

Mise à jour

2018

Soins de support et nutrition

7^{ème}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes



GROUPE DE TRAVAIL SOINS DE SUPPORT ET NUTRITION

Dr Sébastien Couraud (coord.)

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

Dr Bénédicte Etienne-Mastroïanni

Département de Soins de Support et Oncologie pulmonaire,
Centre Léon Bérard, Lyon.

Dr Clara Fontaine-Delaruelle

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

Dr Matteo Giaj Levra

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble-Alpes.

Dr Anne-Claire Toffart

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble-Alpes.

Consultant Dermatologie :

Dr Emmanuelle Besson

Service de dermatologie
Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon.

Consultant Endocrinologie

Dr Christine Cugnet-Anceau

Service d'endocrinologie & réseau IMMUCARE
Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon

Consultant Gastro-Entérologie :

Dr Julien Forestier

Service d'oncologie digestive
Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon.

Consultant Infectiologie

Dr Florent Valour

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon.

Consultant Nutrition

Pr Eric Fontaine

Unité de Nutrition Artificielle
CHU de Grenoble-Alpes.



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région Auvergne Rhône-Alpes

Dominique ARPIN (Villefranche sur Saône)
 Virginie AVRILLON (Lyon)
 Anne BARANZELLI (Chambery)
 Sophie BAYLE BLEUEZ (Saint-Etienne)
 Aurélie BELLIERE (Clermont-Ferrand)
 Michèle BERTOCCHI (Annecy)
 Pascal BEYNEL (Bourg -en-Bresse)
 Anne Sophie BLANCHET LEGENS (Lyon)
 Philippe BRUN (Valence)
 Bruno CAILLET (Lyon)
 Jean-Baptiste CHADEYRAS (Clermont-Ferrand)
 Cyrille CONFAVREUX (Lyon)
 Sébastien COURAUD (Lyon)
 Jade CUILLERON (Lyon)
 Eric DE LA ROCHE (Lyon)
 Chantal DECROISSETTE (Annecy)
 Sarah DEMIR (Lyon)
 Marine DESSEIGNE (Firminy)
 Jean-Marc DOT (Lyon)
 Claire DU VIGNAUX (Lyon)
 Pascale DUBRAY-LONGERAS (Clermont-Ferrand)
 Isabelle DUMAS (Grenoble)
 Michael DURUISSEAUX (Lyon)
 Lionel FALCHERO (Villefranche sur Saône)
 Eric FAUCHON (St Julien en Genevois)
 Léonie FERRER (Grenoble)
 Clara FONTAINE-DELARUELLE (Lyon)
 Pierre FOURNEL (Saint-Etienne)
 Cléa FRAISSE (Lyon)
 Gil FREY (Grenoble)
 Claire-Marine GAILLARD (Lyon)
 Géraud GALVAING (Clermont-Ferrand)
 Mateo GIAJ LEVRA (Grenoble)
 Cécilia GIBELIN (Lyon)
 Marylise GINOUX (Lyon)
 Yassine HAMMOU (Lyon)
 Stéphane HOMINAL (Annecy)
 Henri JANICOT (Clermont-Ferrand)
 Gaëlle JEANNIN (Clermont-Ferrand)
 Mathilde JOUAN (Lyon)
 Lize KIAKOUAMA (Lyon)
 Claire LAFITE (Lyon)
 Alexandre LE BON (Lyon)
 Marielle LE BON (Lyon)
 Myriam LOCATELLI SANCHEZ (Lyon)
 Antoine LUCHEZ (Saint-Etienne)
 Stéphanie LUCIANI (Bourgoin Jallieu)
 Catherine MARICHY (Vienne)
 Isabelle MARTEL-LAFAY (Lyon)
 Bénédicte MASTROIANNI (Lyon)
 Patrick MERLE (Clermont-Ferrand)
 Denis MORO-SIBILOT (Grenoble)

Pierre MULSANT (Caluire)
 Luc ODIER (Villefranche sur Saône)
 Maurice PEROL (Lyon)
 Loïc PERROT (Clermont-Ferrand)
 Emilie Perrot (Lyon)
 Julian PINSOLLE (Grenoble)
 Anne-Claire RAVEL (Lyon)
 Gaétane ROQUET (Lyon)
 Linda SAKHRI (Grenoble)
 Christian SANSON (Montbrison)
 Camille SIMON (Lyon)
 Pierre-Jean SOUQUET (Lyon)
 Elsie STAUB-SARRAZIN (Lyon)
 Aurélie SWALDUZ (Lyon)
 Mayeul TABUTIN (Lyon)
 Bruno TAVIOT (Vénissieux)
 Dorine TEMPLEMENT (Annecy)
 Régis TEYSSANDIER (Montluçon)
 Lise THIBONNIER (Clermont-Ferrand)
 Claire TISSOT (Saint-Etienne)
 Anne-Claire TOFFART (Grenoble)
 François TRONC (Lyon)
 Martin VEAUDOR (Lyon)
 Brigitte VELAY (Aubenas)
 Julie VILLA (Grenoble)
 Emmanuel WATKIN (Lyon)
 Virginie ZARZA (Valence)

Participants représentant les réseaux de cancérologie des régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est.

Pascal FOUCHER (Dijon)
 Gille GONZALEZ (Macon)
 Aurélie GROUET (Chalon sur Saône)
 Myriam KHADIGE (Nancy)
 Sébastien LARIVE (Macon)
 Etienne MARTIN (Dijon)
 Assaad NAKAD (Bar Le Duc)
 Elisabeth QUOIX (Strasbourg)
 Angelica TIOTIU (Nancy)
 Virginie WESTEEL (Besançon)

Participants invités :

Clarisse AUDIGIER VALETTE (Toulon)
 Mariette BAUD (Paris)
 Henri BERARD (Toulon)
 Marie BERNARDI (Aix-en-Provence)
 Marie DARRASON (Paris)
 Nicolas GIRARD (Paris)
 Laurent GREILLIER (Marseille)
 Jacques LE TREUT (Marseille)
 Nathalie ROZENSZTAJN (Paris)
 Louis TASSY (Marseille)
 Gérard ZALCMAN (Paris)



L'édition 2018 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique est labellisée par les réseaux de cancérologie Rhône-Alpes, Oncauvergne, Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncoli, et Oncolor.



EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SOINS DE SUPPORT

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'onco-génétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



SOMMAIRE

GRUPE DE TRAVAIL SOINS DE SUPPORT ET NUTRITION	2
COMITE DE RÉDACTION.....	3
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SOINS DE SUPPORT	4
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION.....	7
PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOETHERAPIE	8
1. Généralités.....	8
2. Les anti-émétiques	10
3. Prévention et prise en charge des NVCI.....	12
4. Prise en charge des NVCI anticipées	14
5. Prise en charge des NVCI réfractaires	14
6. Prise en charge des nausées et vomissements induits par la radiothérapie.....	15
PROPHYLAXIE DES NEUTROPENIES CHIMIO-INDUITES	17
1. Généralités.....	17
2. Prophylaxie primaire par FCH.....	18
3. Prophylaxie secondaire (après un épisode de neutropénie à la cure précédente) par FCH.....	20
4. FCH en cours de radiothérapie	21
5. Antibio prophylaxie des neutropénies.....	21
6. Utilisation des FCH pour le traitement curatif des neutropénies	21
TRAITEMENT DE L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE	22
1. Généralités.....	22
2. Transfusion sanguine.....	23
3. Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse	23
THROMBOPENIE CHIMIO-INDUITE	29
1. Indication des transfusions prophylactiques de plaquette	30
2. Indication des transfusions thérapeutiques (saignement actif)	30
ALOPECIES.....	31
ATTEINTE UNGUEALE	32
LESIONS CUTANEEES DES TRAITEMENTS CIBLANT L'EGFR	33
1. Prévention.....	34
2. Traitement	34
NEUROPATHIES PERIPHERIQUES LIEES AUX CHIMIOETHERAPIES	35
FATIGUE	38
1. Evaluation de la fatigue	38
2. Prise en charge de la fatigue.....	38
PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DES PATIENTS EN ONCOLOGIE THORACIQUE	41
1. Introduction	41
1.1. Prévalence	41
1.2. Physiopathologie : le syndrome cancer anorexie – cachexie	41
2. Définitions.....	42
2.1. Dénutrition	42
2.2. Apports quotidiens recommandés	42
3. Evaluation de l'état nutritionnel.....	42
4. Prise en charge des complications liées à la chimiothérapie ayant un retentissement nutritionnel.....	43
5. Prise en charge nutritionnelle en contexte chirurgical.....	43
5.1. Évaluation du grade nutritionnel	43
5.2. Nutrition pré-opératoire	43
5.3. Nutrition dans la période post-opératoire	43
6. Prise en charge nutritionnelle en contexte de radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante .	44



7. Prise en charge nutritionnelle en contexte de chimiothérapie	44
8. Prise en charge nutritionnelle en situation de soins de support exclusif.....	44
8.1. <i>Alimentation</i>	44
8.2. <i>Hydratation</i>	45
9. Les moyens de prise en charge	45
9.1. <i>Conseils hygiéno-diététiques</i>	45
9.2. <i>Compléments nutritionnels oraux</i>	45
9.3. <i>Nutrition entérale</i>	45
9.4. <i>Nutrition parentérale</i>	46
9.5. <i>Autres</i>	46
MUCITES BUCCALES	48
1. Généralités	48
2. Facteurs de risque de mucite.....	48
3. Evaluation clinique des mucites.....	50
4. Prise en charge	51
4.1 <i>Règles hygiéno-diététiques</i>	51
4.2 <i>Prévention de la mucite au cours de la chimiothérapie</i>	51
4.3 <i>Traitement de la mucite au cours de la chimiothérapie</i>	52
DIARRHEES SOUS ITK	53
1. Evaluation de la diarrhée.....	53
2. Traitement curatif	53
2.1 <i>Règles hygiéno-diététiques</i>	53
2.2 <i>Traitement médicamenteux</i>	53
2.3 <i>Traitement symptomatique</i>	54
2.4 <i>Traitement étiologique</i>	54
SYNDROME DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'ADH : SIADH	56
1. Démarche diagnostique.....	56
2. Traitement	58
2.1 <i>Objectif du traitement</i>	58
2.2 <i>Modalités et indications de traitement</i>	58
2.3 <i>Conduite à tenir en cas de correction trop rapide</i>	60
VACCINS ANTI-INFECTIEUX ET CANCER BRONCHO-PULMONAIRE	61
1. Généralités	61
2. Vaccins inactivés	61
3. Vaccins vivants	62
4. Calendrier vaccinal avant traitement anti cancéreux.....	62
TOXICITE PULMONAIRE DES IMMUNOTHERAPIES	63
1. Evaluation (PID).....	63
2. Prise en charge	63
DYSTHYROÏDIE SOUS IMMUNOTHERAPIES	66
1. Classification de la toxicité	66
2. Bilan pré-thérapeutique et surveillance	66
3. Prise en charge	67
CONCLUSION	69
ANNEXE 1 – MODALITES DE LA NUTRITION PARENTERALE	70
REFERENCES	72
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	80
MENTIONS LEGALES	81



INTRODUCTION

En 2010, un essai randomisé américain a montré qu'une prise en charge précoce des symptômes chez les patients atteints de cancer bronchique était associée à une meilleure qualité de vie ainsi qu'à une plus longue survie globale (11,6 mois vs 8,9 mois, $p=0,02$) (1). Ces données confirment donc, s'il en était nécessaire, que les soins oncologiques de support (SOS) sont une partie intégrante du traitement des CBNPC^A.

Ainsi, le patient doit se voir proposer des soins de support à tout moment de sa maladie : dès l'annonce de sa maladie, en cas de traitement curatif ou palliatif, ainsi qu'en phase de rémission ou de progression. Les SOS améliorent la qualité de vie des patients pendant leur traitement, permettent une relation thérapeutique de qualité et un maintien de l'intégration sociale et familiale. Nous détaillons dans ce référentiel les SOS pharmaceutiques spécifiquement adaptés aux toxicités rencontrées en oncologie thoracique. Avec le développement des thérapies ciblées, nous développons avec les années la prise en charge de toxicités nouvelles auxquelles nous n'étions pas habitués. Avec l'avènement proche de l'immunothérapie et d'autres molécules anti-angiogéniques, le panel des toxicités rencontrées va encore s'élargir et se complexifier, ce qui justifiera une évolution probablement importante de ce référentiel.

Enfin, une étude récemment publiée, rapporte une disparité importante entre les toxicités ressenties par les patients et celle rapportées par les médecins (2). Cette étude a ainsi comparé chez 1 090 patients les perceptions de 6 toxicités (anorexie, nausées, vomissements, constipation, diarrhée et perte de cheveux) rapportées, d'une part, par des patients et, d'autre part, par des investigateurs. Il s'agissait de patients traités dans le cadre de 3 essais cliniques dont 2 essais menés en première ligne dans le cancer bronchique métastatique. La sous déclaration par les médecins était de 80% pour l'anorexie, et de plus de 50% pour les nausées et vomissements. Cette étude démontre le décalage pouvant exister entre un symptôme ressenti et un symptôme perçu et suggère qu'il est encore plus que nécessaire de mieux interroger et écouter les patients sur ce sujet.

^A Cancer Bronchique Non à Petite Cellule

PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHERAPIE

1. Généralités

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) restent l'un des effets secondaires les plus redoutés par les patients malgré l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques (3). Une étude italienne ayant interrogé 761 patients rapporte une altération importante à très importante de la qualité de vie pendant les chimiothérapies dans 45% des cas, 45,3% des patients rapportant des nausées/vomissements. Les tableaux 1 et 2 reprennent la classification des nausées et des vomissements selon les critères de la classification des effets indésirables du NCI américain^B.

Dans une étude récente, les soignants avaient tendance à surestimer l'incidence des NVCI mais à en sous-estimer l'impact sur la vie quotidienne. De plus, seulement 38% des patients rapportaient une observance totale au traitement anti-émétique (4).

Grade 1	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires
Grade 2	Diminution des apports alimentaires sans perte de poids significative, de déshydratation ou de dénutrition.
Grade 3	Apport calorique et hydrique insuffisant : nécessité d'hospitalisation pour alimentation et/ou hydratation parentérale ou entérale.

Tableau 1 – Cotation des nausées selon la classification CTCAE v4.03
(pas de modification envisagée dans la version 5)

Grade 1	1 à 2 épisodes (séparés de 5 minutes) par 24h
Grade 2	3 à 5 épisodes (séparés de 5 minutes) par 24h
Grade 3	Plus de 6 épisodes (séparés de 5 minutes) par 24h et/ou nécessité d'hospitalisation pour alimentation et/ou hydratation parentérale ou entérale
Grade 4	Conséquences vitales ; nécessité de mesures de réanimation
Grade 5	Décès

Tableau 2 – Cotation des vomissements selon la classification CTCAE v4.03
(pas de modification envisagée dans la version 5)

^B US National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03, June 2010. **Une version 5.1 de cette classification est en cours d'édition** (voir : https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Les tableaux de ce document mentionnent les modifications de la V5.1 de la classification lorsqu'elles existent.

La meilleure prise en charge de cet effet indésirable reste sa prévention optimale.

On classe habituellement les NVCI en trois phases (5) :

- Les NVCI de **la phase aiguë** surviennent dans les 24h suivant l'administration de la chimiothérapie.
- Les NVCI de **la phase retardée** surviennent après 24h.
- Enfin, les NVCI **anticipatoires** surviennent avant l'administration de la chimiothérapie.

Si les progrès thérapeutiques ont été importants ces dernières années et ont permis un meilleur contrôle des vomissements, les nausées restent difficiles à prendre en charge et doivent faire l'objet d'une attention spécifique. Certains facteurs de risque peuvent influencer la survenue de cet effet indésirable. Ils sont communément séparés en deux groupes (6) :

- Les facteurs liés au traitement : type, dose et mode d'administration du traitement de chimiothérapie (cf. ci-après) ;
- Les facteurs liés au patient :
 - Le sexe féminin,
 - L'âge inférieur à 55 ans,
 - Les antécédents personnels de NVCI, de vomissements gravidiques ou de mal des transports,
 - L'anxiété,
 - Les traitements émétisants concomitants.
- L'intoxication alcoolique chronique est, à l'inverse, un facteur protecteur.

Un score de prédiction du risque de nausées a été développé à partir des données individuelles de différents essais (75% femmes ; 8% de cancers bronchiques ; 1198 patients) (Tableau 3). L'objectif était de prédire le risque de survenue de nausées/vomissements de grade ≥ 2 entre J0 et J5. Ce score - de 0 à 32 - est particulièrement bien relié au risque de nausées/vomissement mais nécessite d'être testé dans une cohorte de validation et de manière prospective (7, 8).

Facteur	Point
Age < 60 ans	+1
S'attend à avoir des nausées/vomissements	+1
A dormi <7h la nuit précédent la chimiothérapie	+1
ATCD de nausées/vomissement au cours de la grossesse	+1
Chimiothérapie à base de cisplatine ou anthracyclines	+2
Prise d'anti-émétique « de secours » au domicile au cours du cycle précédent	+3
ATCD de nausées/vomissement au cours du cycle précédent	+5
S'apprête à recevoir le second cycle	-5
S'apprête à recevoir le troisième cycle ou plus.	-6
Constante	+10
Score total	0-32

Prévalence des nausées/vomissement \geq grade 2 selon le score :
<12 : 13.6% - <20 : 43.7% - <28 : 72.8% - \geq 28 : 87.9%

Tableau 3 – Score de prédiction du risque de présenter des nausées/vomissements de grades ≥ 2



2. Les anti-émétiques

Ces dernières années, l'évolution dans ce domaine a été marquée par le développement du NEPA (association en 1 seul comprimé oral de nétupitant et palonosétron, désormais disponible en France) et du rolapitant (inhibiteur de neurokinine de type 1 de longue durée d'action, non disponible).

- **Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) ou sétrons :**

Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, constipation et élévation transitoire des transaminases. Trois substances actives sont commercialisées en France :

- Deux sont des traitements de première génération (Ondansétron, Granisétron ; le Tropisétron et le dolasetron ne sont pas disponibles en France).

- Le palonosétron est une molécule de seconde génération, recommandée comme alternative préférentielle aux sétrons de 1^{ère} génération pour les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes (par voie intraveineuse, 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante et à la dose de 250 µg). Une alternative orale (0.5mg) semble équivalente (9).

Une forme de granisétron longue-durée par voie sous cutanée a montré son équivalence par rapport au palonosétron IV (10).

Les sétrons sont déconseillés en association avec certains Inhibiteurs des Tyrosines Kinases en raison d'un risque d'allongement du QT (Voir tableau 6).

- **Les corticoïdes :**

Bien que leur efficacité soit démontrée depuis longtemps, leur mode d'action reste mal connu. La molécule la plus étudiée, dans la littérature, est la dexaméthasone. Toutefois, aucune preuve ne pourrait laisser penser que l'efficacité soit différente selon le type d'agent utilisé. Le tableau 3 reprend, pour mémoire, les équivalences de doses des corticoïdes (11).

Molécule	Activité minéralo-corticoïde	Activité anti-inflammatoire	Eq. Dose
Hydrocortisone	1	1	20 mg
Prednisone	0,8	4	5 mg
Prednisolone			
Méthylprednisolone	0,5	5	4 mg
Dexa et béta-méthasone	0	25-30	0,75 mg

Tableau 4 – Equivalences d'effet et de dose des différents glucocorticoïdes

- **Les antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (Anti NK1) :**

L'aprépitant (Emend®) par voie orale est la seule molécule de cette classe disponible en France. En effet, on ne dispose plus du fosaprépitant qui pouvait être substitué à l'aprépitant. Associé aux autres anti-émétiques, il améliore significativement le contrôle des NVCI en phase aiguë et retardée notamment pour les chimiothérapies hautement émétisante (12).

Effets secondaires les plus fréquents : troubles digestifs (constipation, diarrhée, dyspepsie, éructations), asthénie, anorexie et hoquet.

L'aprépitant est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. Cet agent est à ce titre pourvoyeur de plusieurs interactions médicamenteuses. Parmi celles-ci on retiendra notamment (13) :

- Les interactions avec les **corticoïdes** :

- La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50% en cas de co-administration avec l'aprépitant selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg.



- La dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %, et la dose orale habituelle de méthylprednisolone d'environ 50 % en cas de co-administration avec l'aprépitant selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg.
- o Les interactions avec la **warfarine** : l'INR doit être surveillé étroitement au cours du traitement par l'aprépitant et au cours des 2 semaines suivantes. En effet, les essais ont montré que chez ces patients, l'administration d'aprépitant était suivie d'une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S-warfarine, accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par apnépitant.
- o Les interactions avec les **contraceptifs à base d'éthinylestradiol et de noréthindrone** : l'aprépitant provoque une diminution de leur efficacité et il est donc recommandé de recourir à un second moyen de contraception.

- **Formes combinées (Anti-NK1 + 5HT3)**

Un nouvel antiémétique est désormais disponible en France. Il s'agit du NEPA (association fixe orale de nétupitant 300 mg et palonosetron 0.5 mg). Il s'administre 1 heure avant la chimiothérapie par cisplatine au J1 uniquement. L'efficacité de cette molécule combinée à la dexaméthasone est non-inférieure au triplet habituel (aprépitant + granisetron + dexaméthasone) (14). La molécule est commercialisée en France sous le nom d'AKYNZEO® et remboursée dans l'indication suivante : « traitement de 1^{ère} intention en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine ».

- **Les antagonistes des récepteurs à la dopamine 2 (Anti D2) :**

Il s'agit de la classe médicamenteuse la plus anciennement utilisée mais également celle avec l'index thérapeutique le plus faible. Par exemple, les effets secondaires (centraux, notamment) et l'efficacité du métoclopramide augmentent avec la dose, probablement en raison de ses capacités d'inhibition des récepteurs 5-HT3 à des concentrations sanguines élevées.

La domperidone (famille des butyrophénones) a l'avantage de très peu passer la barrière hémato-encéphalique de même que l'alizapride (famille des benzamides) d'où leur meilleure tolérance centrale.

La domperidone a été inscrite sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée de l'ANSM en 2014 en raison de l'observation d'effets indésirables graves cardiaques (dont allongement de l'intervalle QT et mort subite)^C.

Ce risque est accru chez les patients de plus de 60 ans, prenant de fortes doses ou des traitements concomitants allongeant l'espace QT ou inhibant le CYP3A4.

De nouvelles mesures de minimisation des risques ont donc été mises en place et notamment :

- o Restriction des indications au seul "soulagement des symptômes de type nausées et vomissements".
- o Limitation des doses (la dose maximale quotidienne est de 30 mg chez l'adulte) et de la durée du traitement qui ne doit généralement pas dépasser une semaine.
- o Nouvelles contre-indications chez des patients présentant un risque particulièrement élevé : insuffisance hépatique modérée ou sévère, affections qui allongent ou pourraient modifier la conduction cardiaque, affections cardiaques sous-jacentes, prise concomitante des traitements allongeant l'espace QT ou inhibant le cytochrome P450 3A4 [particulièrement : les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), certains macrolides

^C Site de l'ANSM. De nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques des médicaments contenant de la domperidone - Point d'Information. 01/09/2014. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/De-nouvelles-recommandations-pour-minimiser-les-risques-cardiaques-des-medicaments-contenant-de-la-domperidone-Point-d-Information>



(clarithromycine, érythromycine, télithromycine) et les inhibiteurs de protéase (ritonavir, nelfinavir)]^D.

De même, l'EMA (*European Medicine Agency*) a émis une recommandation à propos du métoclopramide en raison de ses effets neurologiques^E. Chez l'adulte, l'EMA recommande de ne pas dépasser la dose de 30 mg/j (3x10 mg) per os pendant 5j. Toutefois, les auteurs des recommandations MASCC/ESMO suggèrent, malgré cela, une utilisation possible jusque à des doses plus élevées pendant 2 à 3 jours.

- **Les autres anti-émétiques :**

- Le niveau d'efficacité des cannabinoïdes (marijuana à usage médical) ne permet pas de les recommander dans le traitement préventif des nausées/vomissements. Leur intérêt est néanmoins croissant. On rappelle qu'ils ne sont pas autorisés en France.
- L'olanzapine (Zyprexa®) qui dispose d'un effet inhibiteur sur plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, est un traitement possible dans la prévention et le traitement des NVCI aiguës et retardées. Jusqu'à présent, les 4 études de phases III publiées n'avaient pas de puissance suffisante pour positionner l'olanzapine comme traitement de référence en prévention des NVCI (15). Une nouvelle étude de phase III (contre placebo) parue récemment montre, en association avec un traitement anti-nauséux conventionnel, une réduction significative de la fréquence des NVCI chez des patients recevant des chimiothérapies hautement émétisantes tant en phase aiguë (74% vs. 45%, P=0.002) que retardée (<3j : 42% vs. 25%, P=0.002) (16). La posologie habituelle est de 10 mg/jour, 5 jours. La posologie de 5 mg/jour semble avoir une efficacité similaire avec moins de somnolence, suggérant qu'il est possible de proposer une posologie inférieure sans perte d'efficacité (17). Dans les nouvelles recommandations de l'ASCO, l'olanzapine est associée systématiquement de J1 à J4 dans la prévention des NVCI en cas de chimiothérapie hautement émétisante (18). Dans les recommandations MASCC/ESMO, actualisées en 2016, l'olanzapine reste une option (19).
- Le Lorazepam est un adjuvant utile mais ne doit pas être utilisé seul.
- Il n'existe aucune évidence en faveur ou en défaveur des traitements dits « alternatifs et/ou complémentaires » dans la prévention des NVCI (gingembre et acupuncture notamment).

3. Prévention et prise en charge des NVCI

La prévention et le traitement des NVCI sont repris dans les tableaux 5 (chimiothérapies cytotoxiques & immunothérapie) et 6 (thérapies ciblées orales), adaptés des recommandations 2016 du du MASCC/ESMO (19,20)(+REF) et 2017 de l'ASCO (18,21).

Les différents types de chimiothérapies utilisées dans le traitement des CBNPC sont classés en quatre catégories en fonction de leur risque émétogène : hautement, moyennement, faiblement et minimal (22). Pour chacun de ces risques, un protocole de prévention et de traitement précis est recommandé. Dans les protocoles utilisant plusieurs drogues, il est nécessaire de tenir compte du niveau de la drogue la plus émétisante.

Le nivolumab, l'ipilimumab et le pembrolizumab sont considérés comme à risque minimal. L'atezolizumab est à risque faible.

^D Le site internet « *Interaction Checker* » est un outil intuitif et facile d'accès (en Anglais) pour vérifier les interactions entre plusieurs médicaments. http://www.drugs.com/drug_interactions.html . D'autres outils existent.

^E http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metoclopramide-containing_medicines/human_referral_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f



Degré (fréquence)	Molécules	NPCI aiguës		NPCI retardées	
		J1	J2	J3	J4
Hautement émétisantes (>90%)	Cisplatine Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m ²	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ² (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 Corticoïde ³ (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 Corticoïde ³ (Olanzapine ⁴)	Corticoïde ³ (Olanzapine ⁴)
	Cisplatine	NEPA Corticoïde ²	Corticoïde ³	Corticoïde ³	Corticoïde ³
	Cyclophosphamide + Anthracycline	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ² (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 (Olanzapine ⁴)	(Olanzapine ⁴)
Moyennement émétisantes (30-90%)	Carboplatine (AUC≥4)	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ⁴	Aprépitant 80	Aprépitant 80	
	Cyclophosphamide < 1500 mg/m ²				
	Carboplatine AUC<4 Doxorubicine Irinotecan Vinorelbine orale	Sétron ¹ Corticoïde ⁵	(Corticoïde ^{6#})	(Corticoïde ^{6#})	
Faiblement émétisante (10-30%)	Cetuximab Docetaxel Etoposide IV et po Gemcitabine Ipilimumab Nivolumab (Nab-)Paclitaxel Pemetrexed Pembrolizumab Topotecan	Corticoïde ^{7*} OU Sétron ¹ (OU Metoclopramide ⁸)			
	Atezolizumab				
	Bevacizumab	Aucune en			
Minimale (<10%)	Bleomycine	l'absence			
	Vincristine Vinorelbine IV	d'ATCD de NPCI			

Tableau 5 – Recommandations concernant le traitement et la prévention des NPCI en fonction du type de chimiothérapie ou immunothérapie administrée (hors thérapies ciblées orales).

- Ondansetron 8mg (0.15mg/kg) IV une fois ou 16mg per os en deux fois ; Granisetron 1mg (0.01mg/kg) IV ou 2mg (option : 1mg) per os en une fois ; Palonosetron 0.25mg IV ou 0.5mg per os une fois.
 - 12 mg de dexaméthasone une fois (soit 80mg de Predniso(lo)ne) en cas d'administration concomitante d'aprépitant ; 20 mg une fois (130mg de Predniso(lo)ne) sinon.
 - 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Predniso(lo)ne) en cas d'utilisation associée à l'aprépitant ; 8mg de dexaméthasone **deux fois par jour** (soit 50mg x 2/j de de Predniso(lo)ne) sinon.
 - 10mg/j (Option 5mg/j) - Recommandation ASCO - Option MASCC/ESMO
 - 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Predniso(lo)ne)
 - 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Predniso(lo)ne) bien que 4mg (25mg EP) soit une option.
 - 4 à 8mg de dexaméthasone une fois (25 à 50mg de Predniso(lo)ne).
 - Recommandation MASCC/ESMO - Non figuré dans les recommandations ASCO
- # Recommandé en cas de chimiothérapie à risque de NPCI retardées; en option sinon (MASCC/ESMO et ASCO).
* Option non privilégiée en cas d'immunothérapie



Recommandation

Le choix de la prévention des NVCI repose sur le type de molécules utilisées pour la chimiothérapie et associe les Anti NK1 et/ou les Anti 5HT3 et/ou les corticoïdes et/ou l'olanzapine (hors AMM) et/ou les Anti D2.

Degré (fréquence)	Molécules	Prévention des NVCI
Moyennement émétisantes (30-90%)	Brigatinib [#] Dabrafenib [#] + Trametinib Ceritinib* Crizotinib*	
Faiblement émétisante (10-30%)	Afatinib Alectinib Dabrafenib [#] Trametinib Osimertinib*	AntiD2 systématiquement associés sur l'ordonnance ; à prendre en cas de besoin.
Minimale (< 10%)	Gefitinib Erlotinib	

*Les sétrons sont déconseillés en association au crizotinib et au ceritinib (allongement du QT).

[#]L'association aux sétrons peut réduire les concentrations plasmatiques du principe actif.

Tableau 6 – Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI pour les thérapies ciblées orales (d'après (20)).

4. Prise en charge des NVCI anticipées

Les benzodiazépines ont montré un intérêt pour la prévention et le traitement des NVCI anticipées. Toutefois, les traitements comportementaux, et la prévention des NVCI aiguës ou retardées sont également essentiels dans cette indication.

5. Prise en charge des NVCI réfractaires

La définition des NVCI réfractaires n'est pas consensuelle, tout comme leur prise en charge (**Tableau 7**).

Avant de parler de NVCI réfractaires, il est recommandé de s'assurer que la prophylaxie adaptée au risque de chimiothérapie a bien été prescrite et observée.

L'ASCO et l'ESMO/MASCC considèrent l'olanzapine comme l'option thérapeutique de choix pour les patients qui n'en ont pas reçu en prophylaxie. L'olanzapine peut donc être proposée comme un traitement de secours, d'autant plus que sa bonne tolérance et sa simplicité d'administration (1 cp par jour) facilitent la compliance. Une forme lyophilisée a été développée afin d'améliorer la prise (15).



Modalité	Molécule	Nom commercial	Posologie
Introduction d'une nouvelle molécule (Option préférée MASCC/ESMO-ASCO)	Olanzapine	Zyprexa®	10 mg/j durant 5 jours (Option : 5mg)
	Métopimazine	Vogalène® Lyoc / Gé	Dose max 15-30 mg / j
	Alizapride	Plitican® IV/IM Plitican® po*	2 à 20mg/kg/j IV/IM 100-200mg/j po*
	Sétron	-	Nouvelle molécule 12h après la première
	Halopéridol	Haldol®	0,5 à 2 mg po ou IV/4-6h
	Lorazepam Alprazolam		
Intensification du traitement	Métoclopramide	Primpéran®	20 mg x 3 /j
	Aprépitant	Emend®	Nouvelle cure : 80 mg deux à trois jours supplémentaires
	Sétron		Nouvelle injection 12h après la précédente

*Non remboursé

Tableau 7 – Propositions de prise en charge des NVCI réfractaires.

- Le renouvellement de l'injection de corticoïdes est inutile, de même qu'une augmentation des doses de l'aprépitant (non recommandé).
- Dans tous les cas, la survenue de NVCI réfractaires devra faire réévaluer le traitement de chimiothérapie pour les cures ultérieures.

Recommandation

L'olanzapine à 10mg/jour pendant 5 jours est recommandée pour le traitement des NVCI réfractaires lorsqu'elle n'a pas été utilisée en prophylaxie (hors AMM).

6. Prise en charge des nausées et vomissements induits par la radiothérapie

Bien qu'il s'agisse d'un effet secondaire fréquent, il n'existe que peu de données sur les nausées et vomissements liés à la radiothérapie. Les facteurs affectant la fréquence et la sévérité des symptômes sont divisés en deux catégories :

- Les facteurs liés au patient : âge, sexe, état général, chimiothérapie récente ou concomitante, état psychologique et stade tumoral.
- Les facteurs liés à la radiothérapie : organe / région irradiée, dose par fraction et dose totale, volume irradié et technique d'irradiation.

Le tableau 8 reprend les recommandations des experts MASCC/ESMO 2016 et celles de l'ASCO, adaptées à l'oncologie thoracique. En cas de chimiothérapie concomitante, il faut tenir compte du risque lié à la chimiothérapie, même s'il est plus faible que celui lié à la radiothérapie. Le palonosétron n'a pas l'AMM dans cette indication et il n'existe aucune donnée sur le dosage optimal dans cette indication. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser.



Risque	Type d'irradiation	Traitement anti-émétique	
		Prophylactique	Curatif
Modéré (60-90%)	Haut de l'abdomen Cranio-spinal	Prévention par Sétron avant chaque fraction. (+/- Corticoïdes (4 mg équivalent Dexaméthasone) avant chacune des 5 premières fractions en OPTION).	
	Crâne	(Corticoïdes)	Corticoïdes*
Faible (30-60%)	ORL	(Corticoïdes ou sétrons ou Anti-D2)	Corticoïdes ou sétron ou Anti-D2*
	Thorax		
	Pelvis		
Minimale (< 10%)	Extrémités	-	Corticoïde ou sétron ou Anti-D2
	Seins		

*Le traitement curatif est l'option préférée dans les recommandations ASCO

Tableau 8 – Prévention et traitement des nausées et vomissements liés à la radiothérapie

PROPHYLAXIE DES NEUTROPENIES CHIMIO-INDUITES

1. Généralités

La prophylaxie des neutropénies repose sur les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH). Pour la prophylaxie de la neutropénie fébrile, on peut se poser la question d’y associer une antibioprophylaxie.

Grade 1	
Grade 2	
Grade 3	Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm ³ associés à une prise de température > 38,3°C ou une température se maintenant ≥ 38°C pendant plus d’une heure.
Grade 4	Conséquences vitales ; nécessité de mesures de réanimation.
Grade 5	Décès.

Tableau 9 – Cotation des neutropénies fébriles selon la classification CTCAE v4.03 (pas de modification envisagée dans la version 5)

En France, les FCH existent sous la forme du *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF) et sous sa forme pegylée. Plus récemment sont apparus les formes biosimilaires (cf. **Tableau 10**). En 2013, l’EMA^F et l’ANSM ont délivré une AMM au premier biosimilaire du pegfilgrastim, le lipegfilgrastim^G. Celui-ci n’est toutefois pas encore commercialisé.

Les FCH sont utilisés dans les situations de prophylaxie ou de traitement des neutropénies fébriles (23,24). La prise en charge des neutropénies fébriles n’est pas abordée dans ce document. En oncologie thoracique, les FCH n’ont pas de place dans d’autres indications, **notamment dans le traitement des neutropénies non fébriles** (25). Les résultats thérapeutiques des FCH sont controversés. S’il est prouvé que leur utilisation diminue la fréquence, l’intensité et la durée des neutropénies et des neutropénies fébriles, ils n’ont pas apporté de preuve sur la réduction de la mortalité globale ou de la mortalité par infection, possiblement en raison de la relative rareté de ces complications graves en cancérologie pulmonaire.

Il existe des formes en injection quotidienne (y compris les biosimilaires) et une forme pegylée en injection unique.

En oncologie thoracique, ces deux formes peuvent toutefois trouver leur place dans des situations différentes, en lien avec le type de protocole utilisé (avec ou sans J8, durée de l’intercure notamment). Il n’est en effet pas recommandé d’utiliser les FCH de manière concomitante à l’administration des produits de chimiothérapie. L’administration de FCH n’a jamais été validée lors de schémas de chimiothérapie hebdomadaires ou entre les J1 et J8 pour les protocoles en deux injections. De ce fait, il est recommandé de proposer des adaptations de la posologie des cytotoxiques. L’utilisation de FCH doit être l’exception dans ce contexte.

Les effets secondaires les plus fréquents des FCH sont :

- Les douleurs au point d’injection et les réactions d’hypersensibilité,

^F EMA : European Medical Agency

^G Agence Nationale de Sécurité du médicament, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, consulté le 11 novembre 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>



- Les douleurs osseuses qui sont fréquentes (10-30%). Il convient de prévenir le patient et de suggérer la prise d'antalgiques standards de pallier 1. L'âge inférieur à 45 ans et des antécédents de douleurs osseuses sont des facteurs de risque de survenue de telles douleurs (26).
- Le risque de survenue d'une leucémie aiguë myéloïde ou d'un syndrome myélodysplasique est rare mais réel (27).
- Enfin, de très rares cas de rupture de rate ont été signalés.
- Il est recommandé d'administrer les FCH 24 heures après la fin de la chimiothérapie.

Les recommandations d'utilisation des FCH ont été actualisées en 2015 par l'ASCO (25) et en 2016 par l'ESMO/MASCC (28).

L'efficacité des différents FCH est considérée comme équivalente et le choix dépend de la situation clinique (type de chimiothérapie) et de leur disponibilité respective (25).

DCI	Nom Commercial	Posologie	Forme	Remarque
Lénograstim rHu G-CSF	GRANOCYTE®	150 µg/m ² /j SC 24h après la fin de la chimiothérapie et jusqu'à restauration du compte cellulaire (sans dépasser 28j)	A reconstituer	Produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)
Filgrastim Facteur methionylé rHu G-CSF (29)	ACCOFIL®* BIOGRASTIM®* NEUPOGEN® NIVESTIM®* ^c RATIOGASTRIM®* TEVAGRASTIM®* ZARZIO®* TEVAGRASTIM®*	5 µg/kg/j SC entre J+1 et J+3-4 après la fin de la chimiothérapie et jusqu'à la période du post-nadir	Seringues préremplies	Produit par la technique de l'ADN recombinant sur <i>Escherichia coli</i>
Pegfilgrastim	NEULASTA®	1 injection de 6mg SC / cycle de chimiothérapie 24h-72h après la fin de la chimiothérapie		Produit sur des cellules d' <i>Escherichia coli</i> par la technique de l'ADN recombinant suivie d'une conjugaison au polyéthylène glycol (PEG)
Lipegfilgrastim [§]				

Tableau 10 – Différents FCH disponibles en France.

rHu : recombinant humain - * indique un produit biosimilaire - § Non commercialisé en France

2. Prophylaxie primaire par FCH

L'indication des FCH est basée sur l'estimation du risque de neutropénie fébrile exprimé en pourcentage.

Si le risque est supérieur à 20%, et s'il n'existe pas d'autre alternative de chimiothérapie aussi efficace mais moins risquée, l'administration prophylactique est recommandée (25,30). A l'inverse, si le risque est inférieur à 10%, les G-CSF ne sont pas recommandés.

Dans les protocoles pour lesquels le risque est compris entre 10 et 20%, la prescription est pondérée par la présence de facteurs de risque de neutropénie fébrile. Pour plus de simplicité, l'EORTC propose un arbre décisionnel pratique (cf. **Figure 1** et **Tableau 11**) repris par les recommandations MASCC/ESMO (28). Il faut également prendre en compte l'existence d'une situation infectieuse à risque (chirurgie récente, infection



patente...) ainsi que les ATCD personnels de chimio et/ou radiothérapie (qui sont particulièrement à risque de neutropénie) et qui pourront bénéficier d'une prophylaxie primaire par FCH.

Il est intéressant de noter que le risque de neutropénie fébrile survient avant tout à la première cure (28,31), ce qui plaide pour l'utilisation des FCH en prophylaxie primaire (lorsque le risque de neutropénie le justifie), dès la première cure, notamment pour les cancers bronchiques à petites cellules (dans lesquels le risque d'envahissement médullaire est plus important).

Recommandations

Les FCH sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieur à 20% et s'il n'existe pas d'autre alternative de chimiothérapie aussi efficace mais moins risquée. Ils ne sont pas recommandés en dessous d'un risque de 10%. Dans les situations intermédiaires, il est recommandé de tenir compte des risques individuels liés au patient, à la maladie et à son traitement.

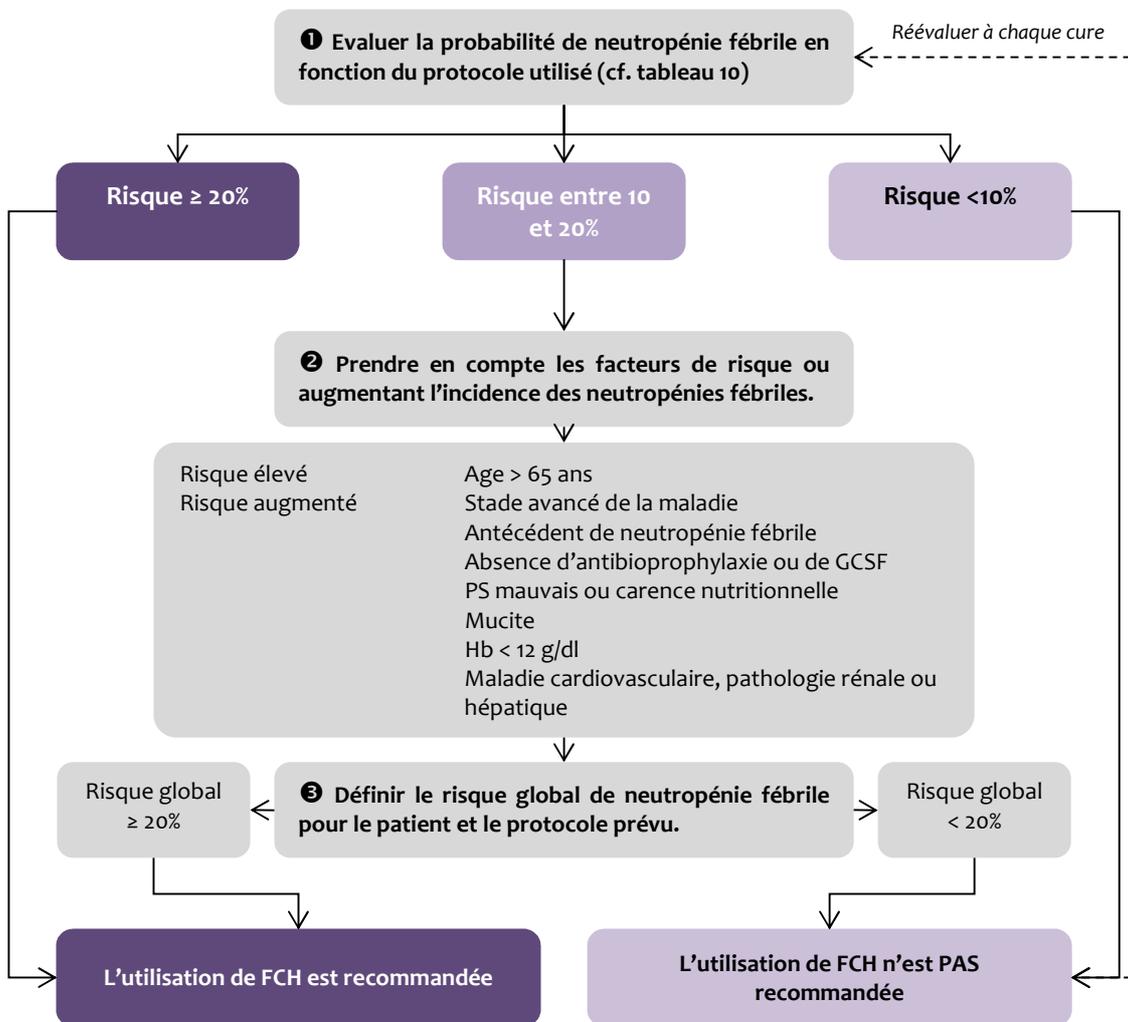


Figure 1 – Arbre décisionnel pour l'utilisation de FCH en prévention des neutropénies fébriles induites par la chimiothérapie, d'après les recommandations de l'EORTC et du MASCC/ESMO (23,28).



Catégorie de risque	Protocole
> 20%	Topotecan IV
	Carboplatine-Docetaxel
	Cisplatine – Etoposide
10-20%	Carboplatine-Etoposide
	CAV
	Cisplatine-Paclitaxel
	Cisplatine-docetaxel
	Cisplatine – Vinorelbine
< 10%	Docetaxel
	Carboplatine-paclitaxel (Bevacizumab)
	Cisplatine-gemcitabine

Tableau 11 – Risque de neutropénie fébrile en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé en oncologie thoracique (23,32,33).

3. Prophylaxie secondaire (après un épisode de neutropénie à la cure précédente) par FCH

La prophylaxie secondaire (après une première neutropénie fébrile) est possible, mais n’a jamais démontré son intérêt par rapport à une diminution des doses de CT dans le domaine de la cancérologie pulmonaire. Dans les situations palliatives, cette dernière solution doit donc être préférée.

Les recommandations ASCO et MASCC/ESMO recommandent une prophylaxie secondaire par FCH dans les cas où une réduction de dose de chimiothérapie pourrait compromettre la survie, tout en rappelant que dans de nombreuses situations, la réduction de dose ou l’espacement des cures sont des alternatives raisonnables.

Dans ses recommandations, l’ESMO retient les arguments suivants comme étant des situations dans lesquelles il est possible de proposer une prophylaxie secondaire :

- Le risque d’infection à la prochaine cure peut engager le pronostic vital,
- Le niveau de réduction de dose pour éviter une récurrence de neutropénie fébrile est trop important,
- Le risque de différer la prochaine cure est trop important,
- Le manque d’adhésion au protocole de traitement risque de compromettre les chances de guérison ou la survie.

En cas de neutropénie fébrile ou de limitation de dose lié au taux de polynucléaires neutrophiles malgré l’utilisation de FCH au cycle précédent, il faut alors considérer une réduction de dose ou un changement de protocole.

Recommandation

Dans les situations palliatives, le recours aux FCH en prophylaxie secondaire ne doit pas être systématique et il est préférable de considérer une diminution des doses de chimiothérapie.



4. FCH en cours de radiothérapie

- L'ASCO recommande d'éviter l'utilisation des FCH au cours d'une chimio-radiothérapie concomitante, particulièrement lorsqu'elle concerne le médiastin.
- En l'absence de chimiothérapie, les FCH peuvent être utilisés au cours de la radiothérapie seule si cette dernière risque d'induire une prolongation de la neutropénie (25).
- Dans les CPC, l'utilisation est à considérer avec précaution durant une chimio-radiothérapie concomitante (34).

5. Antibio prophylaxie des neutropénies

L'ASCO ne recommande pas d'antibio prophylaxie systématique. Une actualisation récente de la revue Cochrane comparant l'efficacité d'une prophylaxie par FCH ou d'une antibio prophylaxie, ne permet toujours pas de conclure en un intérêt de l'antibio prophylaxie (35). Il existe toutefois une littérature dans le domaine de la prophylaxie des neutropénies (en association aux FCH) dans le cas spécifique des CPC traités par chimiothérapie par Cisplatine-Etoposide (36,37).

Toutefois, les patients particulièrement à risque pour la pneumocystose, comme ceux bénéficiant d'une corticothérapie de plus de 20 mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 1 mois sont éligibles à une prophylaxie par Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.

Recommandation

-L'antibio prophylaxie des neutropénies n'est pas recommandée au cours des chimiothérapies utilisées en oncologie thoracique.

-Une antibio prophylaxie orale de la pneumocystose est une option à considérer chez les patients à risque.

6. Utilisation des FCH pour le traitement curatif des neutropénies

Les FCH ne sont pas recommandés dans le traitement curatif des neutropénie non fébriles (25).

Les FCH ne doivent pas être utilisés de manière systématique dans le traitement des neutropénies fébriles (25). Les FCH peuvent être considérés dans les situations à haut-risque infectieux et/ou en cas de facteurs de mauvais pronostic :

- Neutropénie attendue comme prolongée (>10 jours)
- Neutropénie profonde ($<0.1 \times 10^9$ PNN/L) ;
- Age > 65ans ;
- Maladie néoplasique non contrôlée ;
- Pneumopathie ;
- Sepsis sévère, choc septique ;
- Infection fongique invasive ;
- Hospitalisation lors de la survenue de la neutropénie fébrile ;
- ATCD de neutropénie fébrile.

TRAITEMENT DE L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE

1. Généralités

L'anémie est un événement fréquent au cours des chimiothérapies anti cancéreuses, particulièrement en cancérologie pulmonaire (près de 75 % des patients sous CT). Les causes en sont multiples :

- Causes périphériques : hémorragie, hémolyse, carence nutritionnelle, insuffisance rénale
- Insuffisance médullaire
- Effets toxiques directs des traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie)
- Inflammation responsable d'une diminution de la survie des hématies et de l'utilisation du fer (38)

L'incidence de l'anémie augmente avec le nombre de cycles de chimiothérapie. L'anémie est la cause réversible la plus importante d'asthénie liée au cancer (39). Par ailleurs, elle est associée à une mauvaise qualité de vie et il s'agit d'un facteur pronostic péjoratif (40).

Grade 1	10 g/dL < Hb < Normale
Grade 2	8 g/dL < Hb < 10 g/dL
Grade 3	Hb < 8 g/dL (Projet CTC v5 : indication de transfusion)
Grade 4	Conséquences vitales ; nécessité de mesures de réanimation
Grade 5	Décès

Tableau 12 – Cotation de l'anémie chimio-induite selon la classification CTCAE v4.03

Le diagnostic positif repose sur la mesure du taux d'hémoglobine (< 12 g/dL chez la femme et à 13 g/dL chez l'homme). Il est ensuite recommandé de réaliser un bilan à la recherche d'autres causes d'anémie.

La ferritine sérique est le marqueur à doser pour faire le diagnostic d'une carence en fer. La recommandation française de l'ANDEM, publiée en 1995, proposait de doser la ferritine ou le coefficient de saturation de la transferrine.

En plus de la ferritine, le couple fer sérique et transferrine [permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CSTRF)] est recommandé dans les situations inflammatoires (en particulier lors des cancers, des maladies intestinales chroniques inflammatoires), les cas d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte). En outre, dans ces situations, les seuils de ferritine exigés pour poser le diagnostic de carence en fer sont plus élevés.

- Le fer sérique seul et le couple fer sérique + ferritine (sans la transferrine) ne sont jamais recommandés.
- Les récepteurs solubles de la transferrine ne sont mentionnés que dans les deux recommandations de l'OMS, en association avec la ferritine sérique.

Pour mémoire, les valeurs du bilan ferrique en fonction des principales causes d'anémie sont rappelées dans le tableau 13.

Le traitement des anémies chimio-induites repose sur les transfusions sanguines et les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE).



	Anémie par carence martiale vraie	Anémie inflammatoire pure	Anémie inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Fer sérique	N à ↘↘	N à ↘↘	N à ↘↘
Transferrine	↗↗	↘↘	N à ↘
CsTRF	↘↘	N à ↘	N à ↘
Ferritine	↘↘	↗↗	↗↗

Tableau 13 – Valeurs du bilan ferrique selon les principales causes de celle-ci

2. Transfusion sanguine

Le seuil transfusionnel (taux seuil d'hémoglobine en deçà duquel il est recommandé de proposer une transfusion sanguine au patient) est variable en fonction des facteurs de fragilité du patient, de la chronicité de l'anémie, ainsi que des symptômes liés à l'anémie et à leur tolérance. La commission d'évaluation du collège français d'hématologie a fixé le seuil critique à 8 g/dL. Ce seuil doit être plus élevé chez les patients à risque et notamment, les personnes âgées de plus de 65 ans, les patients coronariens ou présentant une maladie cardio-pulmonaire. Inversement, ce seuil peut être abaissé à 7 g/dL chez les patients sans comorbidités cardiovasculaires (41).

3. Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse

L'utilisation de ces molécules en cancérologie fait l'objet de recommandations de l'ESMO et de l'ASCO/ASH (42). Les différents produits commercialisés en France sont présentés dans le Tableau 14. La forme pegylée de l'époétine bêta n'a pas l'AMM dans le domaine de l'oncologie.

DCI	Nom Commercial	Dose initiale	Augmentation de dose si pas d'augmentation de l'Hb (1 g/dL à 4 sem)
Epoétine alfa	EPREX®	150 UI/kg x3/sem ou	300 UI/kg x2/sem
	BINOCRIT®*	450 UI/kg x1/sem.	
Epoétine bêta	NEORECORMON®	30000 UI /sem	60000 UI/sem
	MIRCERA®*	Pas d'AMM dans cette indication	
Epoétine zêta	RETACRIT®*	150 UI/kg x3/sem ou	300 UI/kg x3/sem
		450 UI/kg 1 fois/sem	
Epoétine thêta	EPORATIO®* ^{§H}	20000 UI x1/sem	40000 UI x1/sem
			A 8 sem : 60000 UI x1/sem
Darbepoétine alfa	ARANESP®	2,25 µg/kg x1/sem ou 500 µg (6,75 µg/kg) x1/3 sem	Non recommandée

Tableau 14 – Différents ASE disponibles en France et posologies recommandées

Les * indiquent un produit biosimilaire

^H Site de l'EMA, Résumé des Caractéristiques du Produit, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/001033/WC500043300.pdf



L'intérêt des ASE est de réduire les besoins transfusionnels et leurs complications en augmentant le taux d'hémoglobine. En oncologie thoracique, les ASE ont montré qu'ils amélioraient le taux d'hémoglobine de 1,63 g/dL [IC95% 1,46-1,80] en moyenne et réduisaient le risque de transfusion de 42% (RR = 0,58; [IC95%] 0,53 – 0,64). Les ESA n'ont par contre jamais démontré leur bénéfice en termes de survie globale ou sans progression (31,43). De même, leur ratio coût-efficacité semble peu attractif d'un point de vue économique (34). Il ne semble pas que les ASE augmentent le risque de progression tumorale. Il est désormais bien établi que ces agents sont responsables d'une augmentation du risque thrombotique (RR = 1,51; IC95%, 1,30-1,74) ce qui a conduit à encadrer de manière stricte leur utilisation. L'efficacité et les effets indésirables semblent identiques pour l'époïétine et la darbepoétine dans l'étude groupée de l'agence américaine de recherche et de qualité dans les soins (44).

- Il est recommandé de n'instaurer les ASE **qu'après avoir recherché et corrigé une cause alternative d'anémie**.
- Les ASE ne doivent être utilisés que pour le traitement des anémies induites au cours d'une chimiothérapie.
- Les ASE doivent être prescrits uniquement au cours des chimiothérapies « palliatives » (label de la FDA) ou avec « précaution » en cas de chimiothérapie à visée curative (ESMO).
- Les ASE ne sont pas recommandés pendant la radiothérapie.
- Les différentes ASE semblent avoir une efficacité identique et des effets secondaires similaires.
- Il est recommandé **d'associer une supplémentation martiale en cas de carence ferrique vraie ou fonctionnelle** (45). De nombreuses données concordent à dire que la voie intraveineuse est plus efficace sur la réponse hématologique et la réduction du nombre de transfusion par rapport à la voie orale (46)(47)(48) même s'il existe un risque réel d'infection (OR=1,34 [IC95% 1,10-1,64]) (49). Une étude observationnelle prospective allemande suggère même que la supplémentation martiale seule pourrait être suffisante (comparée à la supplémentation martiale associée aux ASE) en terme de correction des concentrations d'hémoglobine si elle est initiée précocement (50). La surveillance de l'efficacité de cette supplémentation peut être réalisée avec des dosages réguliers de la ferritine, du CSTRF, du fer sérique et de la transferrine. Si le taux de ferritine est supérieur à 1000 µg/L, il est conseillé de suspendre le traitement ferrique jusqu'à une valeur de ferritinémie <500 µg/L (cf. **Figure 2**). Il existe plusieurs options pour l'administration de fer injectable. Elles sont reprises dans le tableau 15.
- Les résultats d'une analyse de 7 études ayant utilisé du fer intraveineux chez des patients atteints de cancer suggèrent une efficacité sur la correction de l'anémie (augmentation du taux d'hémoglobine avec diminution des besoins transfusionnels) même en l'absence d'ASE et quel que soit le mécanisme de l'anémie (il s'agit cependant d'études hétérogènes) (51). Les ASE doivent être **initiés pour des taux d'hémoglobine au-dessous de 10 g/dl**. Dans une nouvelle analyse rétrospective de l'un des essais de phase III de la Darbepoetine alpha (promue par Amgen), il a été montré qu'il était préférable d'initier les ESA précocement lorsque l'on passe au-dessous du seuil de 10 g/dL : **au-dessus de 9 g/dL idéalement**. Dans le cas contraire, malgré les ESA, le recours aux transfusions sanguines est plus fréquent et les chances de restaurer une hémoglobine optimale (au-dessus de 10 g/dL) sont plus minces (52,53).
- Le **taux cible d'hémoglobine est 11 à 12 g/dl**. L'augmentation au-delà de 12 g/dl expose à des complications thrombo-emboliques et doit donc être évitée.
- Les antécédents personnels de thrombo-embolie, l'état clinique du patient, une chirurgie récente, sont des facteurs à prendre en compte pour évaluer le risque de complications thrombo-emboliques sous ASE.
- Le traitement doit être débuté aux doses figurant dans les résumés des caractéristiques des produits et reprises dans le tableau 14, et l'hémoglobine et le bilan martial surveillés toutes les 3-4 semaines.
- Les recommandations concernant l'adaptation posologique des ASE en fonction de l'hémoglobine sont rapportées dans la figure 3.
- En cas de réponse, le traitement par ASE doit être poursuivi jusque 4 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie.



- Si le taux d'hémoglobine n'est pas augmenté d'au moins 1 g/dL après 8 à 9 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement par ASE.
- Ce protocole a d'ailleurs été testé, avec succès, de manière prospective (54).

Pour mémoire, et bien que les anémies de grades 1-2 soient fréquentes sous ITK^I, les ASE n'ont pas l'AMM dans cette indication et le traitement repose essentiellement sur une supplémentation martiale si besoin et des soins symptomatiques (55).

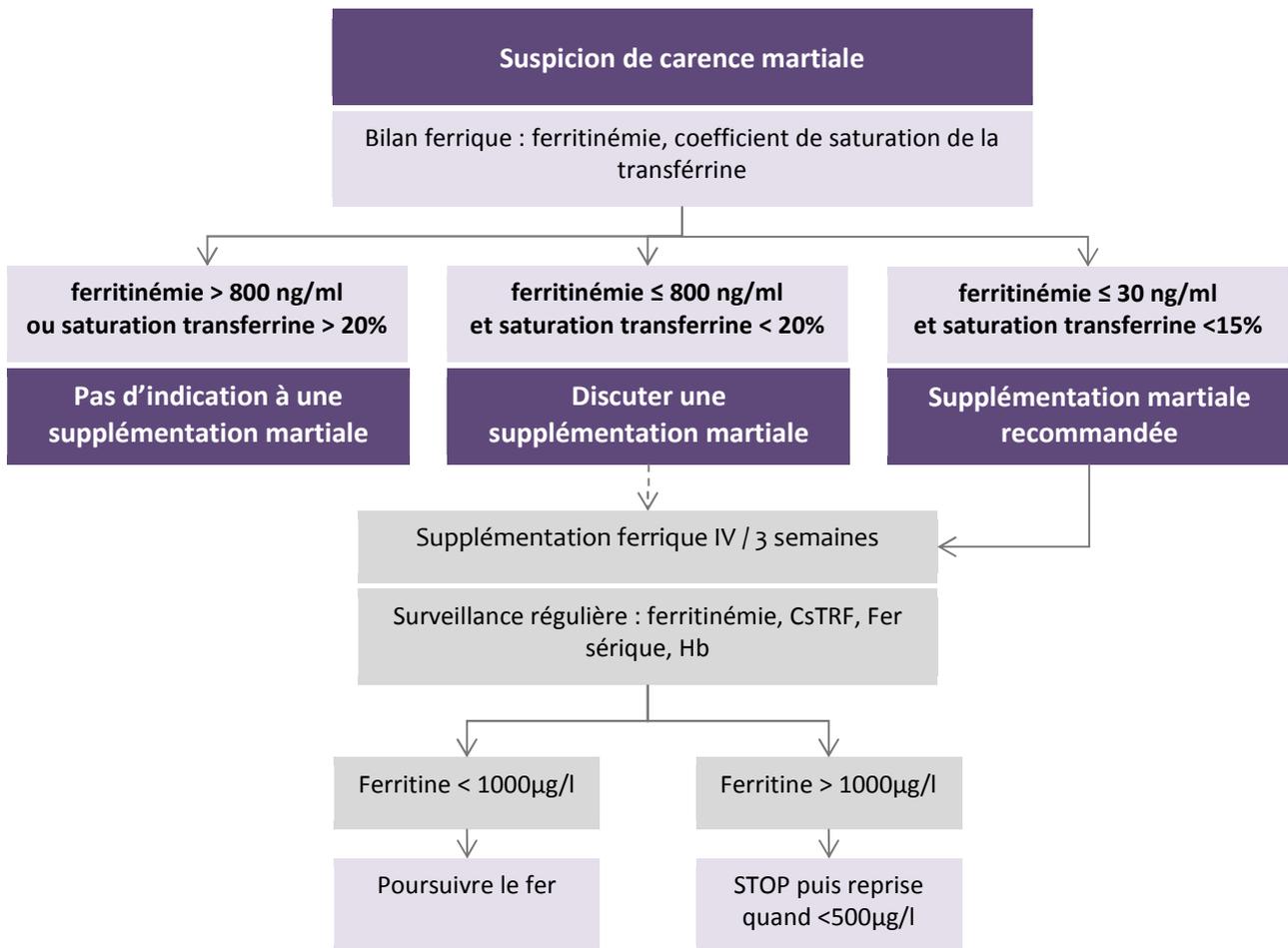


Figure 2 – Arbre d'aide à la décision pour la prescription de la supplémentation en fer de manière concomitante aux ASE (Adapté de AFSOS, 2012^J).

^I Inhibiteur des Tyrosines Kinases de l'Epidermal Growth Factor Receptor

^J AFSOS, Référentiel Anémie et cancer, 2012. Accessible à <http://ftp.comm-sante.com/SB/anemieetcancer.pdf>



DCI et nom commercial	Posologie	Mode d'administration	Disponibilité en ville
Carboxymaltose ferrique FERINJECT® 50 mg	La dose cumulée à administrer est calculée à l'aide du tableau figurant en note ^K . La dose cumulée de fer est ensuite administrée en une ou plusieurs perfusions.	La dose unique à ne pas dépasser est de 1000 mg/j. Ne pas administrer 1000 mg plus d'une fois par semaine. Voie intraveineuse ^L : - Bolus : jusqu'à 1000 mg de fer (sans dépasser 15 mg/kg). - Perfusion : dose unique maximale pouvant atteindre 1000 mg de fer (sans dépasser 20 mg/kg de poids corporel).	OUI
Oxyde ferrique VENOFER® 100 mg <i>Sous surveillance renforcée depuis Mars 2014</i>	100 à 200 mg par injection x 1 à 3/sem, en respectant un intervalle de 48h entre chaque injection jusqu'à ce que soit atteinte la dose totale cumulée calculé selon la formule de Ganzoni ^M . Traitement d'entretien 2 mg de fer/kg 1 ou 2 fois par mois si besoin.	Voie intraveineuse en perfusion lente. La dose par injection ne doit pas dépasser 300 mg	NON

Tableau 15 – Solutions de fer injectable disponibles en France

^K Calcul de la dose de fer cumulée

Hb (g/dl)	Poids 35-69 kg	Poids ≥ 70 kg
< 10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

Remarque : pour les moins de 35 kg, il ne faut pas dépasser une dose cumulée de fer de 500 mg.

^L Se référer au résumé des caractéristiques du produit pour les modalités d'administration

^M Formule de Ganzoni : Déficit en fer total [mg] = poids corporel [kg] x (Hb cible* – Hb réelle) [g/dl] x 2,4 + réserves de fer [mg]**

* Pour un poids < 35 kg, Hb cible = 13 g/dl. Pour un poids ≥ 35 kg, Hb cible = 15 g/dl

**Pour un poids < 35 kg, réserves = 15 mg/kg. Pour un poids ≥ 35 kg, réserves = 500 mg.

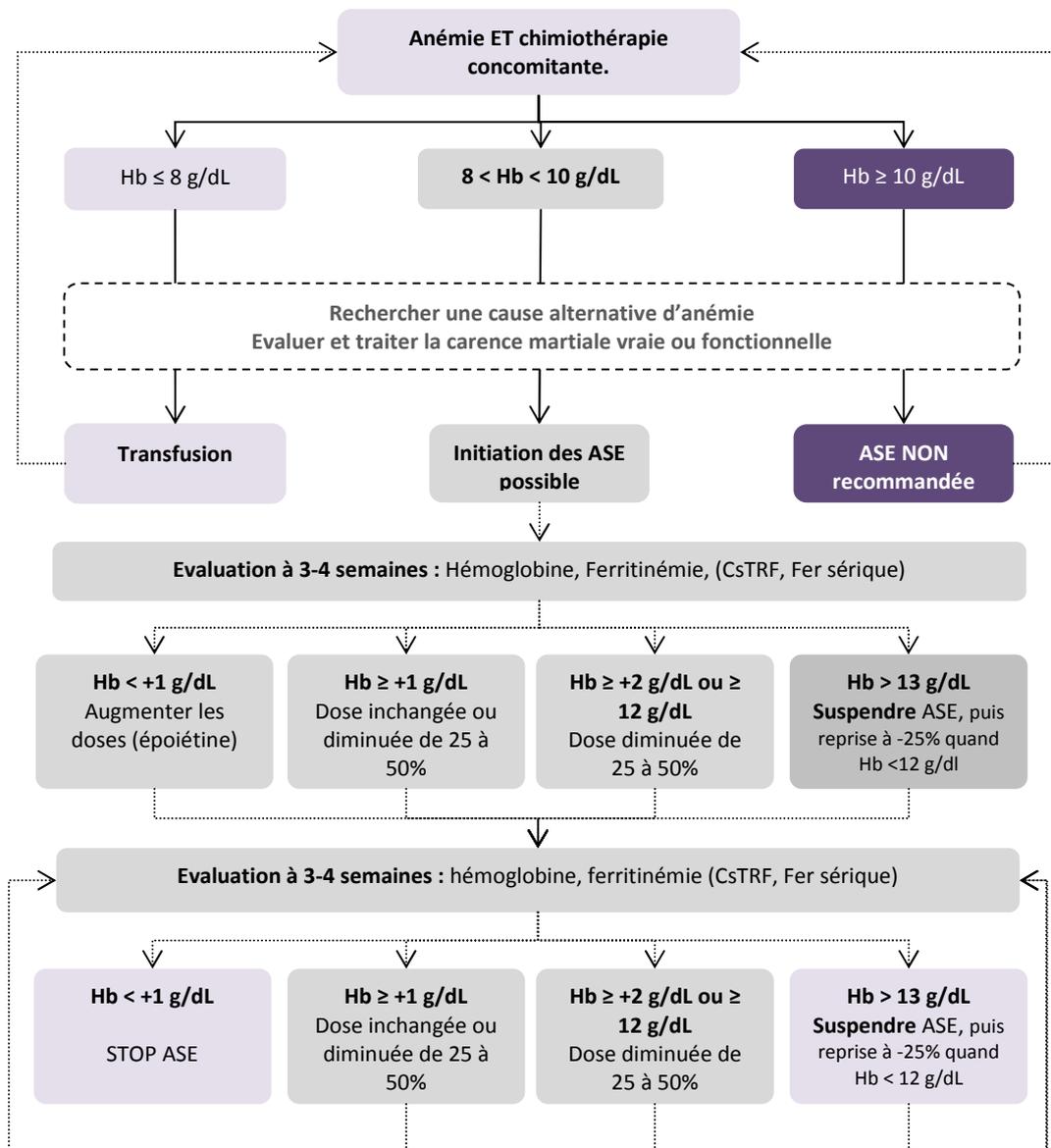


Figure 3 – Proposition d’arbre décisionnel pour la prescription et le suivi des ASE.



Recommandation

- Il est recommandé de n'instaurer les ASE qu'après avoir recherché et corrigé une cause alternative d'anémie.
- Les ASE ne doivent être utilisées que pour la correction d'une anémie liée à une chimiothérapie et en dehors de la radiothérapie.
- Les ASE doivent être prescrits uniquement au cours des CT « palliatives » (label de la FDA) ou avec « précaution » en cas de chimiothérapie à visée curative (ESMO).
- Il est recommandé d'associer une supplémentation martiale en cas de carence ferrique vraie ou fonctionnelle. Il est recommandé d'administrer le fer par voie intraveineuse.
- Les ASE doivent être initiées pour des taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl.
- Le taux cible d'hémoglobine est 11 à 12 g/dl. L'augmentation au-delà de 12 g/dl expose à des complications thrombo-emboliques.
- Il est recommandé de contrôler l'hémoglobine et le bilan martial toutes les 3-4 semaines et d'adapter les posologies d'ASE et la supplémentation martiale en fonction de ces dosages. Si le taux d'hémoglobine n'est pas augmenté d'au moins 1 g/dL après 8 à 9 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement par ASE. En l'absence de données spécifiques, les ASE ne sont pas recommandés pour le traitement des anémies survenant sous ITK (56).



THROMBOPENIE CHIMIO-INDUITE

La thrombopénie dont le score OMS de gravité est rappelé dans le tableau 16, peut être induite par de nombreuses molécules de chimiothérapie (**Tableau 17**).

Le délai avant cette myélo-suppression est souvent long (plusieurs semaines), correspondant au délai nécessaire pour détruire la population des mégacaryocytes (57).

Il s'agit donc d'une **thrombopénie centrale**. Dans ce cas précis, elle pose rarement de problème diagnostique car il s'agit d'un effet secondaire attendu.

On dispose désormais de plusieurs études montrant une efficacité du romiplostim (protéine de fusion analogue de la thrombopoïétine, se fixant sur les récepteurs rTPO) mais cette molécule tarde à arriver sur le marché.

Grade 0	> 100 000
Grade 1	75 000 – 99 000
Grade 2	50 000- 74 000
Grade 3	25 000 – 49 000
Grade 4	< 25 000
Grade 5	Décès

Grade 0	Pas de saignement
Grade 1	Saignement pétéchiial
Grade 2	Perte de sang légère (cliniquement significatif)
Grade 3	Perte de sang importante, nécessité de transfusion (sévère)
Grade 4	Perte de sang invalidante, hémorragie rétinienne ou cérébrale, décès

Tableau 16 – Scores OMS - Evaluation de la sévérité des thrombopénies et des saignements

Molécule	Risque de thrombopénie	Proposition d'adaptation de la posologie du cytotoxique incriminé
Carboplatine	< 50 000/mm ³ chez 25% des patients	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Cisplatine	Rare	Il paraît souhaitable de différer l'administration si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Docétaxel	< 25 000/mm ³ chez 0,2% des patients	85% de la dose si < 25 000/mm ³ au nadir (Résumé des Caractéristiques du Produit)
Gemcitabine	Non négligeable	75% de la dose si entre 50 000 et 100 000/mm ³ lors du nadir Arrêt si < 25 000/mm ³ lors du nadir (Résumé des Caractéristiques du Produit)
Paclitaxel	11% de thrombopénie < 50 000/mm ³ chez 3% des patients	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Pemetrexed	8,3% de thrombopénie < 50 000/mm ³ chez 1,9% des patients	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Topotecan	Très fréquent	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Etoposide	Rare	Il paraît souhaitable de différer l'administration si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration

Tableau 17 – Risque de thrombopénie et proposition d'adaptation posologique



1. Indication des transfusions prophylactiques de plaquette

Chez un patient stable sur le plan hémodynamique (situation prophylactique), sans saignement actif, il est recommandé de prescrire une transfusion de plaquette aux seuils suivants (58,59) :

- **Thrombopénie < 10 000/mm³** en cas de thrombopénie chronique secondaire à une chimiothérapie, y compris pour les patients porteurs d'une tumeur solide en cours de chimiothérapie.
- **Thrombopénie < 5 000/mm³** dans les rares cas de risque d'allo-immunisation important ou en cas de mauvais rendement des transfusions plaquettaires précédentes, le seuil de 10 000 peut être abaissé à 5 000/mm³.
- **Thrombopénie < 20 000/mm³** pour les patients présentant au moins l'un des critères suivants :
 - Fièvre > 38,5°C
 - Tableau septique
 - Leucocytose > 75 000/mm³
 - Aspergillose invasive
 - Traitement par l'amphotéricine B
 - Troubles connus de la coagulation
 - Céphalées importantes
 - Troubles de conscience
 - Déficit neurologique
 - Troubles de la vision
 - Antécédent de saignement mineur récent
 - Chute rapide du taux de plaquettes dans les dernières 72 heures
- **Thrombopénie < 50 000/mm³** si une procédure invasive est envisagée (autre que neurochirurgicale).
- **Thrombopénie < 100 000/mm³** si une intervention neurochirurgicale est envisagée.

2. Indication des transfusions thérapeutiques (saignement actif)

- **Thrombopénie < 100 000/mm³** si :
 - saignement \geq grade 2 de l'OMS (au minimum)
 - épistaxis > 1 h, hématurie macroscopique, hématomèse
- **Thrombopénie < 50 000/mm³** associée à une coagulation intravasculaire disséminée ou à un saignement important.

ALOPECIES

L'alopecie est un effet secondaire de la chimiothérapie affectant particulièrement la qualité de vie (60). Chez les femmes, il est cité comme l'effet le plus redouté et, dans certains cas, il peut justifier un refus de traitement. En oncologie thoracique, il n'existe pas de solution préventive efficace. En conséquence, les patients doivent bénéficier d'une information complète préalablement à l'instauration du traitement. De même, les patients doivent être informés que la repousse survient à la fin des traitements de chimiothérapie, au rythme d'environ 1 cm par mois.

Grade 1	Chute de cheveux de moins de 50% qui n'est pas visible de loin, seulement à courte distance. Un changement de coupe peut être requis pour camoufler la perte mais il n'est pas nécessaire d'utiliser un couvre-chef ou une prothèse capillaire.
Grade 2	Chute de plus de 50% des cheveux. Le recours à un couvre-chef ou une prothèse est nécessaire pour camoufler la perte et/ou associé à un impact psychosocial.

Tableau 18 – Cotation de l'alopecie chimio-induite selon la classification CTCAE v4.03
(pas de modification envisagée dans la version 5)

Le Tableau 19 donne un classement des différents agents cytotoxiques utilisés en oncologie thoracique en fonction du risque d'alopecie (61).

Type d'alopecie	Agent
Habituelle	Adriamycine
	Etoposide
	Topotécan
	Docétaxel
	Paclitaxel
	Ifosfamide
Occasionnelle	Vinorébine
	5-FU
	Gemcitabine
	Pemetrexed
	Erlotinib
Rare	Gefitinib
	Carboplatine
	Cisplatine

Tableau 19 – Risque d'alopecie en fonction des différents agents utilisés en oncologie thoracique

- Bien que n'ayant pas directement démontré la preuve de leur efficacité, **certains conseils** peuvent s'avérer utiles (62) pour ménager les cheveux :
 - Se laver les cheveux la veille de la séance puis ne plus les laver pendant 3 à 8 jours.
 - Ne pas se laver les cheveux trop fréquemment.
 - Utiliser peu de shampoing ; utiliser un shampoing doux ; éviter les shampoings pour bébé qui graissent les cheveux.
 - Utiliser une brosse douce.
 - Éviter la chaleur du séchoir, des bigoudis chauffant, des fers et ne pas faire de brushing ; éviter teinture, balayage et permanentes ; éviter les nattages et défrisage.
- Le **casque réfrigérant** n'a jamais été testé de manière comparative avec les protocoles de chimiothérapies d'oncologie thoracique. L'analyse intermédiaire d'une étude randomisée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé a démontré l'intérêt d'un casque réfrigéré sur la chute des cheveux après 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes. Le refroidissement a permis une préservation des cheveux chez 48/95 femmes (50.5% ; IC95%, 40.7%-60.4%) vs 0/47 femmes du bras contrôle (0% ; IC95%, 0%-7.6%) (63). Cela confirme les résultats d'une méta-analyse de 2015 montrant un bénéfice en terme de prévention de la chute de cheveux (OR = 0.38 [IC95% 0.32-0.45]) (64).
- Le **minoxidil en topique local** pourrait être une option dans la prévention de l'alopecie et/ou pour favoriser la repousse capillaire après chimiothérapie alopeciante. Cette indication est toutefois hors AMM (64).
- En cas d'alopecie, il existe également plusieurs **accessoires** :
 - Les couvre chefs : foulard, chapeau,
 - Les prothèses capillaires peuvent être remboursées par l'assurance maladie (sur prescription médicale) à hauteur de 125€,
 - Le maquillage.

ATTEINTE UNGUEALE

Produits incriminés : très fréquemment le docétaxel, beaucoup plus rarement le paclitaxel.

- Le vernis à ongle (au silicium) s'avère parfois efficace pour préserver les ongles.
- Des gants réfrigérés lors de la perfusion du produit de chimiothérapie à risque peuvent être utilisés pour prévenir l'alopecie, mais leur efficacité n'a pas été prouvée.

A cet effet, certains centres ont mis en place des consultations d'onco-esthétique pour délivrer des conseils personnalisés.

LESIONS CUTANÉES DES TRAITEMENTS CIBLANT L'EGFR

Les effets secondaires des traitements ciblant l'EGFR^N sont souvent cutanés. Leur mécanisme est incomplètement élucidé bien que ce récepteur soit fortement exprimé à la surface des kératinocytes, des glandes sébacées et eccrines et sur les follicules pileux. Il est donc probable que les thérapies anti-EGFR altèrent leur développement (65). On peut schématiquement diviser les effets cutanés en deux catégories : les réactions inflammatoires et les proliférations épithéliales. Dans la première catégorie, on retrouve essentiellement les éruptions papulo-pustuleuses et les syndromes pieds-mains qui sont le fait des inhibiteurs de l'EGFR mais aussi de MEK, RAF, Pik3 ou AKT. La seconde catégorie est plutôt l'apanage du vemurafenib et du sorafenib (pouvant aller jusqu'au développement de cancers épidermoïdes cutanés) et n'est pas abordée ici (66).

Parmi ces effets, le plus fréquent est une éruption papulo-pustuleuse folliculaire (acnéiforme, cf. **Tableau 20**). Cet effet secondaire est dose-dépendant. Il peut s'améliorer au fil du temps, malgré la poursuite du traitement. Il affecte notablement la qualité de vie, particulièrement chez les plus jeunes patients (67).

Grade 1	Nombre peu important de papules ou pustules (couvrant moins de 10% de la surface corporelle), avec ou sans prurit ou sensibilité, sans ou peu de retentissement symptomatique.
Grade 2	Nombre modéré de papules ou pustules (couvrant 10 à 30% de la surface corporelle), avec ou sans prurit ou sensibilité et/ou associé à un impact psychosocial et/ou gênant les activités instrumentales de la vie courante.
Grade 3	Atteinte cutanée sévère, couvrant plus de 30% de la surface corporelle. Retentissement symptomatique et/ou psychosocial significatif. (projet CTC V5 : associé à une infection locale avec indication d'antibiothérapie orale).

Tableau 20 – Cotation de l'éruption acnéiforme selon la classification CTCAE modifiée

Cet effet secondaire est le plus fréquent et le plus précoce des effets secondaires des TKI. Habituellement, cette éruption apparaît au niveau du visage et du haut du tronc, dans les 2 semaines (8-10 jours en moyenne) suivant l'introduction du traitement (70% des cas). Elle atteint un plateau à 10 semaines avant de décroître progressivement ensuite. La durée médiane de cet effet est de 17 semaines avec un pic d'intensité et de fréquence entre 3 et 5 semaines suivant l'initiation (68). Des poussées ultérieures peuvent apparaître mais elles sont généralement de moindre intensité.

L'évolution sous traitement adapté, parfois spontanément, se fait souvent vers la régression. Il est noté une atténuation progressive de la folliculite au fil du temps. Des séquelles pigmentées, post inflammatoires, peuvent être observées et persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

L'analyse des **interactions médicamenteuses** doit être soigneuse en raison d'une augmentation potentielle de la toxicité cutanée.

La prise en charge de cet effet secondaire ne fait pas l'objet d'un consensus.

^N Epidermal Growth Factor Receptor



1. Prévention

- Information du patient.
- Toilette à l'eau claire ou avec pain sur-gras dermatologique sans savon.
- Photo-protection : éviction ou crème solaire indice 50+.
- Crème émollissante 2 fois par jour.
- L'utilisation préventive de doxycycline par voie orale à 100 mg/j permet de réduire la fréquence et l'intensité de la folliculite (69).
- Consultation médicale dans le mois suivant l'introduction de la thérapie ciblée pour en évaluer la toxicité.

2. Traitement

- Grade 1 : un traitement local est habituellement suffisant. Utiliser des antiseptiques à base de Cuivre-Zinc pour la toilette (Dermalibour gel moussant). Les antibiotiques locaux (érythromycine, métronidazole, clindamycine) et les crèmes à base de Cuivre-Zinc (Dermalibour, Cicalfate) semblent soulager le patient. En cas de demande, pour camoufler les lésions, il faudra conseiller du maquillage non comédogène. À noter que, dans certains cas, les dermocorticoïdes peuvent être efficaces.
- Un traitement systémique est nécessaire lorsque les lésions sont étendues, profuses ou mal tolérées par le patient. Les cyclines (Doxycyclines 100 mg à 200 mg/j) sont à prescrire en première intention. Un traitement de 4 à 8 semaines est souvent suffisant. Chez certains patients, une dose d'entretien à 50-100 mg/j peut être poursuivie.
- Diminuer les doses d'anti-EGFR peut être nécessaire en cas de réaction cutanée très importante ou très mal tolérée par le patient (grade 3). On sait maintenant qu'en cas d'éruption très intense, il est préférable d'arrêter transitoirement le traitement puis de reprendre à dose atténuée. Lors de la réintroduction, la récurrence de la folliculite n'est pas obligatoire et si elle réapparaît, elle est souvent moins sévère.
- Prise en charge psychologique.

D'autres effets cutanés liés aux anti-EGFR sont fréquents :

- La sécheresse cutanée peut être traitée par des soins locaux émoullissants. Elle apparaît plus tardivement, après 1 à 3 mois de traitement. En cas d'atteinte fissuraire, des pommades à base d'urée peuvent soulager les patients (Xérial 10).
- Les paronychies (inflammation péri-unguéale) touchant plus souvent les orteils que les doigts des mains, apparaissent après au moins 1 mois de traitement. Elles sont de traitement difficile associant soins locaux non traumatiques (nitrate d'argent, dermocorticoïdes sous surveillance étroite car favorisent les surinfections, azote liquide) et antibiothérapie locale ou générale. Des mesures préventives peuvent être conseillées (éviction des frottements, des traumatismes, port de chaussures larges).
- Les anomalies des phanères (alopécie en bandeau, cheveux devenant cassants et difficiles à coiffer, hypertrichose du visage réversible à l'arrêt du traitement, allongement des cils) apparaissent généralement plus tardivement, après 2 à 3 mois d'utilisation et peuvent avoir un impact psycho-social.

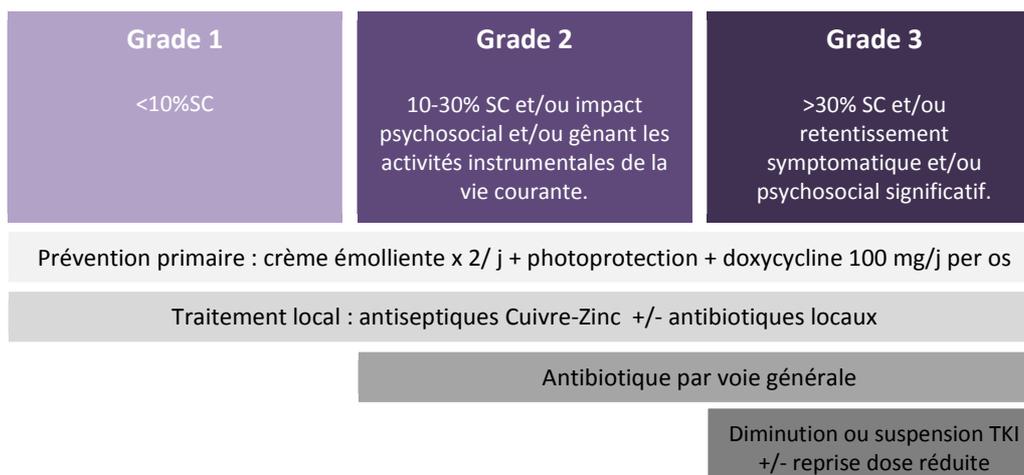


Figure 4- Schéma d'aide à la décision pour la prise en charge d'une éruption sous TKI.

NEUROPATHIES PERIPHERIQUES LIEES AUX CHIMIOTHEAPIES

Un référentiel sur les neuropathies périphériques dans le cadre du cancer est disponible sur le site du réseau régional de cancérologie Rhône-Alpes. Cette présente section ne traite que des neuropathies périphériques – douloureuses ou non – induites par les chimiothérapies. Les neuropathies post-radiques, post-chirurgicales ou sous thérapies ciblées ne sont pas traitées ici. De même, les neuropathies dues au cancer ou associées au cancer sont exclues de cette section⁰.

Grade 1	Asymptomatique, perte de la réflexivité tendineuse, paresthésies.
Grade 2	Symptômes modérés limitant les activités instrumentales de la vie courante.
Grade 3	Symptômes sévères affectant la capacité du patient à prendre soin de soi.
Grade 4	Conséquences vitales, intervention urgente nécessaire.
Grade 5	Décès. (Projet CTC V5 : Suppression Grade 5)

Tableau 21 – Cotation des neuropathies sensitives périphériques selon la classification CTCAE v4.03

Bien qu'il n'existe aucune donnée spécifique à l'oncologie thoracique, les neuropathies périphériques liées aux chimiothérapies sont fréquentes et invalidantes. Une revue récente rapporte que les symptômes neurologiques persistent chez 11 à plus de 80% des femmes traitées pour un cancer du sein localisé entre 1 et 3 ans après le traitement (70). La réversibilité de ces neuropathies reste controversée (71). Le tableau clinique dépend du médicament utilisé. Le plus souvent, le tableau est celui d'une poly-neuropathie sensitive des extrémités, d'aggravation ascendante progressive (dose et durée dépendante). Le DN4 est un questionnaire recommandé par la HAS permettant de diagnostiquer les douleurs neuropathiques et d'en évaluer la gravité (72) (cf. **Figure 5**). Le Tableau 22 reprend les principales caractéristiques cliniques en fonction des molécules utilisées. Il est nécessaire de dépister le plus précocement possible ce symptôme pour envisager un arrêt ou une réduction des traitements incriminés.

Aucun traitement n'a démontré d'efficacité pour prévenir les neuropathies induites par les chimiothérapies (73). Notamment, les essais randomisés dans les cancers du sein, n'ont démontré aucun bénéfice des

⁰ Baudoin S *et al.* Neuropathies périphériques et cancer. Les référentiels Soins Oncologiques de Support. Lyon, décembre 2012. Sous le patronage du Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes. N°PRA-SOS-1212NEUROPATH. <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1212NEUROPATH.pdf>



traitements suivants dans la prise en charge des neuropathies induites par la chimiothérapie : L-Carnitine (74), glutathion IV (75).

La **duloxétine** a déjà été testée avec succès dans les **douleurs neuropathiques** liées au diabète, à la fibromyalgie ou à l'ostéoarthrite. Un essai randomisé croisé chez des patients atteints de neuropathie douloureuse (n=231, Neuropathie sensitive de grade ≥ 1 ET EVA ≥ 4 sous taxane ou oxaliplatine) a montré l'efficacité de la duloxétine (CYMBALTA®, 30 mg per os/j pendant 1 semaine puis 30 mg x 2/j pendant 4 semaines) sur l'intensité de la douleur ainsi que sur la qualité de vie. Les effets secondaires de la duloxétine étaient modestes (16% de grade 2 et 7% de grade 3 : fatigue, insomnie, nausées) (76). L'amélioration moyenne observée est relativement modeste : 1,06 (IC95%, 0,72-1,40) dans le bras duloxétine vs 0,34 (IC95%, 0,01-0,66) dans le bras placebo ; mais traduit probablement l'existence de sous-groupes dans la population avec des bénéfices variables. En outre, l'effet est plus intense dans le bras croisé (lorsque la duloxétine est donnée en second) suggérant un biais de mesure dans cet essai (effet placebo). On signalera également qu'aucun patient inclus ne souffrait de cancer broncho-pulmonaire (77,78). Toutefois, la duloxétine est la seule molécule ayant prouvé un bénéfice dans les neuropathies douloureuses (hors AMM).

Substance	Signes sensitifs	Douleur	Signes moteurs	Signes végétatifs	Réflexes	Récupération à l'arrêt
Cisplatine Carboplatine	Paresthésie Pallesthésie (vibrations) diminuée Proprioception diminuée Effet sur la sensibilité au chaud/froid inconnu	Dysesthésie	Normaux	Rares (orthostatisme)	Diminués	Récupération possible mais une progression des symptômes – l'arrêt est possible (rebond)
Paclitaxel Docétaxel	Paresthésies Pallesthésie diminuée Proprioception diminuée Sensibilité mécanique et au chaud/froid diminuée	Dysesthésie Brûlures et sensation de chaleur	Rares (proximale > distal)	Rares (orthostatisme)	Diminués	Pas de récupération en générale voire aggravation possible
Vinorébine	Proprioception diminuée Sensibilité mécanique et au chaud/froid diminuée	Dysesthésie Brûlures et picotement	Déficit (faiblesse) distal	Dys-régulation orthostatique, constipation, impuissance	Diminués	Récupération habituelle à la fin du traitement

Tableau 22 – Tableau clinique des principales substances utilisées en oncologie thoracique et induisant des neuropathies périphériques



La réponse à chacun des items est cotée 1 si la réponse est OUI et 0 si la réponse est NON. Le score maximum est de 10. Le diagnostic de douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10.

Interrogatoire du patient

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

4. Fourmillements
5. Picotements
6. Engourdissement
7. Démangeaisons

Examen du patient

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

8. Hypoesthésie du tact
9. Hypoesthésie à la piqûre

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par

10. Le frottement

Figure 5 – Questionnaire DN4 pour le diagnostic des douleurs neuropathiques^P

Recommandation

La Duloxétine est une option pour le traitement des neuropathies sensitives douloureuses induites par les taxanes (hors AMM). Son efficacité doit être soigneusement évaluée.

^P Adapté de : HAS, Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples), Recommandations Professionnelles, Recommandations, Mai 2007

FATIGUE

La fatigue est un symptôme affectant fréquemment les patients atteints de cancer. Sa prévalence est difficile à établir mais elle affecte la qualité de vie de manière importante. La fatigue liée au cancer est multifactorielle. Seule est abordée ici la fatigue au cours du traitement du cancer^Q.

1. Evaluation de la fatigue

Elle peut être facilement évaluée par une échelle visuelle analogique – de 0 à 10 – de la même manière que l’EVA de la douleur. Le Brief Fatigue Inventory (BFI), un questionnaire plus détaillé, peut aussi être utilisé^R. On définit alors une fatigue sévère au-dessus de 6-7 et une fatigue modérée au-dessus de 3-4 (79). Enfin, l’ESAS (ou échelle d’Edmonton) est également très simple et peut être utilisée ici.

Grade 1	Fatigue corrigée par le repos
Grade 2	Fatigue non corrigée par le repos, limitant les activités instrumentales de la vie courante
Grade 3	Fatigue non corrigée par le repos, limitant la capacité du patient à prendre soin de soi

Tableau 23 – Cotation de la fatigue selon la classification CTCAE v4.03
(pas de modification envisagée dans la version 5)

2. Prise en charge de la fatigue

Face à une fatigue, la première étape est de rechercher une ou des causes associées et / ou favorisantes et potentiellement corrigibles : anémie, douleur, dénutrition, déshydratation, troubles hydro-électrolytiques, hypothyroïdie, ménopause, troubles du sommeil, détresse émotionnelle, dépression, anxiété, progression de la maladie, insuffisance d’organe (insuffisance cardiaque, respiratoire...) (39).

Échelle d’évaluation des symptômes EDMONTON ASSESSMENT SYSTEM - ESAS

Date : _____ Heure : _____ Nom / Prénom : _____

REMPLE PAR : Patient Famille Soignant Patient aidé par le soignant

Tracer sur les lignes ci-dessous une barre verticale (ou une croix) correspondant le mieux à ce que vous ressentez actuellement :

Pas de douleur	_____	Douleur maximale
Pas de fatigue	_____	Fatigue maximale
Pas de nausée	_____	Nausées Maximales
Pas d’anxiété	_____	Anxiété maximale
Pas de somnolence	_____	Somnolence maximale
Pas de manque d’appétit	_____	Manque d’appétit maximal
Aucun essoufflement	_____	Essoufflement maximal
Je me sens bien	_____	Je me sens mal

Autres symptômes (sudation, bouche sèche, vertige, sommeil, etc.) : _____

Figure 6 – Echelle d’Edmonton (ESAS)

^Q Pavic M *et al.* Fatigue et cancer. Les référentiels Soins Oncologiques de Support. Lyon, décembre 2012. Sous le patronage du Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes. N°PRA-SOS-1012FATIGUE. <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012FATIGUE.pdf>

^R Version anglaise accessible sur : www.npcrc.org/files/news/brief_fatigue_inventory.pdf



En l'absence – ou après correction – de ces troubles associés on peut proposer la prise en charge suivante :

- Pour les fatigues légères (EVA \leq 3 ou BFI \leq 3-4) : Traitements non pharmacologiques
 - **Psychothérapie**, thérapies cognitivo-comportementales +/- hypnose (80).
 - **Conseils** pour la gestion du stress et de l'anxiété, relaxation, thérapie par le sommeil.
 - L'acupuncture reste débattue dans cette indication (81,82).
 - **L'activité physique adaptée** (APA) (en l'absence de contre-indication) a démontré son efficacité sur la réduction de la fatigue mais essentiellement chez des femmes atteintes de cancers du sein à un stade curable. Un essai randomisé a donc été mené chez des patients atteints de cancer et dont l'espérance de vie était inférieure à 2 ans (n=231 dont 15% environ de cancer broncho-pulmonaire). Le groupe test bénéficiait d'un exercice physique (60 min x 2/sem pendant 5 sem) et le second n'en bénéficiait pas. L'objectif principal – l'évaluation de la fatigue ressentie par le patient mesurée par questionnaire – n'était pas améliorée dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. Toutefois, la force musculaire était significativement améliorée dans le groupe ayant recours à l'exercice physique (83). Un autre essai clinique, comparant un programme d'entraînement de 12 semaines contre un programme de repos, montrait des résultats similaires (84). Une meta-analyse publiée en 2014 retrouve des résultats convergents (85). Dans le cadre spécifique du cancer du poumon, les études interventionnelles sont peu nombreuses. Cependant, une étude de faisabilité auprès de patients atteints d'un cancer du poumon avancé ou métastatique, pendant les traitements, a montré une amélioration de la tolérance à l'exercice, de la force des grands groupes musculaires, un maintien de la qualité de vie, de la dépression et de la fatigue, après 8 semaines d'exercices combinés de résistance et d'aérobic, et ce, sans effet indésirable (86). Une méta-analyse de 3 études contrôlées randomisées a aussi indiqué une amélioration de la tolérance à l'exercice, un maintien ou une amélioration de certains domaines de la qualité de vie, un maintien du volume expiratoire forcé et de la force musculaire (87,88). Il est apparu qu'une tolérance à l'effort plus importante (+50 mètres au test de marche de 6 minutes) était associée avec une réduction du risque de mortalité (-13%) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petite cellules métastatique (89). Enfin, les programmes d'APA sont faisables chez les patients atteints de cancer métastatique et apportent une amélioration des symptômes dus au cancer ainsi que de la qualité de vie (90). A notre connaissance, une seule étude pilote avec un faible effectif a été conduite auprès de patients traités par thérapies ciblées pour un cancer du poumon métastatique et a démontré qu'une telle activité était faisable avec un impact positif sur la qualité de vie (91).
 - Enfin, le yoga et le tai-chi ont tous les deux été testés dans des essais randomisés montrant leur intérêt dans cette indication (92,93).
- Pour les fatigues modérées à sévères (EVA \geq 4 et BFI \geq 3-4) : Associations aux mesures précédentes de traitements pharmacologiques :
 - Antidépresseur et anxiolytique en cas de dépression ou d'anxiété avérée associée.
 - Le methylphenidate (RITALINE® / QUASYM® / CONCERTA®) – de la classe des amphétamines – a été assez largement étudié dans cette indication. Deux essais randomisés contre placebo (n=112 et 152) ont montré une efficacité sur l'intensité de la fatigue (94). Toutefois un troisième essai randomisé n'a pas montré de supériorité de cette molécule sur l'amélioration de la fatigue comparée au placebo (95). Plus récemment, un dernier essai randomisé a comparé le methylphenidate plus un conseil téléphonique personnalisé par une infirmière au conseil téléphonique seul et à deux bras placebo avec un appel par une infirmière et un appel « contrôle ». En effet, l'un des biais potentiels reproché aux études précédentes était celui de l'effet placebo lié aux appels itératifs pour mesurer la fatigue. Cette étude au design intéressant était bien menée méthodologiquement. Malheureusement, aucun des bras n'était significativement différent sur les scores de fatigue. Enfin, un essai randomisé avec cross-over en



deux phases ne retrouvait pas non plus de différence significative sur la fatigue sous traitement (96). Par conséquent, il semble que **l'utilisation du methylphenidate dans cette indication ne soit plus une option.**

- L'acétate de megestrol (MEGACE®) et la L-Carnitine (97) sont inutiles dans cette indication.
- Deux essais randomisés contre placebo ont étudié le modafinil (MODIODAL®) dans cette indication et sont tous les deux négatifs (98,99). Enfin, un autre essai d'un analogue – l'armodafinil – est lui aussi négatif (100).
- Un essai randomisé a comparé l'effet de la dexaméthasone (4 mg po/j pendant 15 j) contre placebo chez 84 patients atteints de fatigue modérée à sévère. L'objectif principal était l'évaluation de la fatigue par l'échelle FACIT-L à J15 ainsi que la qualité de vie associée. L'amélioration moyenne de l'intensité de la fatigue était tout à fait significative dans le groupe DXM comparé au placebo (9 [±10,3] vs 3,1 [± 9,59] ; p=0,008). La qualité de vie était également significativement améliorée mais pas l'échelle globale d'intensité des symptômes ni le score de détresse psychosociale. Les auteurs ne notaient pas de différence dans la fréquence de survenue des effets secondaires mais l'effectif était petit et la durée de prescription des corticoïdes courte (101). Un autre essai randomisé portant sur près de 600 patients et publié dans le JCO en 2014, rapporte que 16 mg de méthylprednisolone orale pendant 7 jours, permettait de réduire la fatigue et la perte d'appétit chez des patients souffrant de douleur chronique sous opioïdes (102).

Recommandations

- **Le traitement de la fatigue légère et le traitement de première intention de la fatigue modérée à sévère reposent sur des mesures non pharmacologiques : conseils personnalisés, psychothérapie, exercice physique.**
- **La corticothérapie en cure courte est la seule option médicamenteuse possible devant une fatigue modérée à sévère en cas d'échec des traitements non-médicamenteux.**

Fatigue légère (EVA ≤ 3 ou BFI ≤ 3-4)	Fatigue modérée à sévère (EVA ≥ 4 et BFI ≥ 3-4)
Activité physique adaptée (Ex : 60 min x 2/sem)	
+/- psychothérapie, thérapies cognitivo-comportementales, hypnose (acupuncture)	
	Cure courte de corticothérapie (Ex : 16 mg de méthylprednisolone orale 7 jours)

Tableau 24 – Proposition de prise en charge symptomatique de la fatigue

PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DES PATIENTS EN ONCOLOGIE THORACIQUE

1. Introduction

1.1. Prévalence

- Cancer foie, pancréas, estomac, œsophage, ORL : 50-70%
- Poumon, sarcome, ovaire, utérus : 30-40%
- Côlon, rectum, prostate, sein : 10-20%

1.2. Physiopathologie : le syndrome cancer anorexie – cachexie

Ce syndrome est la conséquence de plusieurs mécanismes :

- Carences d'apports :
 - Obstacle mécanique (mucite, œsophagite)
 - Anorexie (goût et de l'odorat altérés, dépression / anxiété, douleur)
 - Perte d'autonomie des patients, limitant leurs capacités à s'alimenter
 - Nausées / vomissements, troubles du transit
 - Toxicité de la chimiothérapie au niveau de la muqueuse intestinale
- Augmentation des besoins :
 - Syndrome du détournement métabolique : compétition métabolique entre l'hôte et la tumeur, perte accrue de protéines, véritable autophagie musculaire
 - Réaction inflammatoire systémique
 - Traitements agressifs
 - Stress, douleur
- Réduction de la stimulation de l'activité anabolique : baisse de l'activité physique.

Les conséquences sont :

- Une morbidité plus importante : diminution de la qualité de vie (103), augmentation des complications des traitements (104). La relation entre le statut nutritionnel et le report des cures de chimiothérapie a été mis en évidence pour les CBNPC (105).
- Une augmentation des durées d'hospitalisation.
- Une diminution de 30 à 50% de la médiane de survie globale dès qu'il existe une perte de poids.

Une prise en charge nutritionnelle est à discuter de manière systématique. Les objectifs de cette prise en charge sont :

- Prévenir et traiter la dénutrition.
- Optimiser l'effet des traitements anti-tumoraux.
- Réduire les effets secondaires des traitements anti-tumoraux.
- Améliorer la qualité de vie.
- Privilégier la voie entérale autant que possible.



2. Définitions

2.1. Dénutrition

	Dénutrition modérée		Dénutrition sévère	
	< 70 ans	≥ 70 ans	< 70 ans	≥ 70 ans
Perte de poids	≥ 5% en 1 mois ≥ 10% en 6 mois		≥ 10% en 1 mois ≥ 15% en 6 mois	
IMC	≤ 18,5	≤ 21	≤ 16	≤ 18
Albumine	< 30 g/L	< 35 g/L	< 20 g/L	< 30 g/L

La présence d'un seul item suffit pour faire partie de la catégorie.

Tableau 25 – Définition de la dénutrition

2.2. Apports quotidiens recommandés

- Eau : 25-35 mL/kg/jour.
- Dépense énergétique de repos : 25 Kcal/kg/jour.
- Dépense énergétique journalière : 30-35 Kcal/kg/jour correspondant aux apports recommandés.
- Protéines : 1,2-1,5 g/kg/jour (soit 0,19-0,24 g azote/kg/jour).
- Electrolytes, oligo-éléments, vitamines.

3. Evaluation de l'état nutritionnel

Elle doit être intégrée au dispositif d'annonce et des informations nutritionnelles adaptées à la pathologie du patient doivent lui être fournies.

Cette évaluation peut comprendre (106,107) :

- Dépistage de l'état nutritionnel lors du diagnostic avec notamment poids actuel et perte pondérale, calcul de l'IMC.
- Identification rapide des signes et symptômes d'anorexie, de cachexie et de sarcopénie. La détermination de la masse musculaire par un bilan d'imagerie (exemple : scanner) pour identifier précocement la malnutrition/sarcopénie pourrait être utile.
- Utilisation de biomarqueurs spécifiques pour évaluer l'état inflammatoire lié au cancer (CRP, albumine).
- Utilisation de la calorimétrie indirecte pour estimer la dépense énergétique au repos afin de personnaliser les besoins en énergie et protéines.
- Mesure de la circonférence musculaire brachiale (CMB) en cas de 3ème secteur.
- Evaluation systématique des ingesta :
 - Par échelle visuelle ou verbale (EVA).
 - Par une consultation diététique avec évaluation de la prise alimentaire sur 2 à 7 jours.
 - En cas d'utilisation de score multidimensionnel de dépistage pour évaluer le statut nutritionnel, il est recommandé d'utiliser le *subjective global assessment* (SGA) (108) ou le *patient generated subjective global assessment* (PG-SGA) (109) ou le *mini nutritional assessment* (MNA)^S pour les patients de gériatrie.

^S Accessible sur: www.mna-elderly.com/forms/MNA_english.pdf



4. Prise en charge des complications liées à la chimiothérapie ayant un retentissement nutritionnel

Il faut notamment traiter :

- Nausées et vomissements.
- Mucite.
- Troubles du goût et de l'odorat.
- Diarrhée, constipation.
- Anorexie.

5. Prise en charge nutritionnelle en contexte chirurgical

5.1. Évaluation du grade nutritionnel

Le risque nutritionnel peut être classé en trois catégories (cf. **Tableau 26**) (110).

Grade Nutritionnel 2 (GN 2)	Patient non dénutri
Grade Nutritionnel 3 (GN 3)	Patient dénutri et chirurgie sans risque élevé de morbidité
Grade Nutritionnel 4 (GN 4)	Patient dénutri et chirurgie à risque élevé de morbidité*

Tableau 26 – Stratification du risque nutritionnel

**La chirurgie thoracique (résection pulmonaire majeure) est considérée comme un acte à risque élevé de morbidité*

5.2. Nutrition pré-opératoire

- Tout patient GN 2 ou 3 **doit probablement** bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle pré-opératoire :
 - Patients GN 2 : conseils diététiques et compléments nutritionnels.
 - Patients GN 3 : compléments nutritionnels, nutrition entérale ou parentérale.
- Tout patient GN 4 **doit** recevoir une assistance nutritionnelle pré-opératoire : nutrition entérale ou nutrition parentérale d'au moins 7 à 10 jours.
- Chez la personne âgée, les stratégies nutritionnelles pré-opératoires sont les mêmes que chez le sujet plus jeune.

5.3. Nutrition dans la période post-opératoire

Il est recommandé de reprendre le plus rapidement possible, au cours des 24 premières heures post-opératoires, une alimentation orale, selon la tolérance du patient, sauf contre-indication chirurgicale.

- Chez les patients non dénutris (GN 2) :

Si une assistance nutritionnelle post-opératoire est proposée, elle ne doit pas être inférieure à 7 jours.

Il **est recommandé** d'instaurer une assistance nutritionnelle quand le patient a des apports alimentaires post-opératoires inférieurs à 60% de ses besoins quotidiens depuis 7 jours.

Il **faut probablement** instaurer une assistance nutritionnelle précoce si les apports alimentaires prévisibles seront inférieurs à 60% des besoins quotidiens au cours des 7 jours post-opératoires.

- Chez les patients dénutris (GN 3 et 4) : Il **faut** instaurer, dès les 24 premières heures post-opératoires, un support nutritionnel chez les patients dénutris, qu'ils aient reçu ou non un support nutritionnel en pré-opératoire.
- L'intérêt de l'immuno-nutrition (Impact oral®) en pré-opératoire d'une chirurgie thoracique n'a jamais été rapporté.
- En chirurgie programmée non compliquée, il n'est probablement pas recommandé de prescrire systématiquement de la glutamine en péri-opératoire. Par contre, en cas de complications post-opératoires



majeures, il est recommandé de prescrire de la glutamine par voie intraveineuse (en cas de nutrition parentérale exclusive), à forte dose (0,2 à 0,4 g/kg par jour soit 0,3 à 0,6 g/kg par jour de glutamine sous forme de dipeptide) (111). (Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition péri-opératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle péri-opératoire en chirurgie programmée de l'adulte »).

Recommandations

- Les patients non dénutris (GN2) doivent probablement bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle par conseils diététiques et compléments nutritionnels en pré-opératoire. Une assistance nutritionnelle post-opératoire d'une durée inférieure à 7 jours n'est pas recommandée. Il est recommandé d'instaurer une assistance nutritionnelle quand le patient a des apports alimentaires post-opératoires inférieurs à 60% de ses besoins quotidiens depuis 7 jours.
- Les patients dénutris et devant subir une chirurgie sans risque élevé de morbidité doivent probablement bénéficier de compléments nutritionnels, nutrition entérale ou parentérale (GN 3) en période pré-opératoire.
- Tout patient dénutri et devant subir une chirurgie avec risque élevé de morbidité (GN 4) doit recevoir une assistance nutritionnelle pré-opératoire (nutrition entérale ou nutrition parentérale) d'au moins 7 à 10 jours.
- Chez les patients dénutris (GN 3 et 4) il est recommandé d'instaurer dès les 24 premières heures post-opératoires, un support nutritionnel.
- L'immuno-nutrition pré-opératoire d'une chirurgie thoracique n'est pas recommandée.

6. Prise en charge nutritionnelle en contexte de radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante

En l'absence de dénutrition ou de toxicité œsophagienne limitant les apports nutritionnels par voie orale, une nutrition artificielle systématique n'est pas recommandée lors d'une radiothérapie thoracique (112).

7. Prise en charge nutritionnelle en contexte de chimiothérapie

Il est recommandé un conseil diététique personnalisé, intégrant, si nécessaire, la prescription de compléments nutritionnels oraux en cas de dénutrition et/ou de diminution des ingesta et/ou à la demande du patient ou de la famille.

8. Prise en charge nutritionnelle en situation de soins de support exclusif

8.1. Alimentation

A visée orexigène, une corticothérapie peut être prescrite en cure courte de 2 semaines à la dose de 0,5 à 1 mg d'équivalent prednisonne/kg/jour, avec ré-évaluation et pour une durée maximale de 4 semaines.

De manière générale, la phase terminale d'une maladie grave s'accompagne le plus souvent d'une anorexie ou d'une satiété précoce. A l'inverse, les apports d'hydrates de carbone (sucres) interrompant le jeûne entraînent une sévère sensation de faim (113,114).

Dans cette situation, la nutrition artificielle doit être l'exception.



8.2. Hydratation

La sensation de soif est souvent liée à une sécheresse buccale et à une absence de déglutition. Les soins de bouche réguliers la soulagent (115).

Il n'existe aucun consensus quant au maintien ou non d'une hydratation dans ce contexte de fin de vie. En 2013, un essai randomisé a même montré qu'une hydratation parentérale au-delà de 500 cc/j, n'apportait aucun bénéfice pour le patient (116).

Recommandations

Dans les situations de fin de vie, le recours systématique à une hydratation parentérale (> 500 ml/j) n'est pas recommandé et la prescription doit être évaluée au cas par cas.

En situation de soins de support exclusif, la nutrition artificielle doit être l'exception.

9. Les moyens de prise en charge

9.1. Conseils hygiéno-diététiques

A proposer dans toutes les situations, particulièrement en cours de chimiothérapie :

- Fractionner l'alimentation : de petites portions plus souvent.
- Manger ce qui fait plaisir, soigner l'environnement du repas.
- Supprimer les régimes restrictifs.
- Bannir les produits « light » ou « allégés ».
- Réévaluer l'intérêt de l'ensemble des médicaments prescrits au patient.
- Enrichir l'alimentation :
 - En protéines : ajout de lait en poudre, œufs ou fromage dans les préparations.
 - En calories : laitages à 30 et 40%, beurre, crème (peu satiétogènes), aliments cuisinés en gratins, soufflés... collations énergétiques prêtes à l'emploi, boissons caloriques.
 - Possibilité de rajouter 2 g par jour d'acides gras oméga-3.

9.2. Compléments nutritionnels oraux

- Lorsque l'alimentation orale seule est insuffisante pour couvrir les apports nécessaires :
 - Proposer des produits hypercaloriques ou hyperprotidiques.
 - Tenir compte des goûts des patients (formes et volumes variés).
 - Accompagner la prescription de conseils pratiques (à consommer frais...).
 - S'assurer de leur tolérance.
- Aspect légal (Arrêté du 02/12/2009) : remboursement sur prescription médicale pour tous les patients dénutris.

9.3. Nutrition entérale

- Indication privilégiée : tant que le tube digestif est fonctionnel.
- Quand la débiter ? (117)
 - En cas de dénutrition avérée (cf. définition).
 - De façon anticipée si l'on s'attend :
 - à ce que les patients ne soient pas capables de manger pendant plus de 7 jours,
 - à des apports alimentaires inadéquats (< 60% des apports recommandés) pendant plus de 10 jours,



- ET lorsque l'espérance de vie attendue est supérieure à 3 mois et le score de Karnofski à 50 (correspondant à un PS3T). Dans le cas contraire, les risques d'une nutrition artificielle sont supérieurs aux bénéfices.
- Voies d'abord :
 - Sonde naso-gastrique (contrôle radiologique systématique, durée maximum théorique de 3 semaines bien qu'il soit possible d'aller au delà). Risques d'ulcérations nasales ou œsophagiennes.
 - Gastrostomie percutanée.
 - Jéjunostomie chirurgicale si la gastrostomie est impossible.
- Composition : mélange polymérique standard associant protéines, lipides et glucides, des vitamines, des électrolytes, des oligoéléments +/- des fibres.
- Modalités d'administration :
 - Débit : commencer lentement (au moyen d'une pompe pour contrôler le débit) puis accélérer en fonction de la tolérance digestive.
 - Position du patient demi-assise ou assise (éviter la position allongée qui favorise les reflux), minimum 1 heure/poche.
 - Entretien de l'accès digestif : soins cutanés, fixation, rinçage de la sonde.
- Effets indésirables :
 - Pneumopathie d'inhalation, régurgitations, nausées, vomissements.
 - Diarrhées, constipation, douleurs abdominales.
 - Obstruction ou arrachement de la sonde.
 - Syndrome de renutrition inappropriée.
- Surveillance : une réévaluation 15 jours après l'initiation est recommandée.
 - Poids.
 - Transit.
 - Aspect de l'accès digestif.
- Aspect légal (Arrêté du 19/02/2010) : conditions de prise en charge :
 - Perte pondérale > 5%.
 - Prescription émanant d'un praticien hospitalier avec évaluation régulière par le service prescripteur.
 - Intervention d'une société prestataire au domicile du patient.
 - Une prise en charge par un prestataire ou en hospitalisation à domicile est recommandée.

9.4. Nutrition parentérale

Compte tenu de ses risques, l'alimentation parentérale intraveineuse ne doit être réalisée **que dans des situations exceptionnelles avec contre-indication de l'alimentation entérale**. Les modalités de l'AP figurent en Annexe 1 du présent document.

9.5. Autres

- Activité physique : son intérêt a été démontré pour la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de BPCO (118,119). Pour les patients souffrant d'un cancer bronchique, l'activité physique améliorerait les capacités physiques et la qualité de vie mais le bénéfice sur la survie n'a jamais été démontré (88).
- Action sur le syndrome inflammatoire : acides gras oméga 3 (120–122).
- On rappelle que le jeun n'a aucune place dans la prise en charge nutritionnelle ou la prophylaxie des événements indésirables en oncologie thoracique.

^T Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores ; <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>

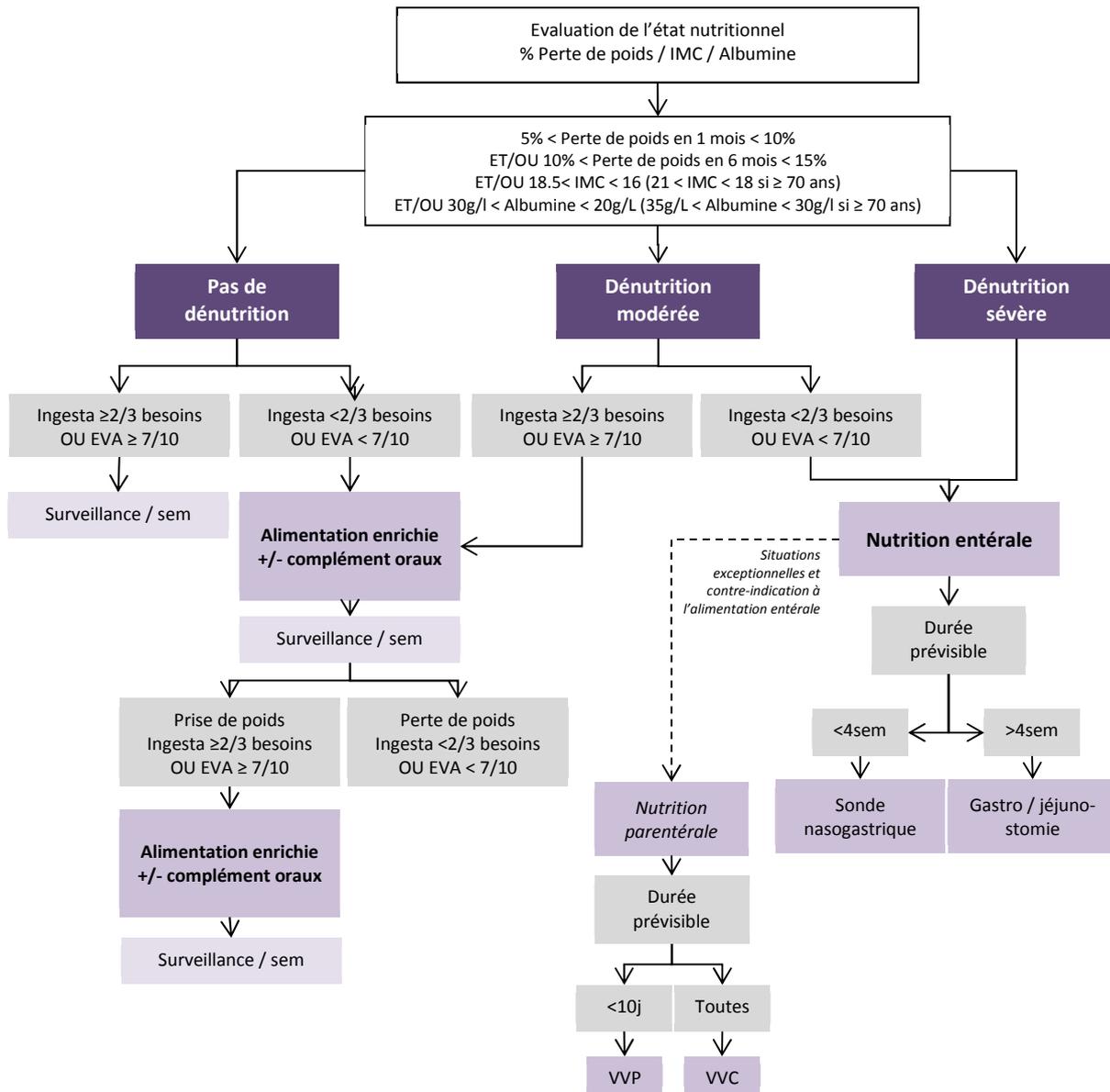


Figure 7 – Proposition d’algorithme décisionnel pour la prescription d’une supplémentation nutritionnelle (Adapté de Bouteloup C et al. *Nutr Clin Metabol.* 2014 : 28).



MUCITES BUCCALES

1. Généralités

Les mucites sont définies par une inflammation de la muqueuse buccale et sont également appelées stomatite. Cette toxicité des chimio- et radio-thérapies est à l'origine d'une morbi-mortalité importante et d'une altération de la qualité de vie. Elle peut en effet causer des douleurs, augmenter le risque infectieux (notamment en cas de neutropénies), et parfois représenter une toxicité dose-limitante justifiant l'arrêt des traitements anti-cancéreux.

Les principales conséquences cliniques des mucites sont :

- La douleur : quasi constante, dans la bouche mais aussi le long de l'œsophage occasionnant une dysphagie ; elle représente en fréquence le principal signe fonctionnel des patients.
- La dénutrition (conséquence parfois d'une dysgueusie, de troubles de l'odorat, d'odynophagie...) et la déshydratation.
- Des surinfections bactériennes, fongiques ou virales.
- Des hospitalisations multiples.
- Des réductions de doses ou arrêt des traitements.
- Un risque de désocialisation, détresse psychologique, dépression...

2. Facteurs de risque de mucite

Plusieurs facteurs de risque ont été reconnus (123,124):

- Les facteurs liés au traitement :
 - Certains protocoles de chimiothérapies sont plus mucinogènes que d'autres (Voir Tableau 27) (125).
 - La plupart des inhibiteurs des tyrosines kinases sont associés à un risque de mucite.
 - L'association radio-chimiothérapie est plus à risque que la chimiothérapie ou la radiothérapie seule.
 - La dose utilisée (notamment les hautes doses) et l'association de certains cytotoxiques peuvent augmenter le risque de mucite.
- Le risque de mucite est plus élevé chez certains patients (126) :
 - La femme, l'enfant (vitesse de renouvellement rapide de la muqueuse) et le sujet âgé (défaut de clairance rénale).
 - Les patients avec un mauvais état buccodentaire.
 - Les patients dénutris (mauvaise régénération muqueuse).
 - Les fumeurs.
 - Les consommateurs d'alcool.
 - Les patients diabétiques.
 - Les patients avec une xerostomie médicamenteuse pré-existante (patients sous anticholinergiques, opiacés, ...).
 - La tumeur elle-même comme certaines comorbidités (diabète, insuffisance rénale) ont un impact sur le risque de mucite.
 - Certains polymorphismes génétiques ont été identifiés comme étant associés au métabolisme de certains agents cytotoxiques.
 - La flore buccale jouerait un rôle secondaire dans la physiopathologie des mucites.
- La stomatite devient plus sévère à chaque cycle de chimiothérapie ou séquence de radiothérapie du fait d'une cicatrisation partielle de la muqueuse buccale.



- La probabilité de survenue de mucite et son grade de sévérité sont d'autant plus importants chez les patients aux antécédents de mucite (127).

Le tableau suivant présente les risques de toxicités en fonction des types de chimiothérapie utilisés en oncologie thoracique (125).

Protocoles de chimiothérapie	N études	N patients	Risque de stomatites grades 3/4 en % (IC95%)
Carboplatine + paclitaxel	16	2009	0,49 (0,52-1,06)
Carbolatine + paclitaxel (basse dose)	1	49	1,02 (1,02-4,08)
Carboplatine + docetaxel	1	38	1,32 (1,32-5,26)
Carboplatine + paclitaxel + maintenance ou autre substance en évaluation	7	451	1,47 (1,20-3,07)
Carboplatine + gemcitabine + maintenance par paclitaxel	1	83	0,6 (0,6-2,41)
Platine + gemcitabine	18	1476	1,08 (0,09-1,91)
Platine + vinorelbine	1	203	0,25 (0,25-0,99)
Gemcitabine et paclitaxel	2	109	1,84 (1,02-5,33)
Gemcitabine et vinorelbine	1	67	0,75 (0,75-2,99)
Vinorelbine et paclitaxel	1	175	0,29 (0,29-1,14)
Tous protocoles pour le CBNPC	49	4750	0,79 (0,88-1,33)

Tableau 27 – Estimation des risques de stomatite de grades 3 et 4 en fonction de protocoles utilisés en oncologie thoracique.



3. Evaluation clinique des mucites

Le diagnostic de mucite et de sa gravité repose sur une évaluation de l'état bucco-dentaire, selon des échelles internationales telles que la grille OAG (*oral assessment guide*) et selon des critères de la classification des effets indésirables.

Grade 1	Asymptomatique ou symptômes légers ; aucune intervention requise.
Grade 2	Douleur modérée, n'interférant pas avec l'alimentation orale ; indication à des modifications du régime alimentaire. (Projet CTC V5 : Douleur modérée ou ulcérations n'interférant pas avec l'alimentation orale ; modifications diététiques requises)
Grade 3	Douleur sévère, interférant avec l'alimentation orale. (Projet CTC V5 : Ajout de : administration d'antalgiques de palier 3 requise).
Grade 4	Conséquences vitales ; intervention urgente requise.
Grade 5	Décès.

Tableau 28 – Classification de la mucite orale selon la classification CTCAEV4.03

Catégorie	+1	+2	+3
La voix	Normale	Sèche ou rauque	Difficultés à parler/ douleurs pour parler
La déglutition	Normale	Douleurs légères lors de la déglutition	Déglutition impossible
Les lèvres	Lisses, roses et humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements
La langue	Rose, humide, présence de papilles	Pâteuse, sans papilles, avec apparence lustrée, avec ou sans rougeurs	Boursouflée ou fissurée
La salive	Aqueuse	Épaisse ou visqueuse	Absente
Les muqueuses	Roses et humides	Inflammatoires ou pâteuses (tendance blanchâtre) pas d'ulcérations	Ulcérations avec ou sans saignements
Les gencives	Roses et fermes	Œdémateuses, inflammatoires ou non	Saignements spontanés ou sur pression
Les dents/ les prothèses	Propres et sans débris	Plaques ou débris locaux (entre les dents)	Plaques et débris généralisés entre les dents et les gencives

Évaluation : faire la somme des points :

≤ 8 points : absence de mucite / 9–16 points : mucite modérée / ≥ 17 points : mucite sévère.

Tableau 29 – Evaluation de l'état buccal par grille OAG (128)



4. Prise en charge

Des recommandations ont été publiées par plusieurs sociétés savantes : MASCC/ISOO, ESMO et par le Réseau Régional Auvergne-Rhône-Alpes (129,130)^U. On notera que les données reposent la plupart du temps sur des faits cliniques et des opinions d'experts plus que sur des études à haut niveau de preuve.

4.1 Règles hygiéno-diététiques

Elles ont pour but de diminuer la douleur et de prévenir les complications dentaires ou infectieuses (131) :

- Brossage régulier des dents avec brosse adaptée (souple), dentifrice sans menthol.
- Bains de bouche systématiques, alcalinisants (bicarbonate 1,4%) ou non (chlorure de sodium), 4 à 6 fois par jour, au moins après chaque repas.
- Hydratation régulière : boissons régulières, humidification régulière, bâtonnets glycinés, gelée de paraffine (LANSOYL[®])...
- Adaptation du régime alimentaire et de la prise alimentaire : manger lentement, des repas plutôt tièdes que chauds, plutôt légers...

Aliments à privilégier	Aliments à éviter
Aliments finement hachés	Aliments secs, écorchant ou croquants :
Aliments bien cuits	pain sec, noisettes
Aliments en sauce	Aliments acides ou âpres : tomates,
Produits lactés notamment froids	agrumes, raisins, pomme...
	Aliments épicés : poivre, sel, curry
	Alcool et tabac
	Caféine

Tableau 30 – Proposition d'aliments à privilégier ou à éviter pour éviter l'apparition ou l'aggravation des stomatites chimio-induites.

4.2 Prévention de la mucite au cours de la chimiothérapie

- Aucun traitement médicamenteux n'est recommandé pour prévenir la mucite survenant au cours des traitements utilisés pour le cancer bronchique.
- La palifermine n'a pas l'AMM en France pour la prévention ou la réduction des mucites hors hémopathies^V.

Recommandations

La prise en charge préventive des stomatites repose sur :

- Des règles hygiéno-diététiques.
- Des bains de bouche à base de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium.

^U Thevenet G *et al.* Mucites et Candidoses. Les référentiels Soins Oncologiques de Support. Lyon, décembre 2011. Sous le patronage du Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes. N° PRA-SOS-1012MUC. <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012MUC.pdf>

^V ANSM : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Restriction-de-l-indication-du-palifermin-Kepivance-aux-patients-recevant-a-la-fois-une-radiotherapie-et-une-chimiotherapie-prealables-a-une-transplantation-autologue-de-cellules-souches-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



4.3 Traitement de la mucite au cours de la chimiothérapie

Le sucralfate a montré son efficacité pour réduire la sévérité des mucites.

La chlorhexidine n'est pas recommandée pour le traitement de mucite chimio induite établie.

Le traitement est fonction de la gravité de la mucite. Les traitements locaux antalgiques sont utiles.

- **Grade 0 : règles hygiéno-diététiques**
- **Grade 1 :**
 - Antalgiques de pallier I et II,
 - Bains de bouche au sucralfate (ULCAR®), bains de bouche froids, glace.
- **Grade 2 :**
 - Antalgiques de pallier II,
 - Bains de bouche au sucralfate, bains de bouche : bicarbonate à 1,4 % + 40 mg de méthylprédnisolone (SOLUMEDROL®) + 1/2 flacon de lidocaïne (XYLOCAINE® 1 %),
 - Badigeonnage avec des compresses de lidocaïne visqueuse 2 % (2 heures avant de manger ou boire).
- **Grade 3 :**
 - Antalgiques de pallier III,
 - Bains de bouche : bicarbonate à 1,4 % + 120 mg méthylprédnisolone + 1/2 flacon de lidocaïne ou 2 ampoules de procaïne ; ou aspégic 1000 mg en bain de bouche 3 fois par jour.
- **Grade 4 :** bains de bouche locaux ci-dessus, traitement des complications associées, nutrition artificielle. Une corticothérapie générale peut être proposée en cas d'inflammation importante responsable de dysphagie.

On associera dans tous les cas le traitement des complications et particulièrement des candidoses ainsi qu'à une prise en charge alimentaire adaptée.

Recommandations

La prise en charge curative des stomatites repose sur :

- **Le sucralfate a montré son efficacité pour réduire la sévérité des mucites.**
- **La prise en charge de la douleur par des traitements locaux (lidocaïne gel ou en bain de bouche) ou généraux ; les morphiniques représentant alors le traitement de choix.**

DIARRHEES SOUS ITK

La diarrhée est un symptôme fréquent sous TKI. Elle survient généralement dans les premières semaines suivant l'initiation du traitement. La diarrhée peut être responsable de déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë.

1. Evaluation de la diarrhée

Grade 1	Augmentation du nombre de selles quotidiennes de moins de 4 selles par rapport à d'habitude ; augmentation légère de la production d'une stomie par rapport à d'habitude.
Grade 2	Augmentation du nombre de selles quotidiennes de 4 à 6 selles par rapport à d'habitude ; augmentation modérée de la production d'une stomie par rapport à d'habitude ; (projet CTC V5 : limitant les activités de la vie courante)
Grade 3	Augmentation du nombre de selles quotidiennes égale ou de plus de 7 selles par rapport à d'habitude ; augmentation importante de la production d'une stomie par rapport à d'habitude ; retentissement limitant les activités de la vie courante (Projet CTC V5 : Hospitalisation indiquée, limitant la capacité du patient à prendre soin de soi).
Grade 4	Conséquences vitales ; intervention urgente requise.
Grade 5	(Projet CTC V5 : Décès)

Tableau 31 – Classification des diarrhées selon la classification CTCAEV4.03

2. Traitement curatif

2.1 Règles hygiéno-diététiques

Eviter la cuisine grasse, frite et/ou épicée ainsi que l'alcool, les brocolis, choux de Bruxelles et choux. Un régime associant bananes, riz, préparations à base de coing, pâtes et pain permet d'aider à contrôler les symptômes. Lorsque les symptômes s'améliorent, il est possible d'ajouter des œufs, pâtes et poulet (sans peau). En période de diarrhées, il est nécessaire de boire 3 à 4 L de liquide par jour pour éviter la déshydratation. Une diarrhée prolongée peut provoquer une intolérance au lactose : le lait et les produits laitiers doivent être évités pendant 1 semaine après les derniers symptômes (132).

2.2 Traitement médicamenteux

- Ralentisseurs du transit (loperamide IMODIUM® 2 mg)
 - Toute prescription de TKI doit s'accompagner d'une prescription d'anti diarrhéique type loperamide. Le patient doit en outre être averti des modalités de prise du traitement et des consignes hygiéno-diététiques, particulièrement à propos des consignes d'hydratation.
 - Prescription : prendre 2 gélules après la première selle diarrhéique puis après chaque selle diarrhéique (ou toutes les 4 h) sans dépasser 8 gélules par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant **12 heures** consécutives.
 - Plusieurs publications rapportent la possibilité d'utiliser de plus fortes doses de loperamide selon divers schémas : 2 mg/2 h, 4 mg/6 h, dose maximale de 10 gélules par jour.



- Antisécrétoire
 - Le racécadotril – TIORFAN® 100 mg.
 - Le tiorfan n'a que très peu été étudié dans la littérature oncologique. Il semble qu'il soit peu efficace sur la prévention des diarrhées induites par la chimiothérapie (irinotécan) (133). Il s'agit toutefois d'un traitement autant (voire plus) efficace que le loperamide dans plusieurs essais randomisés. Par ailleurs, il induit moins d'effets indésirables (constipation rebond) et génère moins d'interactions médicamenteuses que le loperamide (134–136). Par analogie aux autres causes de diarrhées aiguës, il semble que le racécadotril puisse être recommandé en cas d'inefficacité du loperamide ou en alternative à ce dernier en cas d'intolérance ou de contre-indication.
 - Prescription : prendre une gélule d'emblée, après la première selle diarrhéique, puis une gélule au début des trois principaux repas sans dépasser 7 jours.
 - Analogie de la somatostatine – octreotide 500 µg / 100 µg / 50 µg SC
 - Hors AMM, l'octreotide est utilisé pour la prise en charge des diarrhées aiguës sévères. Cet agent a principalement été étudié dans le contexte des diarrhées induites par les cytotoxiques standard (cisplatine et 5FU essentiellement), avec une très bonne efficacité (137). Les doses utilisées variaient dans les études de 100 µg x 2/j SC à 2000 µg/j SC en passant par des injections de 100-150 µg/h IVSE. Toutefois, la plupart des recommandations suggèrent de débiter le traitement à 100-150 µg x 2/j SC (116,117), et ce uniquement en cas de diarrhées grade 3 ou 4 résistantes aux traitements usuels.
- Les absorbants intestinaux (diosmectite – SMECTA® 3 g)
 - La littérature sur l'utilité du diosmectite en oncologie est à nouveau très pauvre. Toutefois, il s'agit d'un traitement efficace et bien toléré de la diarrhée aiguë, dont l'utilisation peut être considérée en cas d'inefficacité du loperamide (140).
 - Prescription : prendre 3 à 6 sachets par jour les deux premiers jours puis 3 sachets par jour.

2.3 Traitement symptomatique

Des complications et notamment de la déshydratation et de la dénutrition induite par les diarrhées. Une hospitalisation pour hydratation intraveineuse peut parfois s'avérer nécessaire.

2.4 Traitement étiologique

Il est recommandé de suspendre puis d'adapter les doses de TKI en cas de diarrhées sévères.

- Grade 1 et grade 2 « simple » : pas de modification.
- Grade 2 « prolongé » (persistance des diarrhées au-delà de 48 h, ou non toléré malgré un traitement symptomatique bien conduit) et grade ≥ 3 : suspension du TKI jusqu'à un retour à un grade 0/1 puis reprendre en diminuant la dose de 25 à 30%.

Recommandations

Le loperamide est le traitement de première intention des diarrhées ; il doit être prescrit de manière concomitante aux TKI pour être débuté dès les premiers symptômes.

En cas de diarrhée de grade 3/4 ou 2 prolongé ou mal toléré, il est nécessaire de suspendre le traitement par TKI et de reprendre à dose réduite lors de la résolution des symptômes (grade 0/1).

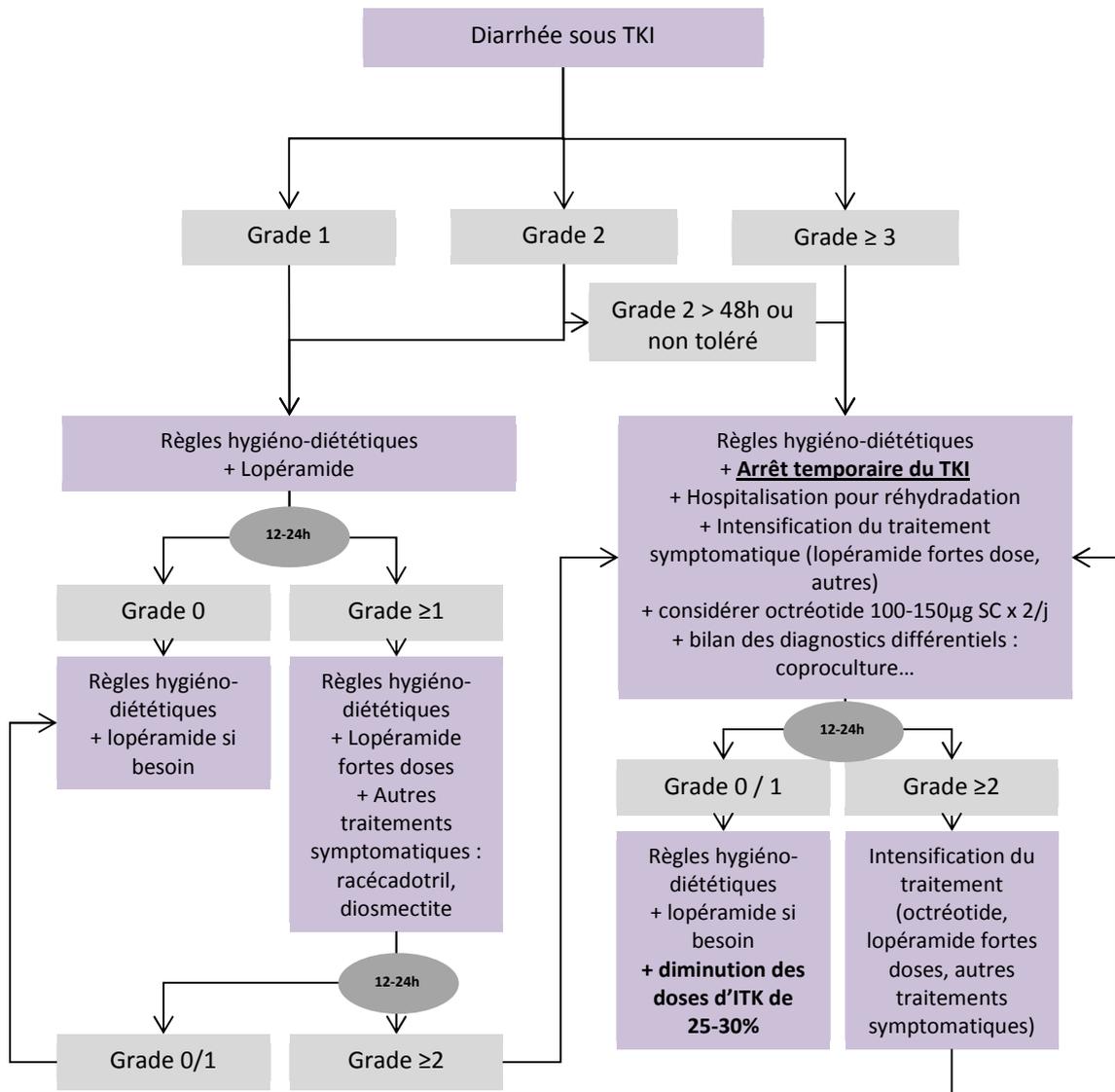


Figure 8 – Proposition d’algorithme décisionnel pour la prise en charge des diarrhées sous inhibiteurs des tyrosines kinases.

SYNDROME DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'ADH : SIADH

Le SIADH est un facteur de mauvais pronostic indépendant et l'hyponatrémie entraîne une altération de la qualité de vie des patients. Les complications possibles peuvent être liées à l'hyponatrémie elle-même (encéphalopathie hyponatrémique) ou à une correction trop rapide (myélinolyse centro-pontine). Une hyponatrémie (< 135 mmol/l) est considérée comme aiguë quand elle est apparue depuis moins de 48 heures. La sévérité de l'hyponatrémie est fonction de la symptomatologie clinique :

- Asymptomatique.
- « Symptômes modérément sévères » : nausées sans vomissement, confusion, ou céphalées.
- « Symptômes sévères » : vomissements, détresse cardio-respiratoire, somnolence, coma ou épilepsie.

Grade 1	> 130 mmol/l
Grade 2	- (Projet CTC v5 : 125-129 mmol/L ET asymptomatique)
Grade 3	120 < natrémie < 130 mmol/L (Projet CTC V5 : 125-129 mmol/L et symptomatique ou 120-124 mmol/l quel que soit le retentissement symptomatique)
Grade 4	<120 mmol/L ou conséquences vitales
Grade 5	Décès

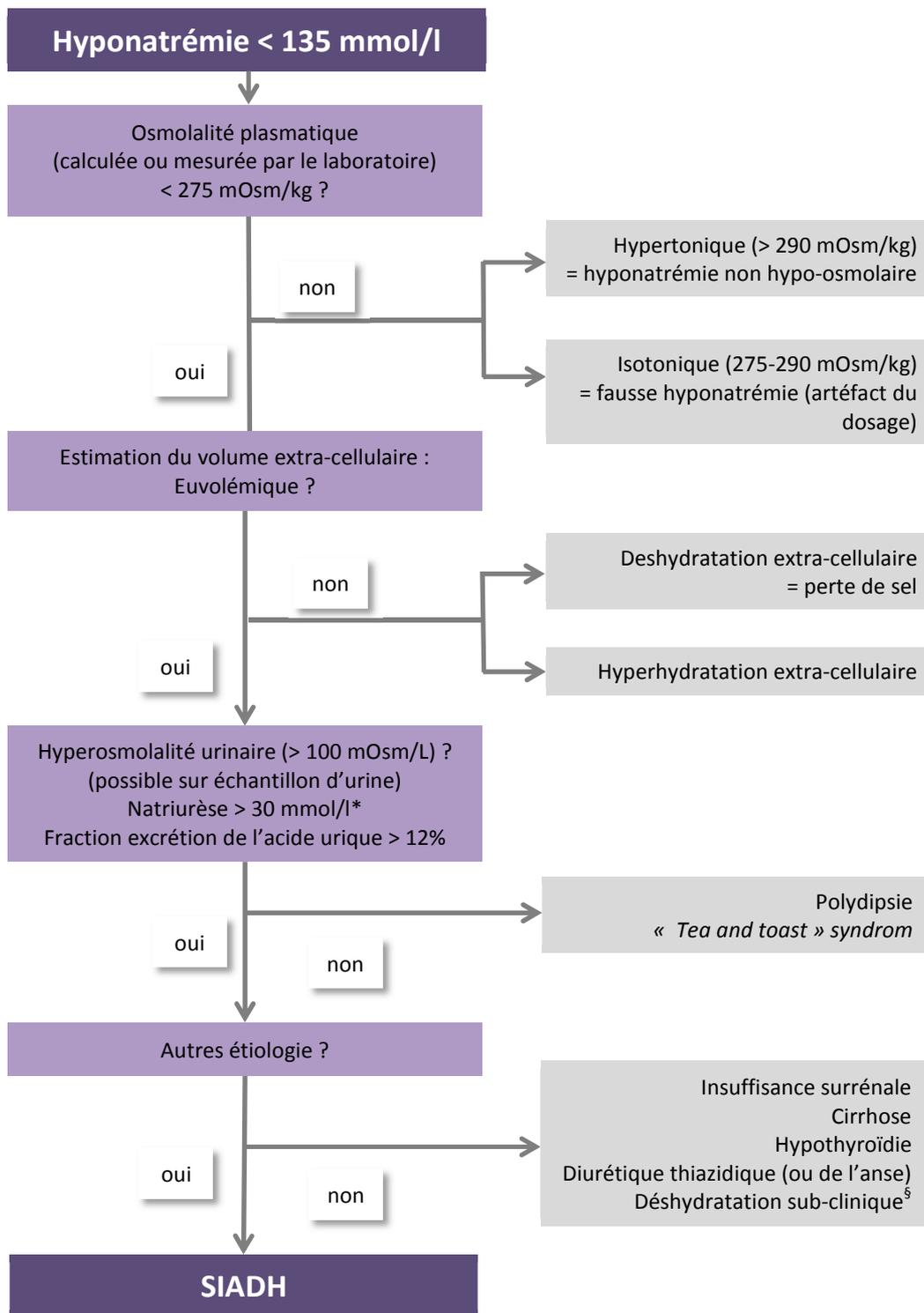
Tableau 32 – Classification des hyponatrémies selon la classification CTCAEV4.03

1. Démarche diagnostique

Une hyponatrémie au cours d'un cancer n'est pas forcément synonyme de SIADH, la démarche diagnostique doit donc être exhaustive (cf. **Figure 9**).

Le diagnostic étiologique précis de l'hyponatrémie est fondamental afin de délivrer le traitement adapté. La première étape (après avoir exclu une « fausse hyponatrémie ») est bien sûr d'apprécier la gravité clinique du trouble et la nécessité d'un traitement immédiat. La Figure 9 montre les différentes étapes du diagnostic.

Afin de différencier un SIADH d'une déshydratation subclinique, il peut être intéressant de réaliser une hydratation « test » du patient en perfusant environ 1,5 L de Na Cl 0,9% en 12-24 h (volume à adapter aux antécédents du patient, notamment cardiaques) : une remontée (même partielle) de la natrémie signe une déshydratation, une stagnation voire une décroissance étant en faveur d'un SIADH.



* Sauf en cas de diurétisation ; § Test thérapeutique possible : perfusion de 1,5 L de NaCl en 12 à 24 heures

Figure 9 – Arbre diagnostique devant une hyponatrémie dans le cadre d'un cancer



2. Traitement

2.1 Objectif du traitement

Le traitement et la vitesse de correction de l'hyponatrémie dépendent de son retentissement clinique et de sa vitesse d'installation :

- Une hyponatrémie chronique dont le retentissement clinique est faible devra être corrigée lentement (+ 8-10 mmol/l par 24 h).
- Une hyponatrémie aiguë mal tolérée neurologiquement devra être corrigée (partiellement) plus rapidement, sous couvert d'une surveillance rapprochée en soins critiques.

Le risque d'une correction trop rapide de la natrémie en cas d'hyponatrémie chronique est la myélinolyse centro-pontine. Les facteurs de risque de myélinolyse centro-pontine sont :

- la chronicité de l'hyponatrémie,
- une natrémie inférieure à 105 mmol/l,
- une hypokaliémie,
- l'alcoolisme,
- la dénutrition,
- une cirrhose,
- le sexe féminin,
- la faible masse musculaire.

2.2 Modalités et indications de traitement

- **Mesures générales :**
 - Traitement étiologique, à débiter dès que possible (notamment anticancéreux en cas de SIADH) ;
 - Assurer un apport nutritionnel suffisant ;
 - Éliminer les facteurs (notamment médicamenteux) pouvant aggraver l'hyponatrémie : diurétiques thiazidiques ou situations pourvoyeuses de SIADH ;
 - Rechercher et corriger les facteurs de risque de myélinolyse centro-pontine, notamment hypokaliémie ;
 - Assurer une surveillance clinique et biologique stricte : poids et diurèse quotidiens, biologie urinaire régulière.
- **Restriction hydrique :** la première ligne de traitement est systématiquement la restriction hydrique :
 - L'ensemble des apports liquidiens (café, soupe, « perfusettes ») doit être pris en compte ;
 - Son volume est celui de la diurèse des 24 h moins 500 cc ;
 - Certains éléments sont associés à un échec de la restriction hydrique :
 - osmolalité urinaire > 500 mosm/l,
 - diurèse inférieure à 1500 ml/24h,
 - hausse journalière de la natrémie inférieure à 2 mmol/l dans les 24-48 premières heures.
- **Sérum salé hypertonique à 3% :** 150 ml en 20 minutes, uniquement en cas d'hyponatrémie symptomatique, de préférence en milieu réanimatoire.
- **Tolvaptan (Samsca®) :**
 - Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs V2 de l'AVP.
 - L'initiation doit être hospitalière avec une surveillance rapprochée pendant au moins 48 heures avec natrémie de contrôle toutes les 4 à 6 heures. La restriction hydrique doit être levée pendant les 24 à 48 premières heures d'utilisation. Il ne doit pas être utilisé conjointement aux autres traitements.
 - Pas de données dans les hyponatrémies asymptomatiques inférieures à 120 mmol/L.
 - La posologie initiale est de 15 mg/jour (possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à 60 mg).
 - **AMM : traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible.**

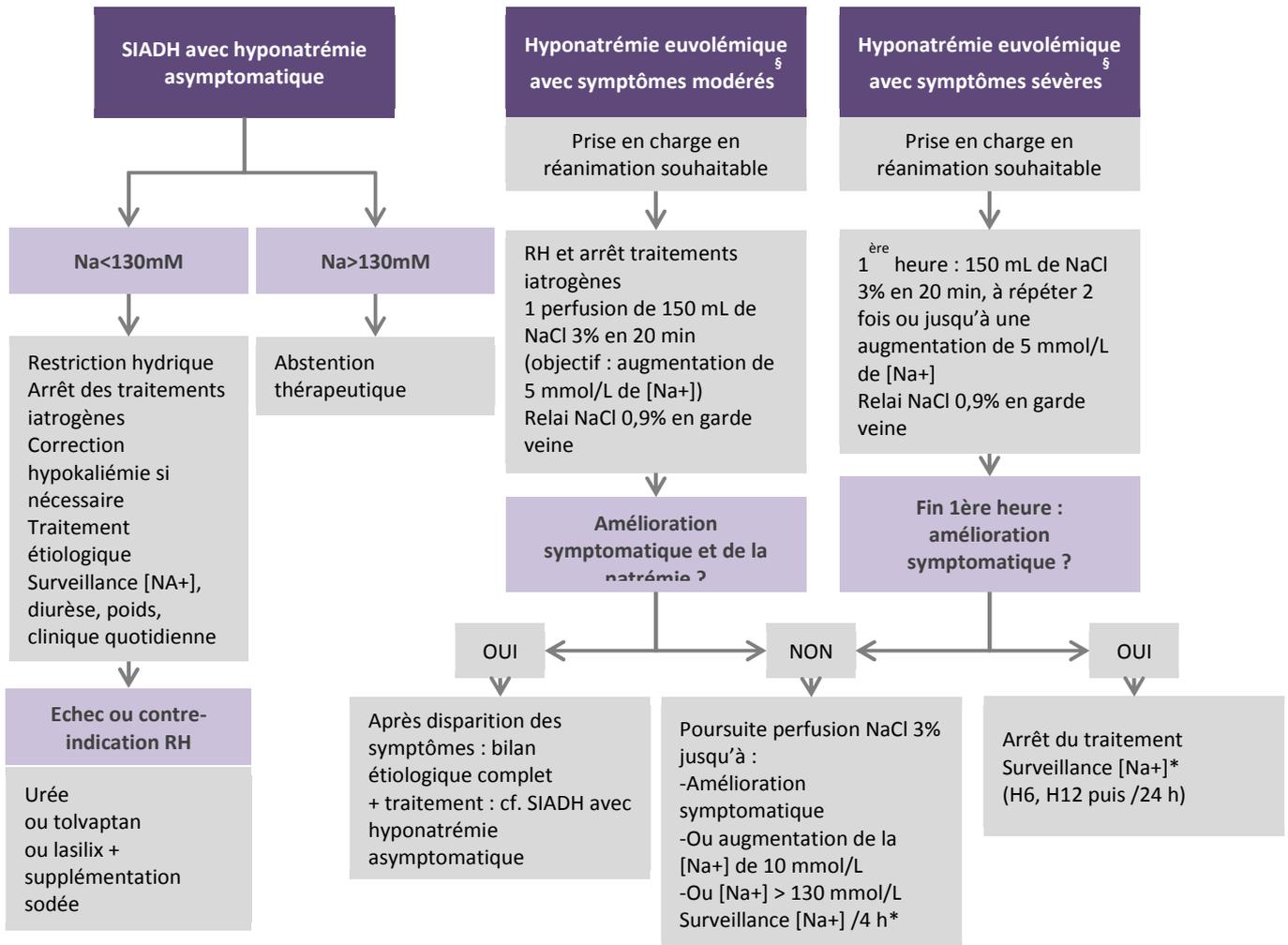


- Inconvénients : non recommandé par les experts européens (contrairement aux américains) en raison des risques de correction trop rapides de la natrémie, durée d'utilisation limitée à 4 semaines (recommandation FDA en raison de la survenue d'hépatopathie), molécule onéreuse.
- Une analyse *post-hoc* poolée des deux études de phase 3 comparant l'utilisation de Tolvaptan vs placebo chez des patients présentant un SIADH para-néoplasique a montré une efficacité et un profil de tolérance correct dans cette population (141).
- **Urée :**
 - Posologie : de 0,25 à 0,50 g/kg/jour.
 - Inconvénients : goût (à boire avec du jus d'orange, préparation pharmaceutique en sachet : urée 10 g + NaHCO₃ 2 g + acide citrique 1,5 g + sucrose 200 mg, à dissoudre dans 100 mL d'eau), préparation pharmaceutique.
- **Furosémide + supplémentation sodée :**
 - Posologie : 20-40 mg de furosémide par jour selon volémie et réponse clinique, associé à 2-4 g de sel en plus de l'alimentation (pour un total de 10-12 g).
 - Surveillance du ionogramme et de la volémie.
- **Ne sont pas indiqués pour le traitement correctif de l'hyponatrémie :**
 - Sérum salé isotonique (NaCl 0,9%).
 - Déméclocycline (Alkonatrem®), qui est de plus en rupture de stock depuis 2013.

Plusieurs traitements sont proposés en 2^{ème} ligne par les différentes recommandations, après échec ou intolérance de la restriction hydrique. Aucun n'a démontré de supériorité par rapport aux autres, et le praticien devra tenir compte de la tolérance, de la disponibilité des traitements, de ses habitudes et du coût dans le choix d'une thérapeutique.

	Recommandations européennes 2014 (142)	Recommandations américaines 2013 (143)
Urée	Recommandé en 2 ^{ème} ligne après RH	Recommandé en 2 ^{ème} ligne après RH
Lasilix + supplémentation sodée	Recommandé en 2 ^{ème} ligne après RH	Non mentionné
Tolvaptan	Non recommandé	Recommandé en 2 ^{ème} ligne après RH, avec précautions d'emploi nécessaires
Déméclocycline	Recommandation défavorable	Recommandé en 2 ^{ème} ligne après RH, sous couvert d'une surveillance stricte de la fonction rénale

Tableau 33 – Recommandations européennes et américaines sur l'indication des traitements de 2^{ème} ligne du SIADH.



[§] En cas d'hyponatrémie vraie euolémique, si le patient présente des symptômes, il est recommandé de faire un traitement d'épreuve (perfusion NaCl 3%) avant de réaliser l'ensemble du bilan étiologique

* Prélèvement sanguin sur le bras opposé à la perfusion

Figure 10 – Prise en charge thérapeutique d'une hyponatrémie

2.3 Conduite à tenir en cas de correction trop rapide

En cas d'augmentation de la natrémie supérieure à 10 mmol/L dans les 24 premières heures ou supérieure à 8 mmol/L/jour ensuite :

- Arrêt du traitement correctif en cours.
- Avis néphrologique pour perfusion de glucose (10 ml/kg en 1 heure) et/ou perfusion de desmopressine 4 µg.



VACCINS ANTI-INFECTIEUX ET CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

1. Généralités

Certaines chimiothérapies et la corticothérapie peuvent induire une déplétion lymphocytaire avec baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes TCD4 et lymphocytes B associé à une baisse des IgM et IgA sans baisse significative des IgG (144). Les lymphocytes se normalisent rapidement, dans les 3 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie tandis que les Ig reviennent à la normale dans les 6 mois.

Cette déplétion lymphocytaire entraîne un risque accru d'infections et particulièrement d'infections sévères dont certaines peuvent être prévenues par des vaccins (pneumocoque et grippe notamment). Cependant, l'immunodépression entraîne également une baisse de l'immunogénicité et donc une diminution de l'efficacité vaccinale. Il est donc important dans la mesure du possible de vacciner les patients avant de débiter la chimiothérapie.

En revanche, **les vaccins vivants sont contre-indiqués** en cours de chimiothérapie et au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie.

2. Vaccins inactivés

Les vaccinations spécifiques recommandées avant de débiter une chimiothérapie sont^{W X} :

- Vaccination antigrippale (par vaccin inactivé) en période épidémique,
- Vaccination anti-pneumococcique.

Il convient de réaliser une sérologie de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) afin de dépister les porteurs chroniques et les patients non immunisés à risque de contamination pour lesquels la vaccination devra être réalisée dès que possible.

Pour les vaccins du calendrier vaccinal, une dose de rappel doit être administrée 3 à 6 mois après la chimiothérapie.

Pour les patients traités par immunothérapie, il n'existe à ce jour aucune donnée spécifique. La vaccination (par vaccins inactivés) n'est pas contre-indiquée.

Vaccins	Avant et pendant chimiothérapie	Post-chimiothérapie
Grippe saisonnière (vaccin inactivé)	Recommandé à l'automne et en période épidémique	1 injection annuelle à l'automne et en période épidémique
Pneumocoque	Si patient non vacciné au préalable : - 1 dose de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar 13®) - Puis au moins 2 mois après : 1 dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumovax®)	3 mois après chimiothérapie, si patient à risque de récurrence ou à risque d'infection à pneumocoque : - 1 dose de vaccin polysidique 23-valent (Pneumovax®) ⁵
Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche	Pas d'indication	3 mois après chimiothérapie : - 1 injection de vaccin combiné DTP-coqueluche acellulaire
Hépatite B	Sérologie (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) systématique Si patient non immun* et à risque d'infection ⁱⁱ : - Vaccination et contrôle titre Ac à 4 semaines	A 6 mois post-chimiothérapie : injection de rappel dans la population à risque ⁱⁱ

⁵Si vaccination préalable. Si pas de vaccination préalable : faire schéma à deux injections comme recommandé avant chimiothérapie

*Non immun = Ag HBs négatif, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs

ⁱⁱ Population à risque : détenu, partenaires sexuels multiples, usager de drogue, voyageur (ou résident) en zone de forte ou moyenne endémie, professions à risque d'exposition aux liquides biologiques, patient susceptible d'être transfusé à de multiples reprises.

Tableau 34 – Recommandations de vaccination par vaccins inactivés chez les patients recevant une chimiothérapie

^W Recommandation HCSP - dec 2014 -vaccination des personnes immunodéprimées ou asplénique

^X Calendrier vaccinal 2017 disponible sur http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf



3. Vaccins vivants

Les vaccins vivants sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie.

	VACCINATION	Prise en charge en cas de CONTAGE	Recommandations pour l'ENTOURAGE
BCG	Non recommandée, quel que soit le délai	Prise en charge d'une infection tuberculeuse latente	Selon les recommandations en population générale
Rougeole Oreillon Rubéole	Après un délai de 6 mois post-chimio chez les adultes nés après 1980 : Si vaccination complète préalable : 1 dose Sinon : 2 doses séparés d'au moins un mois	Contage rougeole : Ig polyvalentes IV ; à discuter en fonction du niveau d'immunosuppression.	Vaccination chez sujets n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet (si rash post-vaccinal : éviter contact)
Varicelle	Après un délai de 1 an post-chimio chez sujets non immuns à risque de rechute	Contage varicelle ou zona : Ig spécifiques ; à discuter en fonction du niveau d'immunosuppression.	Vaccination chez sujets non immuns (si rash post-vaccinal : éviter contact)
Fièvre jaune	Contre-indiquée pendant 6 mois post chimio		
Rotavirus	Non recommandée Contre-indiquée jusqu'à 6 mois post-chimio		Vaccination contre-indiquée pendant la CT et dans les 6 mois suivant
Grippe saisonnière par vaccin vivant atténué (Fluenz®)	Contre-indiquée jusqu'à 6 mois post-chimio		Vaccination contre-indiquée pendant 6 mois

Tableau 35 – Recommandations de vaccination par vaccins vivants chez les patients recevant une chimiothérapie et leur entourage et conduite à tenir en cas de contage

4. Calendrier vaccinal avant traitement anti cancéreux

Les données de la littérature ne sont pas concordantes sur le moment idéal pour vacciner les patients. Les experts estiment qu'il est préférable de vacciner les patients au plus tôt avant la chimiothérapie, idéalement 10 jours avant le début de la chimiothérapie, voire le premier jour de celle-ci. En cas de chimiothérapie pendant la période épidémique grippale, la vaccination anti-grippale est à faire entre deux chimiothérapies, en dehors de la période de nadir.

Recommandation

- Les vaccins spécifiquement recommandés sont :
 - Vaccination antigrippale inactivée annuelle en période épidémique
 - Vaccination anti-pneumococcique.
- Les vaccins recommandés doivent être effectués au plus tôt avant le traitement anticancéreux bien qu'il soit possible de vacciner jusqu'au 1^{er} jour de la chimiothérapie.
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués au cours de la chimiothérapie et dans les 6 mois suivant l'arrêt.

Un rappel des vaccins du calendrier vaccinal (DTP uniquement hors cas particulier) doit être fait 3 à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

TOXICITE PULMONAIRE DES IMMUNOTHERAPIES

Les traitements anti-cancéreux par immunothérapie (anti-PDL1, anti-PD1 et anti-CTLA4) ont un profil de toxicité très différent de celui des chimiothérapies cytotoxiques.

Les toxicités pulmonaires comprennent les pneumopathies interstitielles diffuses (syndrome de détresse respiratoire aiguë, fibrose pulmonaire, pneumopathie organisée), des granulomatoses sarcoïdose-like et des pleurésies (145,146).

1. Evaluation (PID)

Grade 1	Asymptomatique, diagnostic clinique ou radiologique uniquement, pas de traitement nécessaire
Grade 2	Symptomatique, traitement nécessaire, gêne fonctionnelle
Grade 3	Symptômes sévères, limitant les activités quotidiennes, oxygénothérapie nécessaire
Grade 4	Conséquences vitales ; intervention urgente requise.
Grade 5	Décès

Tableau 36 – Classification des PID selon la classification CTCAEV4.03

2. Prise en charge

L'incidence des toxicités pulmonaires n'est pas négligeable : elle est estimée de 3 à 12% en fonction des séries dont 1 à 2% de grade 3 et 4 (145,147,148). Il est par conséquent recommandé de disposer d'une EFR complète avant traitement.

Ces toxicités pulmonaires sont plus fréquentes en cas d'association de traitement (anti-PD1 ou -PDL1 et anti-CTLA 4) (145).

La majorité des toxicités surviennent dans les 3 premiers mois de traitement. Lors de la survenue d'une toxicité pulmonaire, la médiane de durée du traitement était de 2,3 (0,2-27,4) mois dans une cohorte rétrospective de 64 patients (149).

Le tableau clinico-radiologique n'étant pas pathognomonique, il est important d'éliminer d'autres étiologies (notamment infectieuses et cardiologiques) avant d'envisager un traitement spécifique (145) (Figure 11). Dans cette même cohorte, 31 ont eu un lavage broncho-alvéolaire interprétable. La grande majorité avait une alvéolite mixte à prédominance lymphocytaire. Parmi ces 31 patients, 24 avaient un taux de lymphocytes supérieur à 15%, 5 avaient un taux d'éosinophiles supérieur à 5% et 20 avaient un taux de neutrophiles supérieur à 3 %.

Le traitement repose sur une corticothérapie (de préférence précédée par une antibiothérapie d'épreuve) et/ou la suspension ou l'arrêt définitif de l'immunothérapie. La prise en charge d'une toxicité de type pneumopathie interstitielle aiguë est illustrée par la figure 12 (145).

Recommandation

- Il est recommandé de réaliser une EFR complète avant immunothérapie.

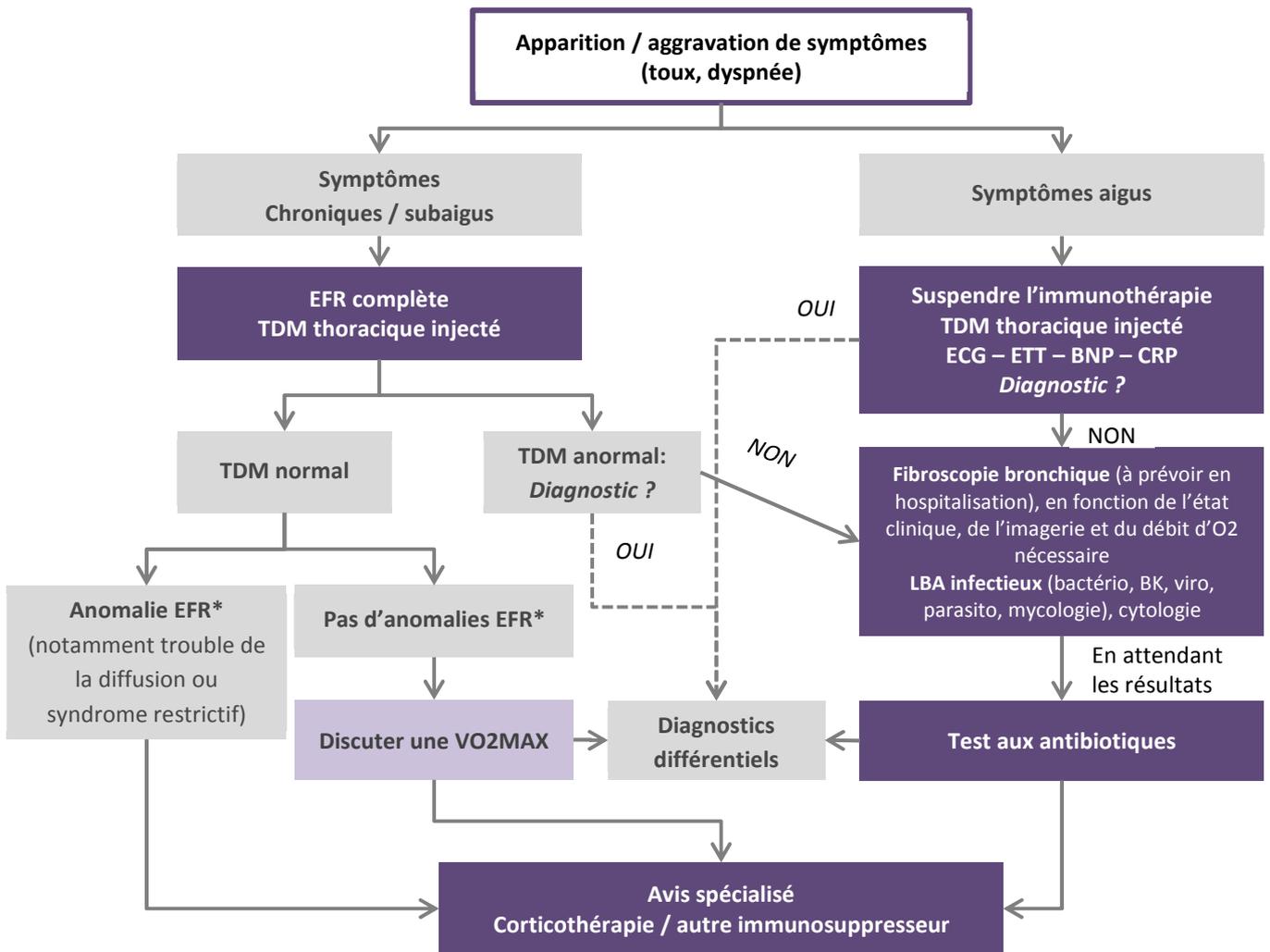


Figure 11 – Proposition d’algorithme décisionnel en cas de survenue de signes fonctionnels respiratoires sous Immunothérapie.

*Par rapport à l’EFR initiale (pré-thérapeutique).

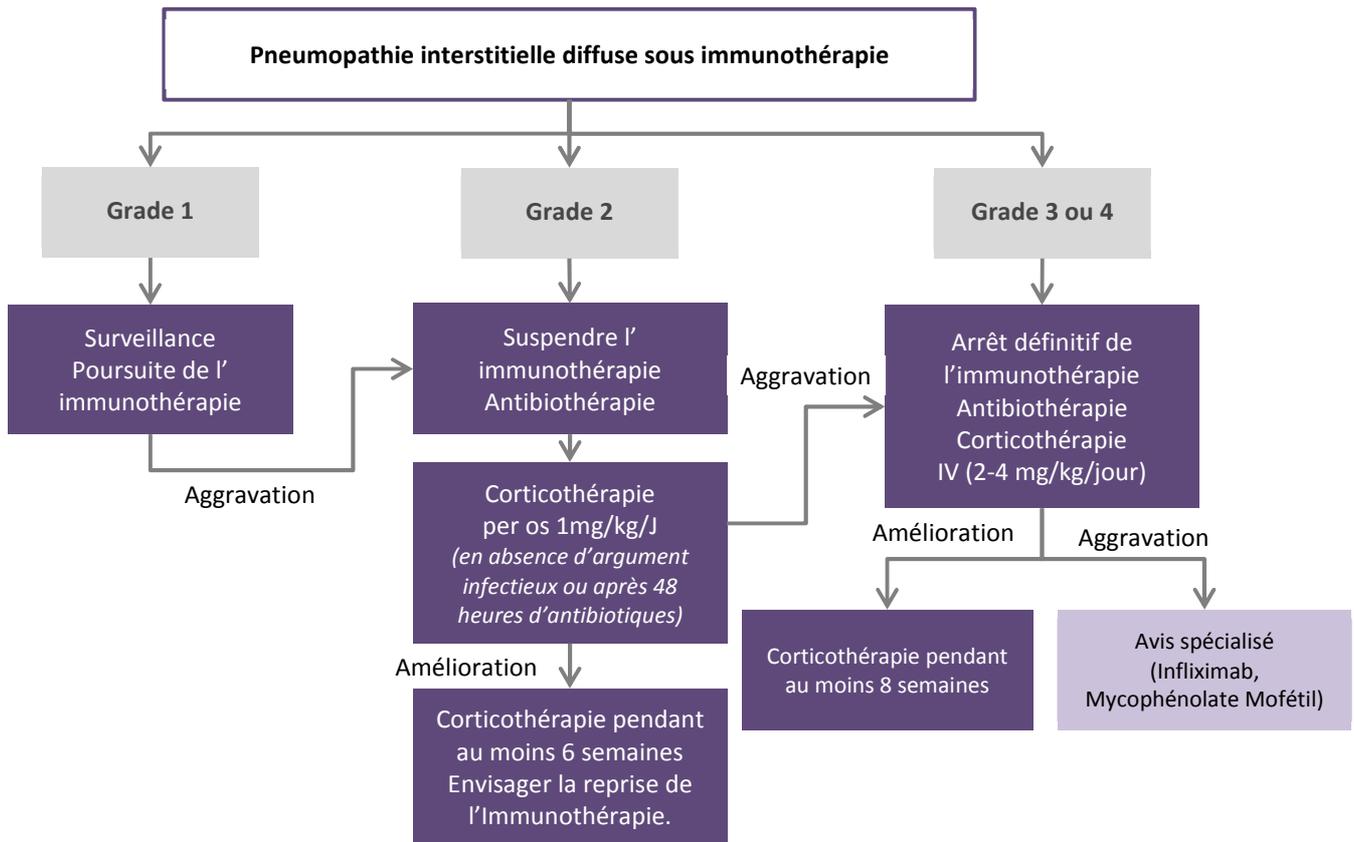


Figure 12 – Proposition d’algorithme décisionnel en cas d’événement indésirable d’ordre respiratoire survenant sous immunothérapie (d’après (145)).

DYSTHYROÏDIE SOUS IMMUNOTHERAPIES

L'incidence des dysthyroïdies diffère en fonction du type d'immunothérapie utilisée, de la combinaison thérapeutique, de la séquence thérapeutique et de la prise en compte ou non des formes infra-cliniques. Ainsi, l'incidence varie de 1 à 9 % selon l'immunothérapie choisie.

En moyenne, la dysthyroïdie apparaît entre le 2^{ème} et 4^{ème} cycle après le début de l'immunothérapie mais peut se développer jusqu'à 3 ans.

1. Classification de la toxicité

Grade 1	Asymptomatique. Ne nécessitant aucun traitement Diagnostic à l'examen clinique uniquement.
Grade 2	Symptomatique. Indication de traitement. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
Grade 3	Symptômes sévères Nécessitant une hospitalisation. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital. Nécessitant une prise en charge en urgence.
Grade 5	Décès

Tableau 37 – Classification des dysthyroïdies selon la classification CTCAEV4.03 (Pas de changement prévu avec la CTCAE V5)

Moins de 2 % des dysthyroïdies sont classées en grade 3 et plus.

2. Bilan pré-thérapeutique et surveillance

Il n'y a pas encore de recommandations officielles sur le bilan pré-thérapeutique et le bilan biologique de surveillance à réaliser au cours d'un traitement par immunothérapie. Néanmoins, l'ensemble des auteurs recommandent en pré-thérapeutique, un bilan thyroïdien (TSH T4L) et pour certains auteurs un dosage d'Ac anti-Tyropéroxydase (TPO) et anti -Thyroglobuline (TG) (150,151). Le rythme de surveillance proposé est variable également : pour certains à chaque cycle et pour d'autres tous les mois.

Nous recommandons pour notre part une surveillance tous les mois de la TSH T4L pendant les 6 premiers mois ou avant en cas de signe clinique évocateur. Après 6 mois, le rythme de surveillance peut être espacé à tous les 3 mois durant 6 mois puis tous les 6 mois durant 2 ans. Par contre une surveillance plus rapprochée peut être proposée en cas de combinaison thérapeutique et surtout chez les patients sous une deuxième ligne d'immunothérapie, nous proposons alors un bilan thyroïdien (TSH T4L) à chaque cycle durant les 3 premiers mois.



Recommandation

- Il est recommandé de surveiller le bilan thyroïdien avant l'initiation et au cours du traitement par immunothérapie. La surveillance doit porter au minimum sur la TSH et la T4L.
- Il est recommandé d'intensifier la surveillance en cas de combinaison thérapeutique ou à partir de la seconde ligne d'immunothérapie.

OPTION : Surveillance TSH et T4L tous les mois / 6 mois puis tous les 3 mois / 6 mois puis tous les 6 mois.

OPTION : TSH et T4L a chaque cycle / 3 mois (puis comme ci-dessus) en cas de combinaison ou à partir de la seconde ligne d'immunothérapie.

3. Prise en charge

Devant tout signe clinique en faveur d'une dysthyroïdie, on préconise la réalisation d'un bilan thyroïdien avec dosage TSH, T4L \pm T3L.

L'arrêt de l'immunothérapie en lien avec une dysthyroïdie est exceptionnel (Figure 13). Le plus souvent, le traitement de l'épisode pouvant se faire sous immunothérapie ; soit par traitement symptomatique et surveillance en cas d'hyperthyroïdie (Figure 14) ; soit par hormonothérapie en cas d'hypothyroïdie (Figure 15). La suspension de l'immunothérapie est réservée aux grades 3 et plus jusqu'à résolution de l'épisode.

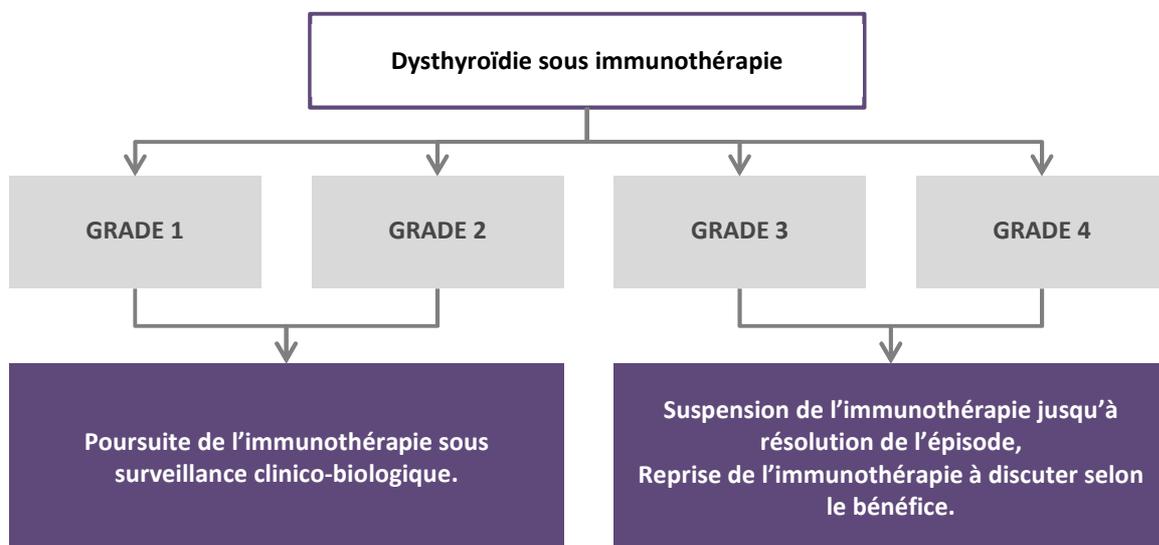


Figure 13 – Conduite à tenir pour la poursuite ou non de l'immunothérapie en cas de dysthyroïdie.

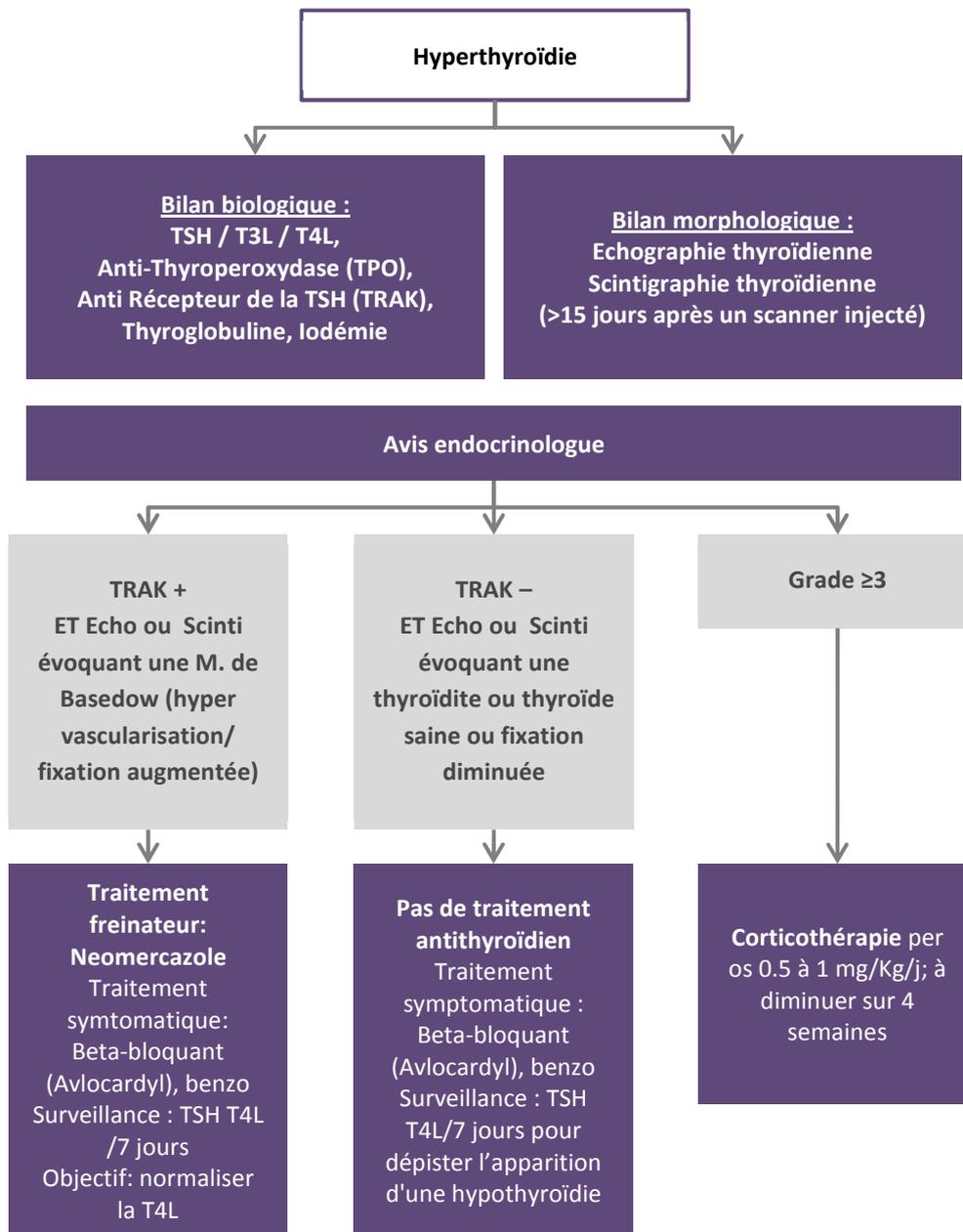


Figure 14 – Prise en charge d’une hyperthyroïdie sous immunothérapie

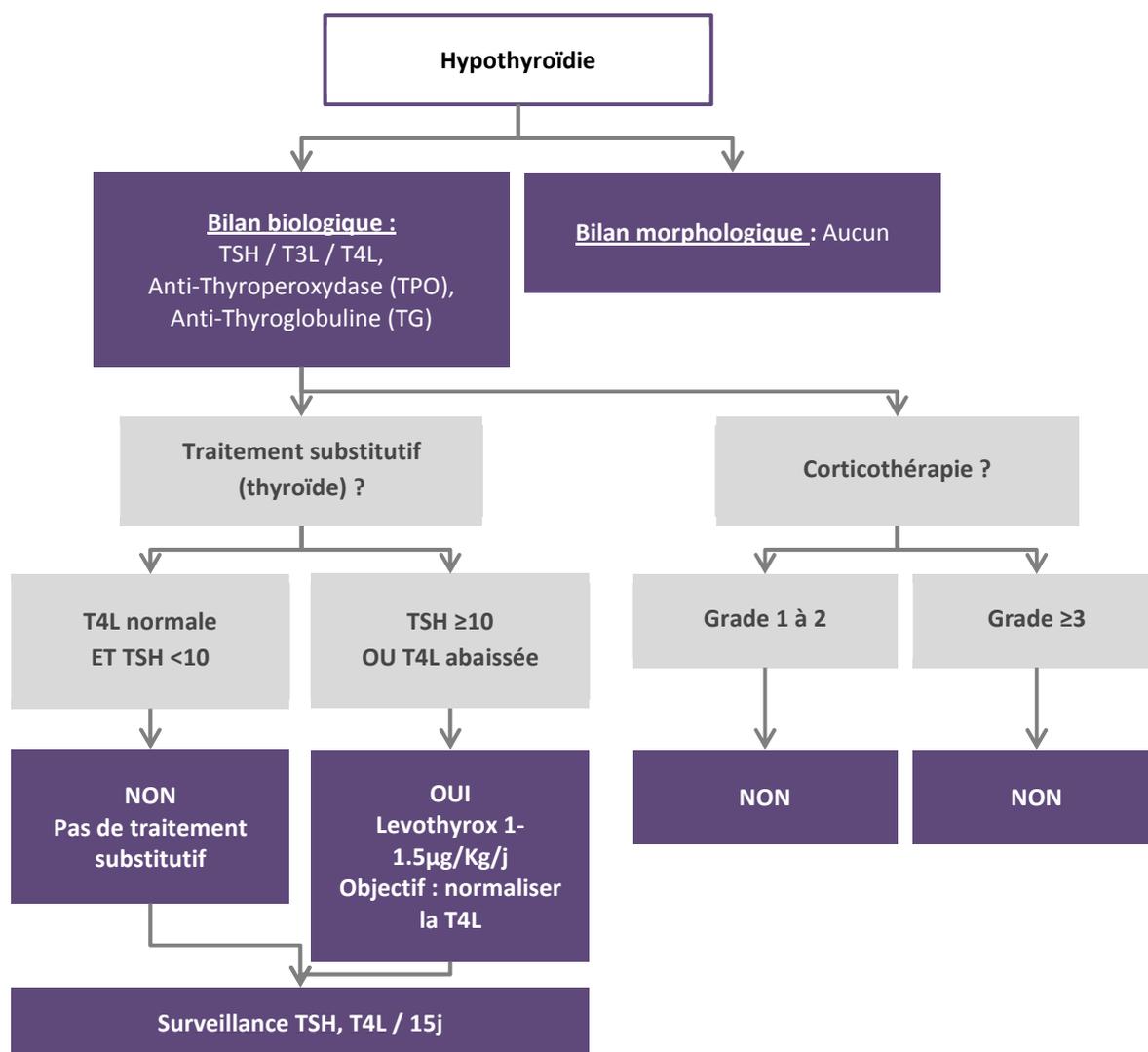


Figure 15 – Prise en charge d’une hypothyroïdie sous immunothérapie

CONCLUSION

En conclusion, on peut citer d’autres aspects des soins de support ayant fait l’objet d’une actualité récente et qui ne sont pas repris ici. L’ESMO (152) et l’ASCO (153) ont notamment publié des recommandations sur la fertilité et la grossesse. L’entretien des chambres implantables (154) et les pathologies thromboemboliques ont également fait l’objet de publications. De nombreuses publications concernent la dépression et l’anxiété ainsi que l’approche psychosociale et spirituelle de la fin de vie. Cela reflète le dynamisme de la recherche sur les soins de support et illustre l’importance de participer à ces essais et d’y inclure nos patients qui le souhaitent.



ANNEXE 1 – MODALITES DE LA NUTRITION PARENTERALE

Compte tenu de ses risques, l'alimentation parentérale intraveineuse ne doit être réalisée **que dans des situations exceptionnelles avec contre-indication de l'alimentation entérale**.

Place importante de l'équipe de coordination en nutrition.

- Indication (155,156) :

- Impossibilité de recours à une nutrition orale ou entérale (carcinose péritonéale).
- Non recommandée si l'espérance de vie attendue est inférieure à 2-3 mois et si le score de Karnofski est inférieur à 50 (157) (ou Performance status \geq 3).
- Prévenir le patient des limites et effets indésirables de ce traitement.

- Intérêt : aucune étude n'a inclus des patients atteints d'un cancer bronchique. De même, aucune étude n'a comparé nutrition entérale et parentérale en oncologie.

- Voies d'abord :

- Voie Veineuse Périphérique : courte durée, hospitalisation obligatoire (interdite à domicile), mélange de faible osmolarité < 800 mOsm/L.
- Voie Veineuse Centrale : c'est la voie recommandée. Il faut privilégier un cathéter central tunnelisé. Le cathéter central multi-lumière n'est pas recommandé en raison du risque d'infection et d'occlusion. Le PICC-line peut être utilisé.

- Composition :

- Poches industrielles tri-compartmentées (manipulations réduites).
- Mélanges ternaires : acides aminés, acides gras, glucose, +/- électrolytes (à domicile, seules les poches avec électrolytes sont disponibles).
- Ces mélanges ne contiennent ni oligo-éléments, ni vitamines. Il est nécessaire d'en ajouter.

- Modalités d'administration : une pompe de contrôle de débit est indispensable.

- Il est préférable d'utiliser des perfusions discontinues.
- Une réévaluation 15 jours après l'initiation est recommandée.

- Effets indésirables :

- Complications liées au cathéter : infection, thromboses.
- Complications métaboliques : hyperglycémie, carences.
- Complications hépatiques : liées à la composition de la nutrition parentérale et à l'existence d'une pathologie hépatique sous-jacente ou co-existante. **Pour prévenir ces complications, le ratio lipides / glucides ne doit pas excéder 40/60. Les lipides ne doivent pas excéder 3,6 g/kg/jour et les glucides 5,7 g/kg/jour.** Eviter toute suralimentation.

- Surveillance :

- Bilan biologique :
 - Hebdomadaire : ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie.
 - Mensuel : bilan hépatique.
- Poids.

- Aspect légal : la Nutrition Parentérale à Domicile (NPAD) est régie par l'arrêté du 16 juin 2014^Y

« Pour être pris en charge, un forfait de nutrition parentérale à domicile (NPAD) doit remplir les conditions suivantes :

- La nutrition parentérale doit avoir débuté dans un établissement de santé et être bien tolérée ;

^Y JORF n°0139 du 18 juin 2014 page 10046. Texte n° 20. ARRETE portant inscription des pompes externes programmables et prestations associées pour nutrition parentérale à domicile à la sous-section 4, section 5, chapitre 1er, titre 1er, et modification des prestations associées à la nutrition entérale à domicile au paragraphe 1, sous-section 2, section 5, chapitre 1er, titre 1er, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale. NOR: AFSS1413972A.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029099450&categorieLien=id>



- Elle doit être administrée par voie veineuse centrale à l'aide d'une pompe programmable avec alarme ; à domicile, il n'y a pas d'indication de nutrition parentérale administrée via une voie veineuse périphérique ;
- Elle doit être prescrite initialement pour une période de quatorze jours, une prescription d'une durée initiale de moins de quatorze jours n'est pas justifiée ;
- Elle doit être prescrite initialement par un médecin hospitalier public ou privé ;
- A l'issue de cette période de quatorze jours, la prescription initiale peut être renouvelée une fois par le médecin prescripteur initial. A l'issue de cette période initiale, d'une durée totale maximale de vingt-huit jours, toute nouvelle prescription doit être précédée d'une évaluation clinique et biologique. La prescription est alors de vingt-huit jours, renouvelable une fois, et doit être effectuée par le médecin prescripteur initial ;
- A la fin des douze semaines (84 jours) au total à partir de la prescription initiale, une nouvelle évaluation clinique et biologique doit être réalisée par le médecin prescripteur initial ;
- Si la durée prévisible de la NPAD est d'emblée supérieure ou égale à douze semaines, la prescription initiale et le suivi doivent être effectués directement par un centre expert. »



REFERENCES

1. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733–42.
2. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 May;13(5):319–25.
3. Lorusso D, Bria E, Costantini A, Di Maio M, Rosti G, Mancuso A. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life - An Italian survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Mar;26(2).
4. Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, Jahn P, Amlani B, Scotté F. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer*. 2015 Nov;23(11):3297–305.
5. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer*. 2009 Oct;96(10):951–60.
6. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):30–8.
7. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1260–7.
8. Ahrari S, Chow R, Goodall S, DeAngelis C. Anticipatory nausea: current landscape and future directions. *Ann Palliat Med*. 2017 Jan;6(1):1–2.
9. Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, Singh-Arora R, Filippov A, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer*. 2015 Oct;23(10):2917–23.
10. Raftopoulos H, Cooper W, O'Boyle E, Gabrail N, Boccia R, Gralla RJ. Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial. *Support Care Cancer*. 2015 Mar;23(3):723–32.
11. VITAL-DURAND D. Guide pratique des médicaments Dorosz. 28th ed. 2009.
12. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1067–73.
13. Apro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol*. 2010 Dec;21(12):2316–23.
14. Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D, et al. A Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy of Single-dose NEPA, a Fixed Antiemetic Combination of Netupitant and Palonosetron, Versus an Aprepitant Regimen for Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC). *Ann Oncol*. 2017 Oct 28;
15. Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Aug;95(2):214–21.
16. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):134–42.
17. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Ohyanagi F, Takiguchi T, Takeda K, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2017 Oct 16;
18. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3240–61.



19. Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017 Jan;25(1):277–88.
20. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–33.
21. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):381–6.
22. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer*. 2011 Mar;19 Suppl 1:S43-47.
23. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8–32.
24. Crawford J, Caserta C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v248-251.
25. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Oct 1;33(28):3199–212.
26. Xu H, Gong Q, Vogl FD, Reiner M, Page JH. Risk factors for bone pain among patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy and pegfilgrastim. *Support Care Cancer*. 2016 Feb;24(2):723–30.
27. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2914–24.
28. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111–8.
29. Crawford J, Armitage J, Balducci L, Becker PS, Blayney DW, Cataland SR, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Oct 1;11(10):1266–90.
30. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187–205.
31. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 Feb;6(2):109–18.
32. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1131–9.
33. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 Feb;6(2):109–18.
34. Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, Blackhall F, Califano R, Ashcroft L, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. *Lung Cancer*. 2011 Oct;74(1):75–9.
35. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, Monsef I, Blank O, Vehreschild J-J. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 21;(12):CD007107.
36. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7974–84.
37. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, Manegold CH, Burghouts J, van Meerbeeck J, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol*. 2001 Oct;12(10):1359–68.



38. Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes Auvergne. Référentiel soins oncologiques de support. (consulté le 13/10/2011) [Internet]. 2010. Available from: <http://www.rrc-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012ANEMIE.pdf>
39. Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22:1273–9.
40. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v244-247.
41. Watkins T, Surowiecka MK, McCullough J. Transfusion indications for patients with cancer. *Cancer Control*. 2015 Jan;22(1):38–46.
42. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4996–5010.
43. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1131–9.
44. Grant MD, Piper M, Bohlius J, Tonia T, Robert N, Vats V, et al. Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 [cited 2016 Jan 28]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143013/>
45. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 4;2:CD009624.
46. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1619–25.
47. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):97–105.
48. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Feb;138(2):179–87.
49. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013 Aug;347:f4822.
50. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):475–82.
51. Lebrun F, Klustersky J, Levacq D, Wissam Y, Paesmans M. Intravenous iron therapy for anemic cancer patients: a review of recently published clinical studies. *Support Care Cancer*. 2017 Jul;25(7):2313–9.
52. Canon J-L, Vansteenkiste J, Hedenus M, Gascon P, Bokemeyer C, Ludwig H, et al. Transfusion risk in cancer patients with chemotherapy-induced anemia when initiating darbepoetin alfa therapy at a baseline hemoglobin level of <9 g/dL versus 9 to <10 g/dL versus ≥ 10 g/dL: an exploratory analysis of a phase 3 trial. *Med Oncol*. 2012 Sep;29(3):2291–9.
53. Pirker R, Hedenus M, Vansteenkiste J, Hernandez E, Belton L, Terwey J-H. Effectiveness of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-induced Anemia When Initiated at Hemoglobin ≤10 g/dL. *Clin Ther*. 2016 Jan 1;38(1):122–135.e6.
54. Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, Nagase S, Kudoh S, Endo M, et al. Randomised, phase III trial of epoetin-β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1267–72.
55. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F. The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. *Oncologist*. 2012;17(5):715–24.
56. Tiotiu A, Clément-Duchêne C, Martinet Y. [Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer]. *Rev Mal Respir*. 2015 Oct;32(8):809–21.
57. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Feb;133(2):309–14.
58. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;172–8.



59. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 2009 Apr;7(2):132–50.
60. Bernard M, Brignone M, Adehossi A, Pefoura S, Briquet C, Chouaid C, et al. Perception of alopecia by patients requiring chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a willingness to pay study. *Lung Cancer.* 2011 Apr;72(1):114–8.
61. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Mar;28(1):11–4.
62. Institut National du Cancer. Traitements du cancer et chute de cheveux [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/content/download/63520/571469/file/Traitement-du-cancer-et-chute-des-cheveux.pdf>
63. Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 14;317(6):596–605.
64. Shin H, Jo SJ, Kim DH, Kwon O, Myung S-K. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E442-454.
65. Rajpar S, Osio A, Besse B. [Management of targeted molecular therapies toxicities in thoracic cancerology]. *Rev Pneumol Clin.* 2008 Apr;64(2):104–10.
66. Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, et al. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol.* 2014 Mar;53(3):376–84.
67. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3916–23.
68. Perez-Soler R, Cappuzzo F, Leon L, Wojtowicz-Prag S. Time course of skin toxicity (tox) secondary to erlotinib (E) therapy in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) enrolled in the SATURN study. *J Clin Oncol.* 29(15).
69. Bachet J-B, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiaï Z, Gourraud PA, Bouché O, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist.* 2012;17(4):555–68.
70. Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS, Bandos H, Melnikow J. Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Feb 1;110(2).
71. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* 2017;8:86.
72. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005 Mar;114(1–2):29–36.
73. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Jun;17(6):47.
74. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2627–33.
75. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer.* 2014 Jun 15;120(12):1890–7.
76. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Apr 3;309(13):1359–67.
77. Seretny M, Colvin L, Fallon M. Therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *JAMA.* 2013 Aug 7;310(5):537–8.
78. Smith EML, Pang H. Therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy--in reply. *JAMA.* 2013 Aug 7;310(5):538.
79. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 1999 Mar 1;85(5):1186–96.



80. Montgomery GH, David D, Kangas M, Green S, Sucala M, Bovbjerg DH, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20;32(6):557–63.
81. Posadzki P, Moon T-W, Choi T-Y, Park T-Y, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for cancer-related fatigue: a systematic review of randomized clinical trials. *Support Care Cancer.* 2013 Jul;21(7):2067–73.
82. Ling W-M, Lui LYY, So WKW, Chan K. Effects of acupuncture and acupressure on cancer-related fatigue: a systematic review. *Oncol Nurs Forum.* 2014 Nov 1;41(6):581–92.
83. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist.* 2011;16(11):1649–57.
84. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol.* 2014 Nov;25(11):2237–43.
85. Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014 Aug;93(8):675–86.
86. Kuehr L, Wiskemann J, Abel U, Ulrich CM, Hummler S, Thomas M. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Apr;46(4):656–63.
87. Cavalheri V, Tahirah F, Nonoyama M, Jenkins S, Hill K. Exercise training for people following lung resection for non-small cell lung cancer - a Cochrane systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014 May;40(4):585–94.
88. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer.* 2011 May;72(2):139–53.
89. Jones LW, Hornsby WE, Goetzinger A, Forbes LM, Sherrard EL, Quist M, et al. Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012 May;76(2):248–52.
90. Salakari MRJ, Surakka T, Nurminen R, Pylkkänen L. Effects of rehabilitation among patients with advanced cancer: a systematic review. *Acta Oncol.* 2015 May;54(5):618–28.
91. Hwang C-L, Yu C-J, Shih J-Y, Yang P-C, Wu Y-T. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer.* 2012 Dec;20(12):3169–77.
92. Taso C-J, Lin H-S, Lin W-L, Chen S-M, Huang W-T, Chen S-W. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Nurs Res.* 2014 Sep;22(3):155–64.
93. Larkey LK, Roe DJ, Weihs KL, Jahnke R, Lopez AM, Rogers CE, et al. Randomized controlled trial of Qigong/Tai Chi Easy on cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Ann Behav Med.* 2015 Apr;49(2):165–76.
94. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16):1155–66.
95. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3673–9.
96. Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, Wang X, Qiao W, Manzullo E, et al. A randomized, double-blind, 2-period, placebo-controlled crossover trial of a sustained-release methylphenidate in the treatment of fatigue in cancer patients. *Cancer J.* 2014 Feb;20(1):8–14.
97. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, Cella D, Ansari B, Fisch MJ. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3864–9.
98. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer.* 2010 Jul 15;116(14):3513–20.
99. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1882–8.
100. Berenson JR, Yellin O, Shamasunder HK, Chen C-S, Charu V, Woliver TB, et al. A phase 3 trial of armodafinil for the treatment of cancer-related fatigue for patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer.* 2015 Nov;23(6).



101. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3076–82.
102. Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3221–8.
103. Xará S, Amaral TF, Parente B. [Undernutrition and quality of life in non small cell lung cancer patients]. *Rev Port Pneumol*. 2011 Aug;17(4):153–8.
104. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology*. 2011;81(5–6):395–402.
105. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004 May 17;90(10):1905–11.
106. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):151–8.
107. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017 Oct;36(5):1187–96.
108. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Feb;11(1):8–13.
109. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56(8):779–85.
110. Chambrier C, Sztark F, Société Francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP), Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR). French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. *J Visc Surg*. 2012 Oct;149(5):e325–336.
111. Chambrier C, Sztark F. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2010 Dec;24(4):145–56.
112. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):245–59.
113. Sullivan RJ. Accepting death without artificial nutrition or hydration. *J Gen Intern Med*. 1993 Apr;8:220–3.
114. Burge FI. Dehydration symptoms of palliative care cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1993 Oct;8(7):454–64.
115. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA*. 1994 Oct 26;272(16):1263–6.
116. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):111–8.
117. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet*. 2011 Oct;24(5):431–40.
118. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med*. 2010 Dec;104(12):1883–9.
119. Laviolette L, Lands LC, Dauletbaev N, Saey D, Milot J, Provencher S, et al. Combined effect of dietary supplementation with pressurized whey and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *J Med Food*. 2010 Jun;13(3):589–98.
120. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011 Apr 15;117(8):1775–82.
121. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3774–80.



122. van der Meij BS, Langius JAE, Smit EF, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BME, Heijboer AC, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr*. 2010 Oct;140(10):1774–80.
123. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Support Care Cancer*. 2006 Sep;14(9):974–6.
124. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1268–75.
125. Jones JA, Avritscher EBC, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14:505–15.
126. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*. 2004 Dec;2(6 Suppl 3):3–8.
127. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Apr;15(2):123–9.
128. Kenny SA. Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients. *Cancer Nurs*. 1990 Dec;13(6):345–53.
129. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21(11):3165–77.
130. Lalla RV, Ashbury FD. The MASCC/ISOO mucositis guidelines: dissemination and clinical impact. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21:3161–3.
131. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1453–61.
132. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol*. 2010 Jan;2(1):51–63.
133. Ychou M, Douillard JY, Rougier P, Adenis A, Mousseau M, Dufour P, et al. Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol*. 2000 Apr;23(2):143–8.
134. Wang H-H, Shieh M-J, Liao K-F. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 14;11(10):1540–3.
135. Gallelli L, Colosimo M, Tolotta GA, Falcone D, Luberto L, Curto LS, et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Feb;66(2):137–44.
136. Eberlin M, Mück T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front Pharmacol*. 2012;3:93.
137. Ippoliti C. Antidiarrheal agents for the management of treatment-related diarrhea in cancer patients. *Am J Health Syst Pharm*. 1998 Aug 1;55(15):1573–80.
138. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2918–26.
139. Melosky B, Hirsh V. Management of Common Toxicities in Metastatic NSCLC Related to Anti-Lung Cancer Therapies with EGFR-TKIs. *Front Oncol*. 2014;4:238.
140. Guarino A, Lo Vecchio A, Pirozzi MR. Clinical role of diosmectite in the management of diarrhea. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Apr;5(4):433–40.
141. Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo J, Zhou W, Glaser LA, et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. *Cancer Med*. 2017 Apr;6(4):723–9.
142. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29 Suppl 2:i1–39.
143. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42.



144. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells*. 2000;18(1):10–8.
145. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2017 Jul;28(suppl_4):iv119-iv142.
146. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbone F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology*. 2016 Apr;27(4):559–74.
147. Sgambato A, Casaluze F, Sacco PC, Palazzolo G, Maione P, Rossi A, et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):62–8.
148. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):709–17.
149. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
150. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Mar;44:51–60.
151. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):195–207.
152. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-170.
153. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500–10.
154. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1357–70.
155. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):467–79.
156. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):445–54.
157. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, DeCicco M, Fellagara P, Gaggiotti G, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (S.I.N.P.E.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997 Dec;21(6):339–42.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

AUDIGIER-VALETTE : BMS, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, MSD
 ARPIN D. : BMS (Rémunération personnelle) ; Amgen (Congrès)
 AVRILLON V. : Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Congrès) ;
 BARANZELLI A. : BMS (Rémunération personnelle) ; Amgen, AstraZeneca, GSK, Lilly, MSD (Support non financier) ; Amgen (Congrès)
 BAUD M. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche (Congrès) ; Pfizer (Autre- dont brevet, intéressement...)
 BAYCE BLEUEZ S. : Roche (Bourse/financement) ; Amgen (Rémunération personnelle) ; Lilly, Pierre Fabre (Support non financier) ; Amgen, Roche (Congrès)
 BELLIERE A. : Kyowa Kirin (Congrès)
 BERNARDI M. : BMS (Bourse/financement) ; GFPC, IFCT, Roche (Congrès)
 BEYNEZ P. : Roche (Congrès)
 CADRANEL J. : AstraZeneca, Novartis, Pfizer (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Roche, Boehringer Ingelheim (Congrès)
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sysmex, Takeda (Bourse/financement) ; AstraZeneca, Boehringer, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Sysmex (Support non financier) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Roche (Congrès)
 DECROISSETTE C. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Roche (Rémunération personnelle) ; BMS, Pierre Fabre, Roche (Congrès)
 DESSEIGNE M. : GFPC (Congrès)
 DOT J.-M. : Chesi (Congrès) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, MSD (Autre- dont brevet intéressement)
 DUMAS I. : BMS (Congrès)
 DURUISSEAU M. : Novartis, Pfizer (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle)
 FALCHERO L. : BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche (Rémunération personnelle) ; Novartis, Roche (Support non financier) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Novartis, Pfizer (Congrès)
 FERRER L. : BMS (Congrès)
 FONTAINE DELARUELLE C. : Boehringer Ingelheim, MSD (Congrès)
 FOUCHER P. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Vifor (Support non financier) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD (Congrès)
 FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, Pfizer, Roche (Bourse/financement) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, GSK, Hospira, Pfizer, Roche, Teva (Support non financier) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Congrès)
 GIAJ LEVRA M. : BMS, Roche Diagnostic (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Roche (Congrès)
 GIRARD N. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Bourse/financement) ; Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Ignyta, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda (Rémunération personnelle) ; BMS, Roche (Congrès)
 GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim, Lilly (Congrès)
 GREILLIER L. : Novartis, Roche (Bourse/financement) ; Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Support non financier) ; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Congrès)
 GROUET A. : Boehringer Ingelheim, Novartis (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, Novartis (Congrès)
 HOMINAL S. : Amgen, AstraZeneca, Lilly, Janssen-Cilag, Roche (Congrès)
 JANICOT H. : Amgen (Congrès) ; Novartis (Rémunération personnelle)
 JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim, Elia Médical, Lilly (Congrès)
 JOUAN M. : Amgen (Congrès)
 KIAKOUAMA L. : Boehringer Ingelheim (Congrès) ; BMS, Merck (Autre- dont brevet intéressement)
 LARIVE S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)
 LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)
 LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim (Congrès)
 LUCHEZ A. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer (Bourse/financement) ; Boehringer Ingelheim, Amgen (Congrès)
 MARTEL-LAFAY I. : Pierre Fabre (Rémunération personnelle)
 MARTIN E. : Lilly (Rémunération personnelle)
 MASTROIANNI B. : BMS, Roche (Bourse/financement) ; Amgen, AstraZeneca (Rémunération personnelle)
 MERLE P. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer (Congrès)
 MORO-SIBILOT D. : Amgen, Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, BMS, Lilly, Roche (Congrès) ;
 ODIER L. : Lilly (Rémunération personnelle)
 PEROL M. : AstraZeneca, Lilly, Roche (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Takeda (Rémunération personnelle) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Roche (Congrès) ;
 PERROT E. : Elivie, Pfizer (Congrès)
 PINSOLLE J. : Pfizer, Roche (Bourse/financement) ; Pierre Fabre (Rémunération personnelle) ; Agiradom, Pfizer (Congrès)
 QUOIX E. : Abbvie, BMS, Novartis (Rémunération personnelle) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)
 SOUQUET P.-J. : Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis (Bourse/financement) ; Lilly, Roche (Support non financier) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Novartis (Congrès) ; Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Novartis, Roche (Autre- dont brevet intéressement)
 SWALDUZ A. : Roche (Bourse/financement) ; Boehringer Ingelheim, Hospira (Congrès)
 TAVIOT B. : Boehringer Ingelheim, Elivie (Congrès)
 THIBONNIER L. : Lilly (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, Chiesi, Roche (Support non financier)
 TIOTU A. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)



TOFFART A.-C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Vifor Pharma (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, BMS, Roche (Congrès)

WATKIN E. : MSD (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Support non financier)

WESTEEL V. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Roche (Congrès)

ZALCMAN G. : AstraZeneca, BMS, Roche (Bourse/financement) ; BMS, Clovis Oncology, MSD (Rémunération personnelle) ; Ariad,

AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology, Lilly, MSD, Pfizer, Roche (Support non financier) ; AstraZeneca, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique.

Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.

MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2018) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels de 2018 d'ARISTOT sont : **Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda** et Chugai et Lilly.

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2018 sont mis en forme par Sébastien Couraud (ARISTOT) et par les équipes de CANCERODIGEST. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par les Réseaux Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Oncauvergne ainsi que sur le site LeCancer.fr.

Pour citer le référentiel :

Couraud S, Toffart A-C, Giaj Levra M, Fontaine-Delaruelle C, Etienne-Mastroianni B, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Soins de Support et Nutrition : actualisation 2018. ARISTOT ; 2018. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Couraud S, Toffart A-C, Giaj Levra M, Fontaine-Delaruelle C, Etienne-Mastroianni B, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Supportive Care and Nutrition in Lung Cancers: 2018 Update]. ARISTOT; 2018 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr

L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est labellisée par:



L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est édité par:

