la vigilance sé-vère Crise d'épilepsie Œdème cérébral focal	Dexamethasone 10 mg toutes les 8h
Grade 4	Convulsion > 5 minutes Patient non réveillable Œdème cérébral diffus	Corticothérapie haute dose (methylprednisolone 1g par jour pendant 3 jours)

- ***La gestion des CRS peut dépendre des centres***
- ***L'introduction de Dexamethasone voire de Tocilizumab est à discuter de manière la plus précoce possible et peut être faite dès le grade 1 selon les habitudes des centres.***
- ***Le Tocilizumab n'est pas un traitement de l'ICANS mais du CRS.***
- ***Nécessiter de réaliser un bilan infectieux complet dès le premier pic fébrile***

Mentions légales

Cette publication est la propriété exclusive des membres de l'association AIRHOP titulaires du droit d'auteur conformément à l'article L. 111-1 du code de propriété intellectuelle.

Sa mise à disposition à des fins pédagogiques et/ou de recherche sur ce site internet ne peut en aucun cas être interprétée comme accordant une licence ou un droit d'autorisation quelconque.

Toute reproduction, représentation, adaptation et traduction, partielle ou totale, sous quelque forme que ce soit et sur quelque support que ce soit, et notamment à des fins commerciales, est interdite sans le consentement préalable écrit des membres de l'association (…) et constitue un délit de contrefaçon conformément aux articles L. 335-1 et suivant du code de propriété intellectuelle.

Par exception à ce qui précède, est autorisée sans autorisation préalable des auteurs :

- La reproduction ou représentation de la publication à des fins pédagogiques ;

- La représentation ou représentation réservée à un usage privé .

En tout état de cause, toute reproduction ou représentation de tout ou partie de cette publication, autorisée par les auteurs ou en application des exceptions mentionnée ci-dessus devra comporter les noms des auteurs de la publication ainsi que sa source.

Les auteurs du présent guide s'efforcent de fournir une information véridique et à jour des connaissances scientifiques actuelles.
Cela ne dispense pas les praticiens souhaitant mettre en œuvre les recommandations figurant dans le guide d'effectuer les vérifications qui leur incombent en leur qualité de médecin, notamment par rapport à la situation personnelle du patient. La responsabilité des auteurs et de leur hôpital d'exercice ne saurait en aucun cas être engagée du fait de la mise en œuvre des informations contenues dans le présent guide, laquelle s'effectue sous la seule responsabilité du praticien.

Pour toute demande d'autorisation ou pour obtenir des renseignements complémentaires, veuillez envoyer votre demande à asso.airhop@outlook.com

NOTES :

NOTES :