Groupe de travail régional SUD Paca Corse ONCO-HÉMATOLOGIE

PROFESSIONNELS DE SANTÉ DE 1ER RECOURS
FICHE DE BONNES PRATIQUES

Suivi des patients sous thérapie orale en onco-hématologie : IMATINIB

Les professionnels de 1er 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.

SOMMAIRE

I Informations générales
II Surveillance particulière
III Interactions
IV Fertilité Grossesse & Allaitement
V Effets indésirables potentiels

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

SURVEILLANCE CLINIQUE

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

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

- **HÉMOGRAMME :** 1 fois/semaine le 1er mois, 1 fois/15 jours les 2ème et 3ème 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).

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 imatinib, 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.

III Interactions

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

MÉDICAMENTS

L'automédication n'est pas recommandée.

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

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, dextrométhorphane, 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, carvédilol métoprolol, timolol, propranolol.
- **Antidépresseurs, Antipsychotiques, Immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus).
- **Autres :** antirétroviraux, colchicine, cortisol, lévothyroxine, prasugrel, ticagrelor, simvastatine, zolpidem, zopiclone, tamoxifène, sétron, métoclopramide.

ALIMENTATION, HYGIÈNE DE VIE ET PHYTOTHÉRAPIE, ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES :

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

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 6ème 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 la base de données publique des médicaments Résumé Caractéristique Produit (RCP).
- 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

Neutropénie, fièvre

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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**

CONDUITE À TENIR

SI PAS DE FIÈVRE
- **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.

EFFETS INDÉSIRABLES

FIÈVRE > 38°C - *Fréquent*
HÉMOGRAMME EN URGENCE

CONDUITE À TENIR

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.

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

SI 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).

Si FIÈVRE ISOLÉE SANS NEUTROPÉNIE.
- **Bilan infectieux.**

Trombopénie et hémorragie

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- **Attention aux associations médicamenteuses** anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, AINS, etc.

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.**

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.**

EFFETS INDÉSIRABLES

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*

CONDUITE À TENIR

- **Si thrombopénie :** cf conduite à tenir ci-dessus.
- **Si hémorragie majeure APPEL IMMÉDIAT SAMU et ALERTE ONCO-HÉMATOLOGUE. Arrêt du traitement.**

Anémie

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Recherche régulière de signes évocateurs d'anémie.
- **Population à risque :** âge > 65 ans, pathologie cardiaque ou rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 (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

Toxicité cardiaque

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Prise de tension hebdomadaire le 1er 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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.

CONDUITE À TENIR

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).

Œdèmes périphériques

PRÉVENTION SURVEILLANCE

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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.

CONDUITE À TENIR

- **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.**

Dyspnée ou/et toux isolées

PRÉVENTION SURVEILLANCE

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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.

CONDUITE À TENIR

- **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 ET PSYCHIATRIQUE

Céphalées, étourdissements, vertiges

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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.**

CONDUITE À TENIR

- **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.**

TOXICITÉ DIGESTIVE

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- **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/épicés, trop chauds/glacés, lait/alcool/café.
- **voir rubrique dédiée SOINS DE SUPPORT/ NUTRITION sur le site** proinfoscancer.org

Nausées, vomissements

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.

CONDUITE À TENIR

- **Grades 1 et 2 :** traitement antiémétique 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.**

Douleurs abdominales, diarrhée

EFFETS INDÉSIRABLES

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).

CONDUITE À TENIR

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.**

Toxicité hépatique

EFFETS INDÉSIRABLES

TOXICITÉ HÉPATIQUE

CONDUITE À TENIR

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

TOXICITÉ CUTANÉE

Manifestations cutanées

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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. Eliminer imputabilité à autre médicament. Effet dose-dépendant, **risque d'évolution potentiellement rapide vers grades 3/4, voire syndrôme Lyell, Stevens-Johnson.**

CONDUITE À TENIR

- 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

Arthralgies, myalgies

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Activité physique adaptée (APA).

EFFETS INDÉSIRABLES

ARTHRALGIES / MYALGIES - *Très fréquent*

CONDUITE À TENIR

- Traitement symptomatique.
- Maintien APA.
- Utiliser les analgésiques avec précaution (cf. Associations médicamenteuses). **Prendre avis de l'onco-hématologue si besoin.**

Fatigue

PRÉVENTION SURVEILLANCE

- Alterner repos et activité physique adaptée (APA).

EFFETS INDÉSIRABLES

FATIGUE - *Très fréquent*

CONDUITE À TENIR

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

Pour plus d'informations sur les soins de support, consulter le site oncopacacorse.org

© RRC OncoPaca-Corse 2021
FBP Onco-hématologie - imatinib
DPI : Base de données publique Transparence Santé (sante.gouv.fr)

Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse
Hôpitaux Sud, 270 Bd Ste Marguerite, 13009 Marseille
Tél. 04 91 74 49 56/58 - www.oncopacacorse.org