



Onco-hématologue / équipe référente

.....

Les professionnels de 1^{er} recours trouveront dans cette fiche une aide au dépistage précoce des effets indésirables potentiels (EI), des propositions de gestion de ces EI, et les principales interactions médicamenteuses à prendre en compte.

ATTENTION : Cette fiche est un outil d'aide à la pratique mis à disposition à titre indicatif. Elle ne remplace en aucun cas un avis médical ou/et pharmaceutique spécialisé.

I Informations générales

- **Mode d'action :** inhibiteur de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL.
- Posologie établie par le médecin prescripteur : **ne jamais arrêter le traitement ni modifier le rythme d'administration sans son avis.**
- La prise du traitement pendant le repas, quand elle est possible, permet d'atténuer les effets indésirables digestifs.
- Si le dasatinib est prescrit en une prise par jour, une prise le soir pourrait également limiter l'intensité du ressenti des effets digestifs.
- Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés, coupés ou mâchés.
- Le dasatinib ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.
- Si une dose a été oubliée, ou en cas de vomissement après la prise, la dose suivante devra se faire à l'horaire habituel, sans être doublée.

Les patients devront être informés de possibles effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels ou somnolence. **La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.**

II Surveillance particulière

II SURVEILLANCE CLINIQUE

- **AVANT UN GESTE INVASIF**, discuter avec l'onco-hématologue de la suspension éventuelle du traitement (thrombopénie possible).

III SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

- **HÉMOGRAMME :**
1 fois/semaine le 1^{er} mois,
1 fois/15 jours les 2^{ème} et 3^{ème} mois,
1 fois/3 mois ensuite.
- **BILAN HÉPATIQUE (ALAT, ASAT) ET RÉNAL** (créatinine) régulier.
- **KALIÉMIE, MAGNÉSÉMIE, CALCÉMIE :**
Si patient à risque, en cas d'association avec un traitement allongeant le QT, ou favorisant l'arythmie, ou diurétique hypokaliémiant, ou diarrhée, vomissements, etc.
- **PHOSPHATÉMIE** (surveiller et supplémenter en vitamine D), **CRÉATINE PHOSPHOKINASE** (éliminer une rhabdomyolyse).



PROFESSIONNELS
DE SANTÉ
DE 1^{ER} RECOURS



FICHE DE BONNES PRATIQUES

IV SURVEILLANCE RENFORCÉE

- Ce traitement nécessite une étroite **SURVEILLANCE CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE**, en raison des effets hydrosodiques du dasatinib.
- Toute association avec un traitement susceptible d'**ALLONGER L'ESPACE QT** doit faire renforcer la surveillance cardiaque (ECG).
- Les patients de **65 ANS ET PLUS** sont plus sujets aux effets indésirables les plus fréquents, et ils sont plus susceptibles de développer des effets indésirables moins fréquents : ils doivent être étroitement surveillés.
- **VHB :** tous les patients doivent faire l'objet d'un **DÉPISTAGE** d'infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par dasatinib, puis faire l'objet d'une **SURVEILLANCE SÉROLOGIQUE VHB RÉGULIÈRE**. Les patients porteurs du VHB et traités par dasatinib doivent être **ÉTROITEMENT SURVEILLÉS** tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

 **VACCINATIONS :** les vaccinations prophylactiques sont décidées par l'onco-hématologue référent.



Pour plus d'informations sur les soins de support, consulter les sites oncopacacorse.org et prosinfoscancer.org



III Interactions



MÉDICAMENTS

L'automédication n'est pas recommandée.
⚠ notamment aspirine et AINS.

- **RISQUE DE MAJORATION DES EFFETS INDÉSIRABLES :**
Associations déconseillées. Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association. Diminution posologique ou interruption temporaire parfois nécessaire.
- **Antihypertenseurs et antiarythmiques :**
amiodarone, diltiazem, vérapamil.
- **Antifongiques azolés :** fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole.
- **Antibiotiques macrolides**
(sauf spiramycine).
- **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase :** ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir, etc.
- **Autre :** cimétidine.

ATTENTION LISTE NON EXHAUSTIVE
En cas de doute consulter le thésaurus des interactions médicamenteuses ANSM :



- **RISQUE D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE :**
Associations déconseillées. Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association. Augmentation posologique parfois nécessaire.
 - **Antiépileptiques :** carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone.
 - **Antibiotiques :** rifampicine, rifabutine.
 - **IPP :** eso/oméprazole, pantoprazole, lansoprazole.
 - **Anti-H2 :** cimétidine, ranitidine.
 - **Autres :** efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique).
- Utilisation d'un topique antiacide possible si administré au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib.
- **INDEX THÉRAPEUTIQUE ÉTROIT, RISQUE D'AUGMENTATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES**
et donc des EI potentiels, associations nécessitant une surveillance renforcée.
 - **AVK :** warfarine, fluindione, acénocoumarol.
 - **Immunosuppresseurs :** ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus.
 - **Autres :** clozapine, alprazolam, amitriptyline, colchicine, cortisol, (al)fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine, atorvastatine, pimozide, quinidine, dihydro-ergotamine, midazolam, triazolam, zolpidem, sildénafil, tadalafil, vardénafil.



ALIMENTATION, HYGIÈNE DE VIE ET PHYTOTHÉRAPIE, ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES :



- **Jus de pamplemousse, agrumes.**
- **Certaines plantes peuvent interagir avec ce traitement :**
évaluer l'impact sur la base de données HEDRINE (via THERIAQUE agrément HAS).
- **Tabac, alcool** (particulièrement en prise chronique).

IV Fertilité Grossesse & Allaitement



- Les effets du dasatinib sur la **FERTILITÉ** humaine sont inconnus.



- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une **CONTRACEPTION EFFICACE**. Les hommes traités doivent utiliser des **PRÉSERVATIFS**.



- La prise du dasatinib est **NON RECOMMANDÉE** au moment de la **GROSSESSE**.



- Les femmes traitées ne doivent **PAS ALLAITER**.



V Effets indésirables potentiels (liste non exhaustive)



PRÉVENTION / SURVEILLANCE

- **Éducation des patients et de l'entourage à signaler** toute apparition ou aggravation de nouveaux symptômes.
- **Examen clinique régulier adapté à chacun des effets décrits** (hématologiques, cardio-respiratoires, neurologiques, cutanés, etc.).



EFFETS INDÉSIRABLES

- Une information plus complète est disponible sur le "**Résumé Caractéristique Produit**" (RCP) : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- Pour déclarer les effets indésirables : www.ansm.sante.fr



CONDUITE À TENIR

- Les **conseils** proposés dans cette fiche n'ont pas vocation à se substituer à ceux de l'équipe référente de votre patient.

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

➤ Respecter les principes de base d'une bonne hygiène de vie, générale et bucco-dentaire, tout en essayant de maintenir une vie active, la plus "normale" possible (précautions renforcées au cours des 3 premiers mois ou en période de neutropénie).

➤ **Facteurs de risque** : âge > 65 ans, ATCD d'épisodes fébriles, comorbidités rendant la prescription d'antibiotiques compliquée, traitements antérieurs.

➤ Prise de température en cas de frissons ou de sensation de chaleur.

NEUTROPÉNIE - Très fréquent

Risque infectieux potentiel.

Examen clinique complet.

Grade 1 : PNN 1,5 à 1,9 G/l

Grade 2 : PNN 1,0 à 1,4 G/l

Grade 3 : PNN 0,5 à 0,9 G/l

Grade 4 : PNN < 0,5 G/l

FIÈVRE > 38°C - Fréquent

HÉMOGRAMME EN URGENCE :

- **Si FIÈVRE + NEUTROPÉNIE grade 3 ou 4** (ou si grade inférieur avec syndrome infectieux marqué) : **URGENCE MÉDICALE.** ⚠

Risque infectieux majeur : infections respiratoires hautes, gastro entérites, pneumopathies, grippe, sepsis, infections virales (zona, herpès) et fongiques, cas de réactivation virale VHB.

- **Si FIÈVRE + NEUTROPÉNIE grade 1 ou 2.**

- **Si FIÈVRE ISOLÉE SANS NEUTROPÉNIE.**

- **Grades 1 et 2** : surveillance clinique, recherche de signes infectieux.

- **Grades 3 et 4** : **Appel immédiat onco-hématologue pour CAT**, (arrêt du traitement, recherche de foyers infectieux, traitement probabiliste).

- **si fièvre** cf conduite à tenir ci-dessous.

- **Fièvre + neutropénie grade 3 ou 4 :**

ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, TRANSFERT SAU.

- **Fièvre + neutropénie grade 1 ou 2 :**

- **Bilan infectieux.** **Appel onco-hématologue pour valider le choix du traitement anti-infectieux et l'arrêt temporaire du traitement.**

- Surveiller l'**HÉMOGRAMME**.

- **Attention au paracétamol** (toxicité hépatique potentielle).

- **Fièvre isolée : bilan infectieux.**



PRÉVENTION / SURVEILLANCE

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

➤ **Attention aux associations médicamenteuses** anticoagulant, antiagrégants plaquettaires, AINS, etc.

➤ Recherche régulière de signes évocateurs d'anémie.

➤ **Population à risque** : âge > 65 ans, pathologie cardiaque ou rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

THROMBOPÉNIE - Fréquent

Risque hémorragique potentiel - Examen clinique complet

Grade 1 : Plq 75 à 99 G/l

Grade 2 : Plq 50 à 75 G/l

Grade 3 : Plq 25 à 50 G/l

Grade 4 : Plq < 25 G/l - **RISQUE VITAL** ⚠

⚠ Injection intramusculaire.

HÉMORRAGIE - Fréquent

HÉMOGRAMME EN URGENCE

même si hémorragie minime.

- Le plus souvent hémorragies mineures (épistaxis, ecchymoses, hémorragies conjonctivales).

- Hémorragies majeures (digestives, cérébrales) ou bulles hémorragiques : **URGENCE MÉDICALE** ⚠
Moins fréquentes

ANÉMIE - Très fréquent

Grade 1 : $10 \leq \text{Hb} < \text{N}$ (en g/dl)

Grade 2 : $8 \leq \text{Hb} < 10$

Grade 3 : $\text{Hb} < 8$

Grade 4 : $\text{Hb} < 6,5$ **RISQUE VITAL** ⚠

- Risque d'aggravation d'une cardiopathie pré existante ou induite, décompensation rénale, respiratoire, AVC ischémique, etc.

CONDUITE À TENIR

- Grades 1 et 2 : surveillance renforcée.

- Grade 3 : 📞 **Appel onco-hématologue pour CAT pour adaptation/arrêt du traitement**, et d'éventuels AVK /antiagrégant associés si Plq < 30 g/l.

- Grade 4 : **RISQUE VITAL** ⚠
📞 **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, 🚑 TRANSFERT SAU.**
Arrêt du traitement.

- Si thrombopénie : cf ci-dessus.

- Si hémorragie majeure
📞 🚑 **APPEL IMMÉDIAT SAMU**
et 📞 **ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE.**
Arrêt du traitement.

- Grades 1 et 2 : Surveillance renforcée (vérifier l'absence de saignement et évaluer la tolérance clinique), EPO.

- Grades 3 et 4 (ou Hb < 10 G/dl si ATCD cardiaques et/ou respiratoires) :

- 📞 **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE**
- Grade 3 : Transfusion en fonction de tolérance.
- Grade 4 : **RISQUE VITAL** ⚠ **Transfusion en urgence.**
🚑 **TRANSFERT SAU.**

TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE

➤ **Prévention** : traitement préventif sur décision de l'onco-hématologue en fonction des facteurs de risque.

➤ **Surveillance** : clinique, dyspnée, essoufflement, œdème unilatéral/douleur aigue membre inférieur, etc.

RISQUE THROMBO EMBOLIQUE - Rare

Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire.

Facteurs de risque : âge > 65 ans, corticoïdes, Hb > 12 g/l, ATCD thrombose, diabète, cardiopathie, patho rénale, AVC, dyslipidémie, etc.

- Hémogramme, TCA, TP, fibrine, doppler veineux.

- 📞 **Appel onco-hématologue pour CAT, décision de mise en place d'un traitement anticoagulant avant résultats d'imagerie.**



PRÉVENTION / SURVEILLANCE

EFFETS INDÉSIRABLES

CONDUITE À TENIR

TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE

- Prise de tension hebdomadaire le 1^{er} mois puis régulière.
- **Facteurs de risque** : âge > 60 ans, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme, traitement antérieur par anthracycline,...
- Interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter le QT.

TOXICITÉ CARDIAQUE - Fréquent

- **Arythmie (tachycardie), palpitations, douleurs thoraciques, HTA.**
- Troubles de la conduction, allongement QT (favorisés par hypokaliémie, hypocalcémie, ou médicaments allongeant le QT).
- Épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive / œdème pulmonaire / épanchement pleural / infarctus du myocarde.

Avis cardiologique : selon l'appréciation de l'onco-hématologue pour adaptation de posologie. L'arrêt du traitement pourra être envisagé, au cas par cas (en particulier si QT > 500 ms ou allongement du QT supérieur à 60 ms par rapport à la valeur de référence).

- Surveillance du poids.

- **Surveillance accrue si** : âge > 65 ans, ATCD cardiaques, pulmonaires.

ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES - Fréquent

- **Œdèmes superficiels** : œdèmes périorbitaires ++, membres inférieurs, face, lèvres.
- **Vérifier l'absence de signe d'épanchement pleural ou péricardique**, d'ascite, d'OAP, d'œdème cérébral.

- **Œdèmes superficiels** : prescription possible de diurétiques (en tenant compte du risque d'allongement du QT lié à une hypokaliémie).
- **Formes sévères** :
📞 **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, 🏠 TRANSFERT SAU.**

- **Surveillance renforcée patients** > 65 ans, bilan pulmonaire régulier.

DYSPNÉE OU/ET TOUX ISOLÉES - Fréquent

- **Diagnostic différentiel** : éliminer cause cardiaque ou pulmonaire, anémie, etc.
- **Attention au risque de pneumopathie interstitielle.**
- **Épanchement pleural** - Fréquent en début de traitement souvent associé à un épanchement péricardique.

- **Épanchement pleural** : éliminer une origine cardiaque par une échographie cardiaque. Avis pneumologique requis selon l'appréciation de l'onco-hématologue.
- **Si suspicion ou confirmation de pneumopathie interstitielle**
📞 **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, 🏠 TRANSFERT SAU.**

TOXICITÉ NEUROLOGIQUE

- Repos fréquent. Les patients doivent être informés de possibles sensations vertigineuses, troubles visuels ou somnolence au cours du traitement. **La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.**
- Tout changement d'humeur ou de comportement même minime est à prendre en compte.
- Les symptômes peuvent être différés par rapport à la prise du traitement.

CÉPHALÉES / ÉTOURDISSEMENTS / VERTIGES

Très fréquent

- **Troubles visuels et acouphènes** - Fréquent
- **Dépression, insomnie, anxiété, confusion** - Fréquent
- **Neuropathies périphériques** - Peu fréquent
Détection précoce pour éviter des séquelles durables et une perte d'autonomie chez le sujet âgé
📞 **Appel onco-hématologue pour CAT.**

- **Céphalées** : Traitement symptomatique
Si fréquentes/invalidantes (hors migraines connues et traitées) : 📞 **Appel onco-hématologue pour CAT** pour adaptation posologique et/ou consultation spécialisée.
- **Autres symptômes** :
📞 **Appel onco-hématologue pour CAT.**
- **Attention aux interactions médicamenteuses** : être vigilant sur le risque d'automédication avec **aspirine/AINS.**



PRÉVENTION / SURVEILLANCE

TOXICITÉ DIGESTIVE

- **Mesures générales** : règles hygiéno-diététiques.
- Boire + entre les repas, fractionner les repas, privilégier les aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente, pauvres en fibres (bananes, riz), manger lentement, éviter les aliments frits/gras/épiciés, trop chauds/glacés, lait/alcool/café.
- voir rubrique dédiée **SOINS DE SUPPORT/ NUTRITION** sur le site proinfoscancer.org

EFFETS INDÉSIRABLES

NAUSÉES / VOMISSEMENTS - Très fréquent

- Grade 1 : **Nausées, perte d'appétit**
Grade 2 : **Vomissements transitoires**
Grade 3 : **Vomissements entraînant perte de poids et déshydratation**
Grade 4 : **Vomissements incoercibles / conséquences vitales**
- **Risque d'hypokaliémie**, majoration du retentissement cardiaque.
 - **En cas de vomissement, ne pas donner de dose supplémentaire.**

DOULEURS ABDOMINALES / DIARRHÉE - Très fréquent

- Grade 1 : **< 4 selles/j**
Grade 2 : **4 à 6 selles/j, et/ou diarrhée nocturne**
Grade 3 : **> 6 selles/j et/ou signes fonctionnels**
Grade 4 : **Conséquences vitales**
- Risque (majoré après 70 ans) de déshydratation, perte de poids, hypokaliémie (possible retentissement cardiaque).

TOXICITÉ HÉPATIQUE

MANIFESTATIONS CUTANÉES - Fréquent

- Grade 1 : **Modéré non symptomatique, < 10% SCT**
Grade 2 : **Symptomatique, < 50 % SCT, sans effet sur activité quotidienne**
Grade 3 : **Symptomatique, avec retentissement sur activité quotidienne**
Grade 4 : **URGENCE MÉDICALE ⚠**
dermatite exfoliative ou ulcération, +/- surinfection disséminée, +/- fièvre et déshydratation.
- **Diverses** : rash, papules, rougeurs, xérose, éruptions acnéiformes, etc. Habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Éliminer imputabilité à autre médicament. Effet dose-dépendant, **risque d'évolution potentiellement rapide vers grades 3/4, voire syndrome Lyell, Stevens-Johnson.**

CONDUITE À TENIR

- **Grades 1 et 2** : prescription antiémétique standard, sétrons. Surveillance déshydratation et perte de poids. Contrôle kaliémie et calcémie corrigée si vomissements.
- **Grades 3 et 4** : 📞 **Avis onco-hématologue référent pour adaptation posologique**, voire arrêt momentané du traitement, réévaluation du traitement antiémétique, et traitement de rattrapage.
- **Si persistance ou signes de gravité** : 📞 🚑 **APPEL IMMEDIAT SAMU** et 📞 **ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE.**

- **Grade 1** : réhydratation, cola sans bulles, mesures diététiques, traitement standard type loperamide et phloroglucinol.
- **Grade 2** : idem Grade 1, **si persistance > 48 h** : 📞 **Appel onco-hématologue pour CAT** (adaptation de posologie souvent efficace).
- **Grades 3 et 4 ou formes sévères (fièvre, vomissements, etc.)** : 📞 🚑 **APPEL IMMEDIAT SAMU** et 📞 **ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE.**

- 📞 **Appel onco-hématologue référent si ALAT et/ou ASAT > 2,5 x N** pour adaptation de la posologie.

TOXICITÉ CUTANÉE

- Limiter l'exposition au soleil, utiliser une protection solaire (vêtements, chapeau, appliquer toutes les 2 heures une crème à indice de protection élevé).
- Appliquer un émollient 1 à 2 fois par jour.

- **Grade 1** : renforcement de la surveillance, prescription d'anti-H1, savon doux, crème hydratante.
- **Grade 2** : (< 30 % SCT) prescription anti-H1 + corticoïdes locaux, 📞 **Appel onco-hématologue pour CAT** pour ajustement posologie.
- **Grades 3 et 4 ou formes sévères (> 35 % SCT)** : 📞 **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, 🚑 TRANSFERT SAU.**

AUTRES TOXICITÉS

- Activité physique adaptée (APA).

ARTHRALGIES / MYALGIES - Fréquent

- Traitement symptomatique.
- Maintien APA.
- Attention à l'automédication : aspirine/AINS (cf. interactions médicamenteuses).

- Alternier repos et activité physique adaptée (APA).

FATIGUE - Peu fréquent

- Éliminer une cause spécifique : anémie, etc.
- Maintien APA.