



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 avis du prescripteur.**
- Médicament à prendre avec un grand verre d'eau, de préférence avec un aliment, ou au cours des repas (atténue les effets indésirables digestifs) ; si 1 prise par jour, éviter la prise le soir en cas de gastralgies.
- Les comprimés peuvent être dispersés dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme.
- Si une dose a été oubliée, prendre la dose si retard < à 12h (ou < à 6h si 2 prises par jour) ; si retard supérieur, la dose oubliée ne doit pas être prise ; le traitement doit être continué selon la posologie habituelle.

Les patients devront être informés de possibles effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels ou somnolence au cours du traitement par l'imatinib. **La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.**

II Surveillance particulière

II SURVEILLANCE CLINIQUE

- Prise de tension hebdomadaire le 1^{er} mois puis régulière.

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** (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) **ET RÉNAL** (créatinine, attention particulière aux patients avec facteurs de risque d'altération de la fonction rénale).

IV SURVEILLANCE RENFORCÉE

- **SI INSUFFISANCE CARDIAQUE** (risque d'aggravation des effets hydrosodiques).
- **SI DIABÈTE :** dosage régulier de la glycémie (risque d'hypoglycémie).
- **VHB :** Tous les patients doivent faire l'objet d'un **dépistage** d'une 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. (Cf alerte ANSM: <https://ansm.sante.fr>)

 **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

- **RISQUE DE MAJORATION DES EFFETS INDÉSIRABLES :**
Association déconseillée. 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.
- **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase :** ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir.
- **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télichromycine, érythromycine (sauf spiramycine).
- **Autre :** cimétidine.



ALIMENTATION, HYGIÈNE DE VIE ET PHYTOTHÉRAPIE, ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES :

- **Jus de pamplemousse, agrumes** (peuvent augmenter les taux sanguins du médicament).
- **Certaines plantes** (dont le **millepertuis**) **peuvent interagir avec ce traitement** ; évaluer l'impact sur la base de données HEDRINE (via THERIAQUE agréé HAS).
- **Tabac.**

ATTENTION LISTE NON EXHAUSTIVE

En cas de doute consulter le thésaurus des interactions médicamenteuses ANSM :



- **RISQUE D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE :**
Association déconseillée. Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association. Augmentation posologique parfois nécessaire.
- **Antiépileptiques :** carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone.
- **Antibiotiques :** rifampicine, rifabutine.
- **Autres :** efavirenz, bosentan, **dexaméthasone** (usage systémique).
- **AUTRES ASSOCIATIONS À PRENDRE EN COMPTE**
- **AVK :** warfarine, fluindione, acénocoumarol (surveillance régulière de l'INR).
- **Analgésiques :** codéine, fentanyl, méthadone, tramadol, dextrométhorphan, oxycodone.
- **Paracétamol :** surveillance des signes de surdosage et de toxicité, **éviter les hautes doses de paracétamol.** ⚠
- **Lévothyroxine :** bilan thyroïdien avec adaptation des posologies de **lévothyroxine**, surveillance des signes de surdosage et de toxicité.
- **Antiépileptiques :** acide valproïque, alprazolam, clonazepam.
- **Cardiologiques :** flécainide, carvedilol, métoprolol, timolol, propranolol.
- **Antidépresseurs, Antipsychotiques, Immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus).
- **Autres :** antirétroviraux, colchicine, cortisol, lévothyroxine, prasugrel, ticagrelor, simvastatine, zolpidem, zopiclone, tamoxifène, sétron, métoclopramide.

IV Fertilité Grossesse & Allaitement



- Les effets de l'imatinib 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 d'imatinib est **CONTRE-INDIQUÉE PENDANT LA GROSSESSE**, formellement jusqu'au 6^{ème} mois.



- 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**, pour 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 ≤ Hb < N (en g/dl)**
Grade 2 : **8 ≤ Hb < 10**
Grade 3 : **Hb < 8**
Grade 4 : **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 onduite à tenir 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.**



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, ATCD pathologie cardiaque, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme, traitement antérieur par anthracycline.
- Interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter le QT.

TOXICITÉ CARDIAQUE - Fréquent Arythmie (tachycardie), HTA.

- Troubles de la conduction (favorisés par hypokaliémie, hypocalcémie, ou médicaments allongeant le QT).
- Épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive / œdème pulmonaire / épanchement pleural.

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 signes d'épanchement pleural ou péricardique**, d'ascite, d'OAP, d'œdème cérébral.

- **Œdèmes simples** : prescription possible de diurétiques (en tenant compte du risque d'allongement du QT lié à 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 des 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.

TOXICITÉ NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE

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

- **Céphalées** : traitement symptomatique ; utiliser le paracétamol occasionnellement seulement (cf Associations médicamenteuses).

- **si invalidantes ou résistantes au traitement** : 📞 **Appel onco-hématologue pour CAT** (amélioration fréquente par adaptation posologique de l'imatinib).

- **Autres symptômes neurologiques ou psychiatriques** :
📞 **Appel onco-hématologue pour CAT.**



PRÉVENTION / SURVEILLANCE

TOXICITÉ DIGESTIVE

- **Mesures générales** : règles hygiéno-diététiques.
- Prise de l'imatinib en milieu de repas le soir
- 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/épices, 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 de déshydratation (majoré après 70 ans), perte de poids, hypokaliémie (possible retentissement cardiaque).

TOXICITÉ HÉPATIQUE

MANIFESTATIONS CUTANÉES - Très 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 rapide vers grades 3/4.**

CONDUITE À TENIR

- **Grades 1 et 2** : traitement anti émétique standard type métopimazine (attention, cf. associations médicamenteuses)
Surveillance déshydratation et perte de poids
Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée.
- **Grades 3 et 4** : 📞 **Appel onco-hématologue pour adaptation posologique** voire arrêt momentané du traitement, réévaluation du traitement antiémétique, et traitement de rattrapage.
- **Si persistance / déshydratation** : 📞 🚑 **APPEL IMMÉDIAT SAMU et 📞 ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE.**

- Si fièvre : cf conduite à tenir "Fièvre > 38°C"
Si douleurs suspectes de pancréatite : dosage lipases
- **Grade 1** : réhydratation, cola sans bulles, mesures diététiques, traitement standard type lopéramide 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 signes de gravité (fièvre, neutropénie vomissements, déshydratation)** : 📞 🚑 **APPEL IMMÉDIAT SAMU et 📞 ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE.**

- **Si ALAT ASAT > 5N, si bilirubine ≥ 3N**
📞 **Appel onco-hématologue 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.

- Éliminer imputabilité à autre médicament
- **Grades 1 et 2** : (< 30 % SCT) : renforcement de la surveillance, traitement par AntiHistaminique +/- corticoïdes locaux ou généraux, utilisation savon doux, crème hydratante.
- **Grade 2 > 35 % SCT, 3 et 4**
📞 **ALERTE IMMÉDIATE ONCO-HÉMATOLOGUE, en cas d'impossibilité, 🚑 TRANSFERT SAU.**

AUTRES TOXICITÉS

- Activité physique adaptée (APA).

ARTHRALGIES / MYALGIES - Très fréquent

- Dosage électrolytes et CPK. • Maintien APA.
- Utiliser les analgésiques avec précaution (cf. Associations médicamenteuses) 📞 **Prendre avis de l'onco-hématologue si besoin.**

- Alternier repos et activité physique adaptée (APA).

FATIGUE - Très fréquent

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