

MÉDICAMENTS IMMUNOMODULATEURS (IMID) : THALIDOMIDE, LÉNALIDOMIDE, POMALIDOMIDE

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

Les molécules concernées par ces recommandations sont le **thalidomide**, le **lénalidomide** et le **pomalidomide** (IMiD ou analogues du thalidomide).

Ces traitements sont peu utilisés en monothérapie. Le plus souvent, ils sont utilisés en association à d'autres traitements anticancéreux ou à des corticoïdes ; dans le cas d'une association, l'imputabilité des effets indésirables est rendue plus délicate.



**INFORMATIONS
DES PATIENTS**



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



**INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES**



LIAISON VILLE - HÔPITAL



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET ABRÉVIATIONS**



**PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS**



**EXPÉRIENCES
RAPPORTÉES
PAR LES PATIENTS**



**GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS**



LIAISON VILLE – HÔPITAL

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

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

Il est recommandé que le calendrier du traitement (nombre de cycles et durée de ces cycles) soit communiqué au patient ainsi qu'à son médecin traitant.

Un carnet de suivi validé par l'ANSM est délivré à tous les patients recevant un IMiD. Il est rempli par le médecin prescripteur et vérifié par le pharmacien hospitalier. Il est recommandé que les professionnels de santé de premier recours le consultent également.





INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS

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

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

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATIONS DES PATIENTS VIS-À-VIS DE LA TÉRATOGENICITÉ DES IMiD.



1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

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

Les anticancéreux par voie orale peuvent présenter des posologies différant d'une prise journalière continue et pouvant être ainsi source d'incompréhension par les patients et conduire à des effets indésirables graves pouvant être d'issue fatale. Les anticancéreux ayant une posologie « particulière » (lénalidomide, pomalidomide) nécessitent donc une vigilance accrue lors de la prescription et de la dispensation. Des explications spécifiques au patient sont nécessaires afin de s'assurer de la bonne compréhension du schéma posologique.

Afin de favoriser la compréhension et l'observance, un carnet patient incluant un calendrier des traitements est remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des

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

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

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



2 CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT

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

- Fatigue
- Eruptions cutanées
- Crampes musculaires et douleurs musculo-squelettiques
- Rétention hydrique
- Constipation (thalidomide), diarrhées (légalidomide en traitement prolongé)
- Troubles de la fonction érectile

Les patients doivent être informés que les IMiD peuvent être à l'origine d'une altération de la vigilance qui peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.



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

L'éducation des patients vis-à-vis des neuropathies est importante pour les sensibiliser sur cet effet indésirable et les encourager à signaler au plus tôt les symptômes liés (paresthésie, dysesthésie, gêne, coordination anormale ou faiblesse musculaire). La perception

des patients vis-à-vis des neuropathies est essentielle ; les niveaux de neuropathie qu'ils sont prêts à accepter varient selon les stades de la maladie. Les professionnels de santé doivent veiller à ce que cet aspect soit pleinement discuté.

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

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

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

SIGNES ET SYMPTÔMES DEVANT ÊTRE SIGNALÉS SANS DÉLAI AU MOMENT DE LEUR SURVENUE PAR LES PATIENTS RECEVANT UN IMiD	
Signes et symptômes	Examen clinique et explorations complémentaires
Paresthésies, dysesthésies, gêne, trouble de la coordination ou faiblesse musculaire	Évaluation à la recherche d'une éventuelle neuropathie périphérique
Essoufflement, douleurs thoraciques, œdème dans les bras ou les jambes	Recherche d'une thromboembolie veineuse



5 INFORMATIONS DES PATIENTS VIS-À-VIS DE LA TÉRATOGENICITÉ DES IMiD

Les mesures de minimisation de risque liées à la tératogénicité des analogues du thalidomide qui sont listées dans les AMM des molécules doivent être mises en oeuvre. Elles précisent les conditions du programme de prévention de la grossesse devant être remplies par toute patiente traitée par un IMiD et les méthodes

de contraception adaptées, à moins de pouvoir certifier que celle-ci est dans l'impossibilité de procréer, ainsi que les conditions devant être remplies par les patients masculins traités par un IMiD ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte ou susceptible de procréer.

Accord de soins et carnet de suivi

Un accord de soins remis par l'hématologue est signé par le patient à l'instauration du traitement. Cet accord de soins signé est obligatoire pour la dispensation de l'IMiD par le pharmacien hospitalier.

Un carnet de suivi est également remis au patient à l'instauration du traitement. Il est rempli par le médecin et vérifié par le pharmacien.

Prévention des grossesses

Les informations vis-à-vis du risque tératogène sont délivrées en début de traitement par le médecin hématologue. Les professionnels de santé veillent par la suite

à ce que les patient(e)s respectent les précautions exigées et que les conditions permettant la prescription des IMiD vis-à-vis de ce risque sont toujours remplies.

Les femmes susceptibles de procréer doivent obligatoirement faire un test sanguin de grossesse toutes les quatre semaines.

Une contraception efficace est obligatoire pendant tout le traitement par IMiD et jusqu'à quatre semaines après son arrêt. Il est rappelé qu'en raison du risque accru d'accidents thromboemboliques veineux, l'utilisation de pilules oestroprogestatives n'est pas recommandée. Les autres méthodes de contraception efficaces sont par exemple les méthodes suivantes:

- implants contraceptifs;
- dispositifs intra utérins (DIU) au lévonorgestrel;
- acétate de médroxyprogestérone retard;

- stérilisation tubaire;
- rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs;
- pilules progestatives inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel).

Les hommes doivent comprendre la nécessité et accepter d'utiliser des préservatifs systématiquement en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de procréer et si elle n'utilise pas de méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et pendant la semaine suivant l'arrêt du traitement.





MODALITÉS DE SUIVI DES PATIENTS VIS-À-VIS DE LA SURVENUE D'EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX IMID

Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un IMID, les autres étiologies qu'un effet de l'IMID ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer.

D'une façon générale, en cas d'événement indésirable sévère qui pourrait être imputé au traitement par IMID, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par l'hématologue dans les 24 heures.

Effets indésirables	Vigilance renforcée vis-à-vis de l'effet indésirable si :	Mesures préventives	Examens de détection précoce et fréquence de réalisation le cas échéant	Conduite à tenir
Anémie	■ Début de traitement (3 premiers cycles)	-	■ Surveillance régulière de l'hémogramme : - 1 fois par semaine pendant le 1 ^{er} cycle, - 1 fois tous les 15 jours pendant le 2 ^e et le 3 ^e cycle, - 1 fois par cycle ensuite.	CF. TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE 1
Neutropenies	■ Début de traitement (3 premiers cycles)	-		
Thrombopenies	■ Début de traitement (3 premiers cycles)	-		
Signes hémorragiques	-	-	-	
Neuropathie (paresthésies, dysesthésies, gêne, trouble de la coordination, faiblesse musculaire)	■ L'IMID reçu est le thalidomide (++) ■ L'IMID reçu est le lénalidomide (+) ; ■ Traitement concomitant par bortezomib	-	■ Surveillance à chaque consultation ; des outils peuvent être utiles pour quantifier la sévérité (DN4, score neuropathies périphériques ONLS...)	CF. EFFETS NEUROLOGIQUES 2
Vertiges	■ L'IMID reçu est le lénalidomide	-	-	
Troubles de la fonction érectile	-	-	-	
Somnolence, troubles de la mémoire et des fonctions supérieures	■ L'IMID reçu est le thalidomide ■ L'IMID reçu est le lénalidomide	-	-	
Crampes	■ L'IMID reçu est le lénalidomide	-	-	CF. CRAMPES ET CÉDÈMES PÉRIPHÉRIQUES 3
Œdèmes périphériques	■ L'IMID reçu est le thalidomide	-	-	
Œdème unilatéral, Thrombose veineuse profonde, Embolie pulmonaire	■ Présence d'autres facteurs de risque de thrombose veineuse (liés au patient, au myélome, aux traitements associés)	■ Thrombo-prophylaxie recommandée (aspirine faible dose, HBPM à dose prophylactique, maintien des AVK chez les patients déjà sous traitement)	-	CF. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES 4
Bradycardie, Hypotension orthostatique	■ L'IMID reçu est le thalidomide	-	-	
Éruption cutanée	-	-	-	CF. EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS 5
Constipation	■ L'IMID reçu est le thalidomide ■ Traitement concomitant par une molécule réduisant la motilité intestinale	■ Changement de régime alimentaire et exercice ■ Utilisation prophylactique de faibles doses de laxatifs (patients sous thalidomide)	-	CF. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS 6
Diarrhées	■ L'IMID reçu est le lénalidomide en traitement prolongé	-	-	
Fièvre ou infections	-	-	-	CF. INFECTIONS 7
Hypo ou hyperthyroïdie	-	-	■ Bilan thyroïdien au moins tous les 6 mois et si cliniquement indiqué. (TSH en 1 ^{re} intention et si anormale, un dosage T4 libre)	CF. DYSTHYROÏDIE 8

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent une prise en charge spécifique ou en raison de leur gravité.

En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des effets indésirables est précisée par l'hématologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus, dans le cadre du suivi partagé des patients.

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L.5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend¹.

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

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

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)



1

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

Tous les IMiD peuvent entraîner des cytopénies ou les majorer. La sévérité et la fréquence attendue des effets indésirables hématologiques varient en fonction des molécules. Le thalidomide entraîne peu de cytopénies; il peut entraîner des neutropénies, le plus souvent lorsqu'il est associé avec le melphalan.

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

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

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

- 1 fois par semaine pendant le 1^{er} cycle,
- 1 fois tous les 15 jours pendant le 2^e et le 3^e cycle,
- 1 fois par cycle par la suite.

>>> En cas de **signes hémorragiques même mineurs** ou en cas de **fièvre ou de signes cliniques d'infection** chez un patient recevant un IMiD, il est recommandé de contrôler l'hémogramme en urgence.

>>> Pour tous les IMiD, en cas de **cytopénies (thrombopénie, neutropénie)**, il est recommandé de prendre l'avis de l'hématologue référent du patient et d'arrêter transitoirement le traitement en cas de valeurs biologiques abaissées aux seuils suivants:

- en cas de PNN < 0,5 g/L (500 par mm³)
- en cas de plaquettes < 30 g/L (30000 par mm³) lorsqu'un traitement anticoagulant est associé; une transfusion de plaquettes est recommandée dans cette situation.

>>> En cas d'**anémie**, le recours à des transfusions est recommandé lorsque le taux d'Hb est < 9 g/dL associé à une mauvaise tolérance clinique.

Chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 8 g/dL, l'arrêt de traitement n'est pas systématiquement recommandé; une transfusion de culots globulaires ou la prescription d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) peuvent être envisagées sur avis spécialisé.

En raison de leur risque thrombotique surtout lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante à la dexaméthasone, l'utilisation des ASE ne devrait être envisagée qu'en cas de maladie contrôlée et répondeuse au traitement (c'est-à-dire en absence de risque d'hyperviscosité). Lorsqu'un traitement par ASE est instauré, il est nécessaire de vérifier que la thromboprophylaxie soit adaptée au niveau de risque thromboembolique.

En l'absence de risque d'hyperviscosité, l'utilisation des ASE se discute notamment:

- chez les patients ayant un taux d'Hb < 8-9 g/dL, en particulier ceux ayant une pathologie cardiaque ;
- chez les sujets âgés ayant un taux d'Hb < 10 g/dL ou chez les sujets âgés ayant une anémie fortement symptomatique.

L'utilisation des ASE augmente le risque thromboembolique ; aussi ils ne doivent pas être utilisés dans les autres situations et ils doivent être arrêtés lorsque l'Hb est > 12 g/dL.



2 EFFETS NEUROLOGIQUES (DONT NEUROPATHIES)

NEUROPATHIES

Des neuropathies peuvent être associées à la prise d'un IMiD. Les symptômes des neuropathies incluent des paresthésies, des dysesthésies, une gêne, un trouble de la coordination ou une faiblesse musculaire.

Les neuropathies sont plus fréquentes sous thalidomide (associé au melphalan et à la prednisone) que sous lénalidomide (associé à la dexaméthasone²). La survenue de neuropathie semblerait moins fréquemment associée à la prise de pomalidomide qu'aux deux autres molécules (le recul d'utilisation de cette molécule étant cependant plus limité).

Le bortézomib, parfois associé au thalidomide, est aussi associé à des neuropathies. Les neuropathies induites par le bortézomib et celles induites par le thalidomide diffèrent sur le plan clinique. Dans le cas du thalidomide, les neuropathies sont doses-dépendantes, d'installation progressive et d'évolution chronique (celles liées au bortézomib sont d'apparition brutale). Il existe une synergie lorsque l'IMiD est associé au bortézomib.

L'éducation des patients est importante pour les sensibiliser sur cet effet indésirable et les encourager à signaler au plus tôt les symptômes liés. La perception des patients est essentielle; les niveaux de neuropathie qu'ils sont prêts à accepter varient selon les stades de la maladie. Les professionnels de santé doivent veiller à ce que cet aspect soit pleinement discuté.

Il est recommandé à chaque consultation de rechercher tout symptôme de neuropathie. Des outils d'évaluation de la neurotoxicité, reposant sur les déclarations des patients, peuvent être utiles pour quantifier la sévérité de la neuropathie (DN4, score neuropathies périphériques ONLS...).

>>> **En cas de neuropathie de grade 1 (paresthésie, faiblesse et/ou perte des réflexes)**: poursuite du traitement et surveillance habituelle.

>>> **En cas de neuropathie de grade 2 (fonction altérée mais pas d'impact sur les activités quotidiennes)**: avis du médecin hématologue référent pour adaptation de posologie selon les préconisations du RCP ou arrêt de traitement.

En pratique, les traitements suivants sont parfois utilisés en traitement des neuropathies de grade 2 et des neuropathies de grade 1 symptomatiques (douleurs): supplémentation en vitamines (B1-B6) et oligo-éléments (magnésium), traitements locaux (crèmes émoullissantes, lidocaïne topique), traitements physiques (kinésithérapie). Des antiépileptiques et des antidépresseurs peuvent également être prescrits mais ceux-ci sont le plus souvent mal tolérés. Le clonazépam, également utilisé dans le traitement des neuropathies, est de prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes (neurologues et pédiatres).

>>> **En cas de neuropathie de grade 3 (activités quotidiennes perturbées) ou grade 4 (neuropathie invalidante)**: avis du médecin hématologue référent pour arrêt de traitement. Un traitement symptomatique peut être proposé sur avis spécialisé. Un avis neurologique peut être nécessaire.

AUTRES EFFETS NEUROLOGIQUES

>>> Des **vertiges** peuvent être associés à la prise de lénalidomide. Une adaptation des doses peut alors être nécessaire.

>>> Une **somnolence**, des **troubles de la mémoire et des fonctions supérieures** peuvent apparaître notamment sous thalidomide et sous lénalidomide. Des interactions médicamenteuses sont susceptibles de majorer ces effets. Les patients doivent être informés que l'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (cf. interactions médicamenteuses)

>>> Des **troubles de la fonction érectile** peuvent survenir sous analogue du thalidomide. Cet effet indésirable doit être discuté avec les patients de sexe masculin avant le début du traitement. L'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 peut être envisagée. Le myélome multiple n'est pas une contre-indication formelle à leur prescription. Néanmoins, il s'agit d'une précaution d'emploi listée dans leurs AMM (pathologie susceptible de prédisposer au priapisme).

2. Benboubker et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17.



3 CRAMPES

>>> Des **crampes** peuvent survenir avec la prise d'IMiD en particulier avec le lénelidomide. Il est préconisé de s'assurer que celles-ci ne sont pas liées à un déficit en électrolytes (magnésium,

potassium). Un déficit en oligo-éléments est également à explorer : une supplémentation test peut être proposée dans cet objectif.

ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES

>>> En cas d'**œdèmes périphériques** sous thalidomide, un régime hyposodé et l'utilisation de bas de contention sont préconisés.



4 EFFETS CARDIOVASCULAIRES

ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

Le risque thromboembolique veineux est commun aux trois molécules, même sans dexaméthasone associée, et s'évalue en fonction des facteurs de risque des patients.

Il est conseillé aux patients et aux professionnels de santé d'être attentifs à la survenue éventuelle des signes et symptômes d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils développent des symptômes tels qu'un essoufflement, des douleurs thoraciques, des œdèmes dans les bras ou les jambes, des douleurs à la jambe.

Une prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est recommandée chez les patients recevant le lénelidomide ou le thalidomide, en association à des corticostéroïdes ou à une chimiothérapie³, et par analogie chez les patients recevant le pomalidomide en association à la dexaméthasone.

L'instauration d'une thromboprophylaxie est évaluée par l'hématologue référent en tenant compte des facteurs de risque (tableau ci-dessous). La recherche de facteur de thrombophilie n'est pas indiquée en routine. Néanmoins, si elle est connue elle doit être prise en compte. De façon générale, le cumul de ces facteurs de risque doit être pris en compte.

Les traitements pour réaliser cette thromboprophylaxie peuvent être de l'aspirine à faible dose (au minimum) ou des HBPM à dose prophylactique pour les sujets les plus à risque. Chez les patients déjà

traités par AVK, ceux-ci peuvent être maintenus et constituent la thromboprophylaxie ; il faut noter que la dexaméthasone associée à l'IMiD peut être responsable de variations de l'INR.

En l'absence de données et en l'attente des résultats d'une étude ad hoc en cours (étude MYELAXAT), l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) n'est pas recommandée.

- >>> Devant tout œdèmes unilatéral chez un patient sous IMiD, il est recommandé de faire une injection de HBPM et de réaliser un doppler veineux pour éliminer une suspicion de thrombose veineuse profonde.
- >>> En cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, il est recommandé une interruption immédiate du traitement et une information de l'hématologue référent. Le traitement de la MTEV doit reposer sur l'utilisation d'HPBM à visée curative (en l'absence d'insuffisance rénale sévère⁴). La reprise de l'IMiD est possible ultérieurement.

AUTRES EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Il est rappelé que les facteurs de risque cardiovasculaires modifiables (par exemple tabagisme, hypertension artérielle et hyperlipidémie) des accidents thrombotiques artériels ne doivent pas être négligés tout au long du traitement par IMiD.

- >>> Il existe un risque de bradycardie et un risque d'hypotension orthostatique associés aux IMiD, en particulier avec le thalidomide.

FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV		
Facteurs de risque liés au patient	Facteurs liés au myélome	Facteurs liés au traitement
<ul style="list-style-type: none"> ■ antécédent de thrombose veineuse ; ■ obésité ; ■ immobilité (y compris lors de voyages) ; ■ comorbidités (diabète, infections, maladie cardiaque ou rénale) ; ■ anomalies constitutionnelles de l'hémostase connues pour augmenter le risque thromboembolique veineux 	<ul style="list-style-type: none"> ■ hyperviscosité ; ■ diagnostic récent ; importance de la masse tumorale ; ■ résistance acquise à la protéine C activée ; ■ augmentation de la production des cytokines inflammatoires (IL6, TNF, CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ cathéter veineux central ; ■ dexaméthasone à forte dose ; ■ chirurgie associée (y compris vertébroplastie ou cyphoplastie) ; ■ utilisation d'EPO ; ■ autres médicaments pouvant accroître les risques de thrombose

3. Farge D, Debourdeau P, Beckers M. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013 Jan;11(1):56-70. doi: 10.1111/jth.12070. Review.

4. Thrombose et cancer. Recommandations INCa. Septembre 2008.



5

EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

Une surveillance clinique vis-à-vis des effets indésirables cutanés (éruptions cutanées) est particulièrement recommandée pour les patients recevant du thalidomide ou du lénalidomide en particulier lors des premiers cycles. Une surveillance est aussi recommandée sous pomalidomide.

Chez les patients ayant déjà été exposés au thalidomide et prenant du lénalidomide, il est préconisé de rechercher un antécédent de rash au thalidomide, sans que cet antécédent ne soit une contre-indication formelle au lénalidomide. Sauf cas particulier, un antécédent de nécrolyse épidermique toxique sous IMiD représente une contre-indication à une utilisation ultérieure d'un IMiD.

Face à une **éruption cutanée (rash)**, l'imputabilité des autres traitements pris par le patient (souvent polymédiqué) doit être considérée (allopurinol, pénicilline, triméthoprime / sulfaméthoxazole...). Un avis dermatologique est nécessaire en cas de toxicité cutanée atypique.

>>> En cas de **toxicités cutanées de grade 1** (< 10 % de la surface corporelle), il est préconisé une surveillance simple ou un traitement par antihistaminique H1.

>>> En cas de **toxicités cutanées de grade 2** (10 à 30 % de la surface corporelle), il est préconisé de débiter un traitement antihistaminique H1. Des corticoïdes locaux ou corticoïdes oraux (prednisone) peuvent être prescrits en cas de persistance malgré un traitement antihistaminique bien conduit.

>>> En cas de **toxicités cutanées plus sévères** (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ou éruption touchant plus de 90 % de la surface corporelle et s'accompagnant de signes généraux tels qu'une fièvre et une déshydratation ainsi que d'une desquamation), il faut arrêter le traitement. Une hospitalisation en urgence est nécessaire. Une consultation spécialisée en dermatologie est recommandée.



6 EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS

CONSTIPATION

Tous les patients doivent être informés du risque de constipation comme un effet indésirable possible (en particulier sous thalidomide) et recevoir des informations sur les mesures prophylactiques à mettre en œuvre, telles que le changement de régime alimentaire (riche en apports hydriques et fibres), et l'intérêt de faire de l'exercice. Les médicaments qui réduisent la motilité intestinale doivent être évités si possible. Il peut être proposé une utilisation prophylactique de faibles doses de laxatifs chez les patients prenant du thalidomide.

>>> En cas de **constipation**, un traitement symptomatique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, est à instaurer.

DIARRHÉES

>>> En cas de **diarrhées** sous IMiD (notamment sous lénalidomide en traitement prolongé), un traitement antidiarrhéique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, est recommandé. D'autres causes qu'un effet iatrogène du lénalidomide doivent être envisagées (par exemple recherche de *Clostridium difficile* si fièvre, diarrhées infectieuses, autres médicaments...).

Il est souligné que les diarrhées peuvent persister après l'arrêt du lénalidomide. Une étude suggère que les diarrhées induites par le lénalidomide seraient liées à une malabsorption des acides biliaires. L'utilisation d'un séquestrant des acides biliaires (colestyramine, hors AMM) en traitement de ces diarrhées pourrait alors être une option⁵.

5. Pawlyn C et al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. Blood. 2014 Oct 9;124(15):2467-8.



7 INFECTIONS

Les patients ayant un myélome multiple sont à risque infectieux plus élevé que la population générale. Des infections peuvent survenir chez les patients recevant un IMiD, en particulier quand ils reçoivent de la dexaméthasone haute dose.

Des cas de réactivation de VHB ont été notifiés sous IMiD.

Il n'y a pas de contre-indication vaccinale avec les IMiD. L'immunodépression doit être prise en compte pour l'utilisation des vaccins vivants. Il est

rappelé que chez les patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, le HCSP recommande le vaccin inactivé de la grippe saisonnière et le vaccin antipneumocoque, en plus des vaccins recommandés en population générale.

>>> En cas **d'infection sans signes de gravité**, il est recommandé de réaliser un hémogramme en urgence à la recherche d'une éventuelle neutropénie, ainsi que la mise en route d'un traitement adapté.

8 DYSTHYROÏDIE

La fonction thyroïdienne doit être vérifiée régulièrement tous les 3-6 mois (dosage de TSH en 1^{re} intention et si anormal, un dosage de T4L).

>>> En cas d'**hypothyroïdie** ou d'**hyperthyroïdie**, le traitement par IMiD peut être maintenu en parallèle d'une prise en charge adaptée.





INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES IMID

Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'IMID puis en cas de nouvelles coprescriptions. Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement. Un thesaurus des interactions

médicamenteuses est mis à la disposition des professionnels⁶.

L'ensemble des interactions médicamenteuses n'a pas pu être envisagé dans le cadre de ce travail. Une information plus exhaustive est disponible dans le résumé des caractéristiques produit (RCP⁷) des molécules (IMID et traitements coprescrits).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES IMID (ADAPTÉ DU THESAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)		
IMID	Molécule associée	Effet
Thalidomide	Médicaments bradycardisants	Risque de bradycardie excessive (addition des effets)
Thalidomide	Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Thalidomide	Didanosine, stavudine, zalcitabine, vincristine*, bortezomib*	Risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables
Thalidomide*, lénalidomide*	Autres médicaments sédatifs alcool (boisson ou excipient)	Majoration de la dépression centrale et de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines
Lénalidomide	Statines	Risque majoré de survenue de rhabdomyolyses
Thalidomide*, lénalidomide*, pomalidomide*	Agents stimulant l'érythropoïèse, autres médicaments thrombogène (par exemple pilules oestroprogestatives)	Augmentation du risque thromboembolique

* interactions non rapportées dans le thesaurus ANSM, proposées sur la base des RCP

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

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





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

DONNÉES REGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit THALIDOMIDE®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit REVLIMID®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- Résumé des caractéristiques du produit IMNOVID®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 5 août 2014
- EU Safety Risk Management Plan, Thalidomide, laboratoire CELGENE, version 15, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Lenalidomide, laboratoire CELGENE, version 23, document mis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, Pomalidomide, laboratoire CELGENE, version 6, document mis à disposition par l'ANSM

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

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

RECOMMANDATIONS PUBLIÉES DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

- Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *The Journal of Supportive Oncology* 2003 ;1(3):194-205.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews* 2010 ;36(Suppl 2) :S24-32.
- Palumbo A, Davies F, Kropff M, Blade J, Delforge M, Leal da Costa F et al. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients

receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Annals of Hematology* 2010;89(8):803-11.

- Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma : can therapy be attenuated in older patients? *Blood Reviews* 2011;25(4):181-91.
- Richardson PG, Laubach JP, Schlossman RL, Mitsiades C, Anderson K. Complications of multiple myeloma therapy, part 1 : risk reduction and management of peripheral neuropathy and asthenia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010;8(Suppl 1) :S4-S12.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venousthromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):56-70.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: Esmo clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012 ;23 Suppl 7:vii155-166

RECOMMANDATIONS INSTITUTIONNELLES

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

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Benboubker et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4 ;371(10):906-17.
- Pawlyn C et al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014 Oct 9 ;124(15):2467-8.
- Gaïes E, Ouanes L, Trabelsi S, Salouage I, Klouz A, Daghfous R, Lakhil M. [Drug induced colitis: review article]. *Thérapie.* 2010 May-Jun;65(3):249-53

ABRÉVIATIONS

- **AMM**: Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM**: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ASE**: Agent stimulant l'érythropoïèse
- **AVK**: AntiVitamine K
- **CRPV**: Centre régional de pharmacovigilance
- **DN4 (Questionnaire)**: Douleur neuropathique en 4 questions
- **EP**: Embolie pulmonaire
- **HBPM**: Héparine de bas poids moléculaire
- **HCSP**: Haut Conseil de la santé publique
- **INCA**: Institut national du cancer
- **IMID**: Immunomodulatory drug
- **MTEV**: Maladie thromboembolique veineuse
- **OMEDIT**: Observatoire du Médicament, des Dispositif médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
- **ONLS**: Overall Neuropathy Limitations Scale
- **RRC**: Réseau régional de cancérologie
- **TVP**: Thrombose veineuse profonde





PLUS D'INFORMATIONS SUR LES RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La méthode d'élaboration des recommandations ainsi que la doctrine pour l'analyse des liens d'intérêt des experts sont disponibles sur le site de l'INCa.

8. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124





EXPÉRIENCES RAPPORTÉES PAR LES PATIENTS

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

MÉTHODE

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

PATIENTS

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

RÉSULTATS DE CETTE ENQUÊTE

Avant l'instauration de leur traitement, 75 % des répondants indiquent avoir été avertis, généralement par leur hématologue, de possibles effets indésirables liés aux médicaments. La nécessité d'une meilleure information délivrée en début de traitement pour favoriser l'observance au traitement et inciter le patient à rapporter sans délai la survenue d'un effet indésirable est néanmoins pointée par quelques patients (question ouverte). 80 % des répondants atteints de LMC déclarent avoir été ou être confrontés à des effets indésirables particulièrement gênants dans leur vie quotidienne ; 67 % à des effets indésirables qu'ils qualifient de « bénins ». Chez les répondants atteints de myélome multiple, ces chiffres sont respectivement de 76 % et 58 %.

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

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

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

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





GROUPE DE TRAVAIL ET RELECTEURS

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

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

GROUPE DE TRAVAIL

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

EXPERTS AYANT FOURNI UNE CONTRIBUTION ÉCRITE

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

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

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

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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

PANEL DE RELECTEURS

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

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

