

Mise à jour

**2021**

# Soins de support et nutrition

**9<sup>ème</sup>  
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique**

**Dr Bénédicte Etienne-Mastroïanni**

Coordonnatrice

**Dr Clara Fontaine-Delaruelle - Dr Matteo Giaj Levra**

**Pr. Sébastien Couraud**

**Et le comité de rédaction de l'édition 2020**

*Une édition*



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

## SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE .....	2
GRUPE DE TRAVAIL SOINS DE SUPPORT ET NUTRITION .....	4
COMITE DE RÉDACTION.....	5
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SOINS DE SUPPORT .....	6
INTRODUCTION.....	7
PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHERAPIE .....	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. Antibioprophylaxie 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 .....	28
1. Indication des transfusions prophylactiques de plaquette .....	28
2. Indication des transfusions thérapeutiques (saignement actif) .....	29
ALOPECIES ET ATTEINTE UNGUEALE.....	30
LESIONS CUTANEEES DES TRAITEMENTS CIBLANT L'EGFR .....	31
1. Prévention.....	31
2. Traitement .....	31
NEUROPATHIES PERIPHERIQUES LIEES AUX CHIMIOTHERAPIES .....	33
FATIGUE .....	35
1. Evaluation de la fatigue .....	35
2. Prise en charge de la fatigue.....	35
PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DES PATIENTS EN ONCOLOGIE THORACIQUE .....	38
1. Introduction .....	38
2. Définitions.....	38
3. Evaluation de l'état nutritionnel.....	39
4. Prise en charge nutritionnelle en contexte chirurgical.....	40
5. Prise en charge nutritionnelle en contexte de radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante .	41
6. Prise en charge nutritionnelle en contexte de chimiothérapie .....	41
7. Prise en charge nutritionnelle en situation de soins de support exclusif.....	41
8. Les moyens de prise en charge .....	42
SYNDROME DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'ADH.....	45
1. Démarche diagnostique.....	45
2. Traitement .....	47

2.1 Objectif du traitement .....	47
2.2 Modalités et indications de traitement.....	47
2.3 Conduite à tenir en cas de correction trop rapide .....	49
VACCINS ANTI-INFECTIEUX ET CANCER BRONCHO-PULMONAIRE.....	50
1. Généralités .....	50
2. Vaccins inactivés .....	50
3. Vaccins vivants .....	52
4. Calendrier vaccinal avant traitement anti cancéreux.....	52
TOXICITE PULMONAIRE DES IMMUNOTHERAPIES.....	53
1. Evaluation (PID).....	53
2. Prise en charge .....	53
DYSTHYROÏDIE SOUS IMMUNOTHERAPIES.....	56
1. Classification de la toxicité .....	56
2. Bilan pré-thérapeutique et surveillance .....	56
3. Prise en charge .....	57
BILAN PRE IMMUNOTHERAPIE .....	60
1. Clinique .....	60
2. Paraclinique .....	60
LES THERAPIES COMPLEMENTAIRES.....	61
1. Définitions.....	61
2. Quels types de thérapies ? .....	61
3. Comment informer et conseiller les patients et leur entourage ? .....	62
4. Quels sont les outils d'information disponibles pour les professionnels de santé ? .....	64
ANNEXE 1 – MODALITES DE LA NUTRITION PARENTERALE.....	65
REFERENCES .....	67
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	72
MENTIONS LEGALES & LICENCE .....	73

### AVERTISSEMENT AU LECTEUR

---

En raison de la crise sanitaire liée à la pandémie d'infection à SARS-cov2, seules les mises à jour essentielles de certains référentiels ont été actualisées en séance plénière de l'édition 2021. Ce document n'a subi aucune modification pour cette édition. Il porte la mention 2021 pour éviter toute confusion mais son numéro d'édition n'a pas été incrémenté.

## GROUPE DE TRAVAIL SOINS DE SUPPORT ET NUTRITION

---

**Dr Bénédicte Etienne-Mastroianni (coord.)**

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

**Pr Sébastien Couraud**

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

**Dr Clara Fontaine-Delaruelle**

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

**Dr Matteo Gij Levrà**

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 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 AURA

Dr. ARBIB François, Grenoble  
Dr. ARPIN Dominique, Villefranche sur Saône  
Dr. AVRILLON Virginie, Lyon  
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne  
Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon  
Dr. BOMBARON Pierre, Lyon  
Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon  
Dr. BOUSSAGEON Maxime, Lyon  
Pr. BREVET Marie, Lyon  
Dr. BRUN Philippe, Valence  
Dr. CAILLET Bruno, Lyon  
Dr. CHADEYRAS Jean-Baptiste, Clermont- Ferrand  
Dr. CHALABREYSSE Lara, Lyon  
Me. CHALBET Sophie, Valence  
Dr. CHUMBI-FLORES Washington René, Lyon  
Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon  
Pr. COURAUD Sebastien, Lyon  
Dr. DARRASON Marie, Lyon  
Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon  
Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon  
Dr. DEMIR Sarah, Lyon  
Me. DESAGE Anne Laure, St Etienne  
Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy  
Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand  
Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon  
Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche  
Dr. FILAIRE Marc, Clermont- Ferrand  
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon  
Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne  
Dr. FRAISSE Cléa, Bourg en Bresse  
Dr. FRAPPAT Violaine, Chambéry  
Dr. GERINIERE Laurence, Lyon  
Dr. GINOUX Marylise, Lyon  
Dr. GRIMA Renaud, Lyon  
M. GROLLEAU Emmanuel, Lyon  
Dr. HAMMOU Yassine, Lyon  
Dr. HERREMAN Chloé, Chambéry  
Dr. HOMINAL Stéphane, Annecy  
Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand  
Dr. JOUAN Mathilde, Lyon  
Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon  
Dr. LAFITE Claire, Lyon  
Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon  
Dr. LE BON Marielle, Lyon  
Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon  
Dr. LUCIANI Stéphanie, Bourgoin-Jallieu  
Dr. MARICHY Catherine, Vienne  
Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon  
Dr. MAS Patrick, Vénissieux  
Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon  
Me. MAUGUIN Pauline, Lyon  
M. MEERSSEMAN Corentin, Lyon

Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand  
Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble  
Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône  
Dr. PATOIR Arnaud, St Etienne  
Dr. PAULUS Valérie, Valence  
Dr. PEROL Maurice, Lyon  
Me. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne  
Dr. PERROT Emilie, Lyon  
Dr. RANCHON Florence, Lyon  
Dr. RAVEL Anne Claire, Lyon  
Dr. RIVOIRARD Romain, St Etienne  
Dr. ROMAND Philippe, Thonon  
Dr. ROQUET Gaétane, Lyon  
Dr. SAKHRI Linda, Grenoble  
Dr. SANSON Christian, Montbrison  
Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon  
Dr. STAUB-SARRAZIN Elsie, Lyon  
Me. SWALDUZ Aurélie, Lyon  
Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne  
Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy  
Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon  
Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand  
Dr. TIFFET Olivier, St Etienne  
Dr. TISSOT Claire, St Etienne  
Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble  
Pr. TRONC François, Lyon  
Me. VALET Orion, Lyon  
Dr. VEAUDOR Martin, Lyon  
Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie, Lyon  
Dr. WATKIN Emmanuel, Lyon

### Participants invités des autres régions

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon  
Dr. BERARD Henri, Toulon  
Dr. BERNARDI Marie, Aix-en-Provence  
Dr. BIGAY GAME Laurence, Toulouse  
Dr. CANELLAS Anthony, Paris  
Dr. CHALEAT Solène, Marseille  
Dr. CURCIO Hubert, Caen  
Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes  
Pr. GIRARD Nicolas, Paris  
Dr. FAVIER Laure, Dijon  
Dr. GERVAIS Radj, Caen  
Dr. GONZALEZ Gille, Mâcon  
Dr. GOUNANT Valérie, Paris  
Dr. GROUET Aurélie, Chalon sur Saône  
Dr. LAVOLE Armelle, Paris  
Dr. LARIVE Sébastien, Mâcon  
Dr. LE TREUT Jacques, Marseille  
Dr. NAKAD Assaad, Bar-Le-Duc  
Dr. OWEIS Haitham, Chalon en Champagne  
Dr. PAGES Pierre Benoit, Dijon  
Dr. TASSY Louis, Marseille  
Pr. ZALCMAN Gérard, Paris

## 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, du type histologique, et des caractéristiques moléculaires. 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 ses proches.
- 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 ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et ses proches 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'oncogénétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie

## 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<sup>A</sup>.

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 spécifiquement adaptés aux toxicités rencontrées en oncologie thoracique. Avec le développement des thérapies ciblées puis de l'immunothérapie, nous implémentons dans ce document, avec les années la prise en charge de toxicités nouvelles auxquelles nous n'étions pas habitués.

Une étude 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. Le développement croissant de programmes de *patient-reported outcomes*, dans le cadre ou non d'essais thérapeutiques, permet une meilleure approche de la qualité de vie des patients et donne de la rigueur au recueil de ces données pour appréhender au mieux les effets thérapeutiques (3).

Enfin, la 5<sup>ème</sup> version de la classification des effets indésirables CTCAE de l'Institut du Cancer Américain a été publiée le 27 Novembre 2017 et devient la classification utilisée dans ce document<sup>B</sup>.

---

<sup>A</sup> Cancer Bronchique Non à Petite Cellule

<sup>B</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / National Institutes of Health / National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. Disponible sur [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50); Accès le 08/11/2019.

## 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 (4). 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<sup>C</sup>.

Les soignants ont tendance à surestimer l'incidence des NVCI mais à en sous-estimer l'impact sur la vie quotidienne. De plus, seul un tiers des patients rapporte une observance totale au traitement anti-émétique (5).

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 v5.0

Grade 1	Pas d'intervention indiquée
Grade 2	Indication de rehydratation IV en ambulatoire, intervention médicale indiquée
Grade 3	Alimentation entérale par sonde naso-gastrique ou alimentation parentérale ou hospitalisation indiquée
Grade 4	Conséquences vitales
Grade 5	Décès

Tableau 2 – Cotation des vomissements selon la classification CTCAE v5.0

<sup>C</sup> 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](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 (6) :

- Les NVCI **anticipées** : avant l'administration de la chimiothérapie.
- Les NVCI de **la phase aiguë** : dans les 24h suivant l'administration de la chimiothérapie.
- Les NVCI de **la phase retardée (les plus fréquentes)** : après 24h et sans limites de fin.

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 (7) :

- 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 émetisants 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$**

## 2. Les anti-émétiques

Ces dernières années, l'évolution a été marquée par le développement du NEPA (association en 1 seul comprimé oral de nétupitant et palonosétron) et l'importance croissante de l'olanzapine.

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

Trois substances actives sont commercialisées en France :

- Deux de première génération : Ondansétron et Granisétron.

- Le palonosétron : molécule de seconde génération, recommandée comme alternative préférentielle aux sétrons de 1<sup>ère</sup> 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 (10).

Une forme de granisetron longue-durée par voie sous cutanée a montré son équivalence par rapport au palonosétron IV (11).

Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, constipation et élévation transitoire des transaminases. 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 (12).

Molécule	Activité anti-inflammatoire	Eq. Dose
Hydrocortisone	1	20 mg
Prednisone	4	5 mg
Prednisolone	5	4 mg
Méthylprednisolone	5	4 mg
Dexa et béta-méthasone	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. Associé aux autres anti-émétiques, il améliore significativement le contrôle des NVCI en phase aiguë et retardée notamment pour les chimiothérapies hautement émétisante (13).

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 (14) :

- 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.

- Les interactions avec la **warfarine** : risque de diminution de l'INR.
  - Les interactions avec les **contraceptifs à base d'éthinylestradiol et de noréthindrone** : diminution de leur efficacité.
- **Formes combinées (Anti-NK1 + 5HT3)**  
Le NEPA (association fixe orale de nétupitant 300 mg et palonosetron 0.5 mg), 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) (15,16). L'association est commercialisée en France sous le nom d'AKYNZEO® et remboursée dans l'indication suivante : « traitement de 1<sup>ère</sup> 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.  
Les molécules disponibles sont le métoclopramide, la metopimazine et l'alizapride.  
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)<sup>D</sup>. L'AFSOS recommande de ne pas utiliser la Dompéridone.  
De même, l'EMA (*European Medicine Agency*) a émis une recommandation à propos du métoclopramide en raison de ses effets neurologiques<sup>E</sup>. 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.
  - **L'olanzapine (Zyprexa®)**  
C'est un antipsychotique qui dispose d'un effet inhibiteur sur plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs. Elle peut être utilisée dans la prévention et le traitement des NVCI aiguës et retardées. Après 4 études de phases III publiées de puissance insuffisante (17), unenouvelle étude de phase III (contre placebo) parue récemment montre, en association avec un traitement anti-nauséeux conventionnel, une réduction significative de la fréquence des NVCI chez des patients recevant des chimiothérapies hautement émétisantes tant en phase aigue (74% vs. 45%, P=0.002) que retardée (<3j : 42% vs. 25%, P=0.002) (18). La posologie de 5 mg/jour a une efficacité similaire à celle utilisée initialement (10 mg par jour) avec moins de somnolence (18,19). Le surcout est par ailleurs modeste. Les résultats de l'étude J-Force présentée cette année à l'ASCO (essai de phase III randomisé, contre placebo, évaluant l'efficacité de l'olanzapine à 5 mg ajouté au triplet sétron, corticoïde et inhibiteur de NK-1) chez des patients recevant du cisplatine à plus de 50 mg/m<sup>2</sup> ont montré une amélioration de plus de 13% du contrôle complet en phase aigue et retardée avec une excellente tolérance<sup>F</sup>. Dans les dernières recommandations de l'ASCO, l'olanzapine est associée systématiquement de J1 à J4 dans la prévention des NVCI en cas de chimiothérapie hautement émétisante (19). Dans les

<sup>D</sup> 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>

<sup>E</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metoclopramide-containing\\_medicines/human\\_referral\\_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metoclopramide-containing_medicines/human_referral_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>F</sup> Hashimoto H, Abe M, Nakao M, Mizutani H, Sakata Y, Fujita Y, Nishimura T, Hirano K, Okada H, Inui N, Sakata Y, Iihara H, Zenda S, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Yanai T, Iwasa S, Yamamoto N, Ohe Y. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating olanzapine 5 mg combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: J-FORCE Study. ASCO 2019, #11503

recommandations MASCC/ESMO, qui n'ont pas été actualisées depuis 2016, ainsi que dans celles de l'AFSOS actualisées en 2017<sup>6</sup>, l'olanzapine reste une option (20).

- **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 dans cette indication.

- Le Lorazepam est un adjuvant utile mais ne doit pas être utilisé seul.

- **Règles hygiéno-diététiques (cf. référentiel AFSOS<sup>6</sup>) :**

- Favoriser l'hydratation

- Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas/collations /jour

- Privilégier des petits repas froids, éviter les aliments gras/frits/épicés

- Manger lentement

- Boissons selon les goûts du patient entre les repas (eau, infusion, jus de pomme, coca), si besoin avec une tasse fermée et une paille (limitation des odeurs)

- Maintenir une position assise 30 minutes après les repas (à défaut, en décubitus latéral droit)

- **Médecines complémentaires :**

Il n'y a pas d'évidence en faveur ou défaveur des traitements dits complémentaires.

L'acupuncture, en complément d'une prophylaxie médicamenteuse bien conduite, pourrait être efficace sur les nausées aiguës sur la base de quelques essais randomisés de petites tailles (21). D'autres essais de plus grande ampleur sont en cours (22–24).

### 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 (20,25) et 2017 de l'ASCO (19,26).

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 (27). 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.

Il faut aussi adapter d'emblée le protocole en fonction des facteurs de risque éventuels du patient ; c'est la notion de « **prophylaxie surclassée** » si besoin dès la 1ère cure.

---

<sup>6</sup> AFSOS, Prise En Charge Des Nausées-Vomissements Chimio-Induits, MAJ 15/12/2017, disponible sur <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits>, accédé le 08/11/2019

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

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

1. 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.
  2. 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.
  3. 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.
  4. 5mg/j - Recommandation ASCO - Option MASCC/ESMO et AFSOS
  5. 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Predniso(lo)ne)
  6. 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Predniso(lo)ne) bien que 4mg (25mg EP) soit une option.
  7. 4 à 8mg de dexaméthasone une fois (25 à 50mg de Predniso(lo)ne).
  8. Recommandation MASCC/ESMO - Non figuré dans les recommandations ASCO
- # Recommandé en cas de chimiothérapie à risque de NVCi 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 (25)).**

#### 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 (17).

Modalité	Molécule	Nom commercial	Posologie
<b>Introduction d'une nouvelle molécule (Option préférée MASCC/ESMO-ASCO)</b>	Olanzapine	Zyprexa®	5 mg/j durant 5 jours (Option : 10mg)
	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		
<b>Intensification du traitement</b>	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 5mg/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 Thorax Pelvis	(Corticoïdes ou sétrons ou Anti-D2)	Corticoïdes ou sétron ou Anti-D2*
	Extrémités Seins	-	Corticoïde ou sétron ou Anti-D2

\*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 antibioprofylaxie.

Grade 1	
Grade 2	
Grade 3	Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm <sup>3</sup> associés à une prise de température unique > 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 v5.0**

Les FCH sont utilisés dans les situations de prophylaxie ou de traitement des neutropénies fébriles (28,29). 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** (30). 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.

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 oncologie thoracique, les 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,
- 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 (31).
- Le risque de survenue d’une leucémie aiguë myéloïde ou d’un syndrome myélodysplasique exceptionnel (32), et de très rares cas de rupture de rate ont été signalés.

Les recommandations d’utilisation des FCH ont été actualisées en 2015 par l’ASCO (30), en 2016 par l’ESMO/MASCC (33), et en 2017 par le NCCN (34).

**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 (30).

DCI	Nom Commercial	Posologie	Forme	Remarque
Lénograstim rHu G-CSF	GRANOCYTE®	150 µg/m <sup>2</sup> /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 (35)	ACCOFIL®* BIOGRASIM®** NEUPOGEN® NIVESTIM®*c RATIOGASTRIM®* TEVAGRASIM®** ZARZIO®* TEVAGRASIM®**	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  (Lipegfilgrastim) <sup>§</sup>	NEULASTA® PELGRAZ®* PELMEG®* ZIEXTENZO®*	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)

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

**Tableau 10 – Différents FCH disponibles 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 (30,36). 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 (33). 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. Une étude est en cours dans cette situation à risque intermédiaire pour tenter d'identifier plus clairement les facteurs prédictifs dans la vie réelle (37).

Il est intéressant de noter que le risque de neutropénie fébrile survient avant tout à la première cure (33,38), 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.

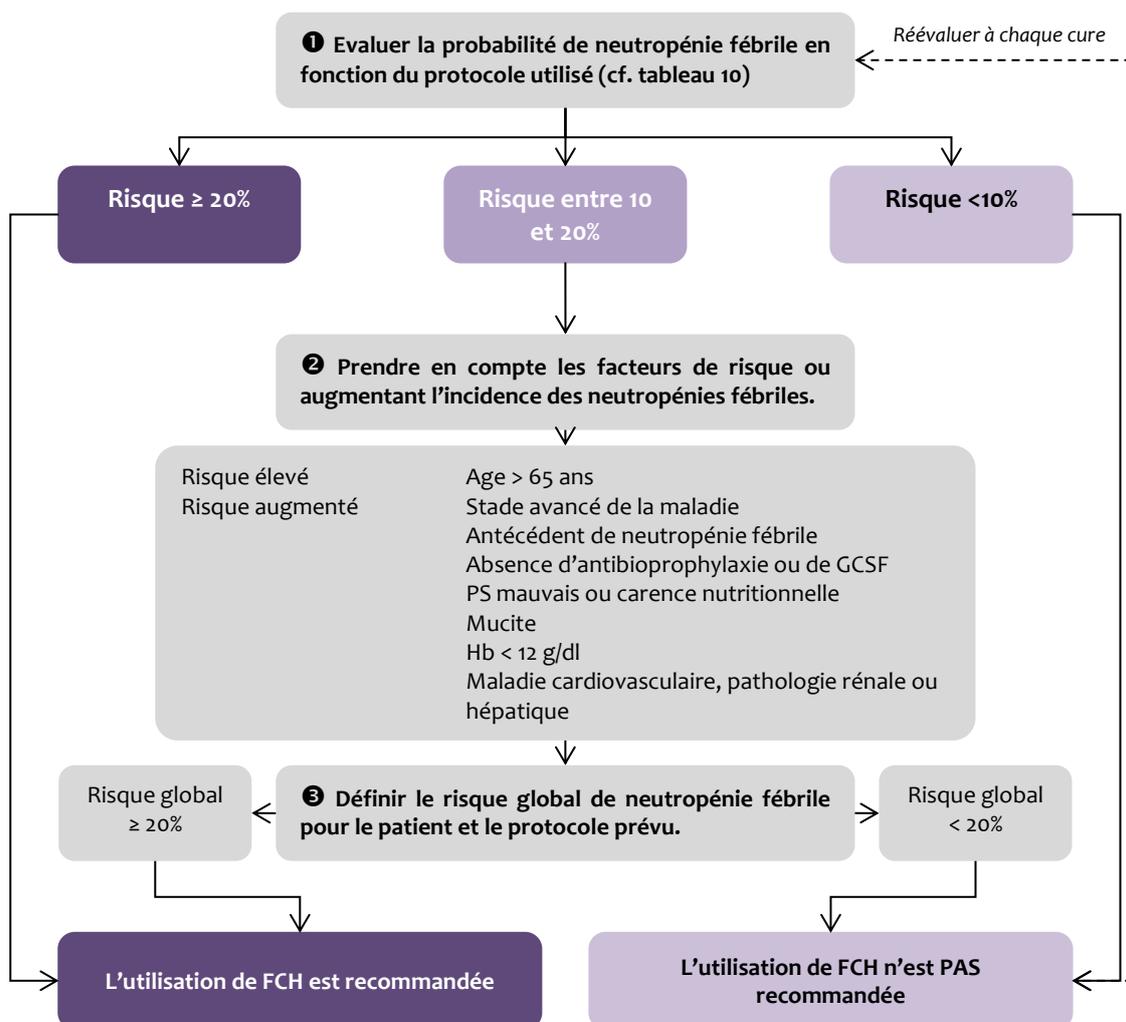


Figure 1 – Arbre décisionnel pour l'utilisation de FCH en prévention des neutropénies fébriles induites par la chimiothérapie, d'après les recommandations de l'EORTC, du MASCC/ESMO, et du NCCN (28,33,34).

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 (28,39,40).**

### 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 (30).
- Dans les CPC, l'utilisation est à considérer avec précaution durant une chimio-radiothérapie concomitante (41).

#### 5. Antibio prophylaxie des neutropénies

L'ASCO ne recommande pas d'antibio prophylaxie systématique (42). L'actualisation de la revue Cochrane comparant l'efficacité d'une prophylaxie par FCH ou d'une antibio prophylaxie en 2015, ne permet toujours pas de conclure en un intérêt de l'antibio prophylaxie (43).

Chez les patients particulièrement à risque pour la pneumocystose (corticothérapie de plus de 20 mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 1 mois par exemple) une prophylaxie par Triméthoprime-Sulfaméthoxazole est recommandée (42).

### 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 recommandée chez les patients à risque :**

- sulfaméthoxazole 800mg + triméthoprime 160mg (BACTRIM FORTE) : de 1cp par jour à 1 cp trois fois par semaine.
- sulfaméthoxazole 400mg + triméthoprime 80mg (BACTRIM ADULTE) : de 2 cp par jour à 2 cp trois fois par semaine.

#### 6. Utilisation des FCH pour le traitement curatif des neutropénies

Les FCH ne sont pas recommandés dans le traitement curatif des neutropénie non fébriles (30).

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 (44)

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 (45). Par ailleurs, elle est associée à une mauvaise qualité de vie et il s'agit d'un facteur pronostic péjoratif (46).

<b>Grade 1</b>	10 g/dL < Hb < Normale
<b>Grade 2</b>	8 g/dL < Hb < 10 g/dL
<b>Grade 3</b>	Hb < 8 g/dL ; indication de transfusion
<b>Grade 4</b>	Conséquences vitales ; mesures médicales urgentes indiquées
<b>Grade 5</b>	Décès

**Tableau 12 – Cotation de l'anémie chimio-induite selon la classification CTCAE v5.0**

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 et le coefficient de saturation de la transferrine sont les marqueurs à doser pour faire le diagnostic d'une carence en fer.

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

## 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 (47).

### Recommandation

**Le seuil transfusionnel est fixé à <8g/dl. Il peut être plus élevé chez des patients présentant des facteurs de risque notamment cardio-vasculaire ; ou abaissé à 7g/dl chez certains patients sans facteurs de risque et asymptomatiques.**

**Toute anémie symptomatique doit faire l'objet d'une transfusion.**

## 3. Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse

L'utilisation de ces molécules en cancérologie fait l'objet de recommandations de l'ESMO actualisées en 2018 (48) et de l'ASCO/ASH (49). Les différents produits commercialisés en France sont présentés dans le Tableau 13. 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®	450 UI/kg x1/sem.	Non recommandé
	BINOCRIT®*		
Epoétine bêta	NEORECORMON®	30000 UI /sem (450 UI/kg x1/sem)	Non recommandé
Epoétine thêta	EPORATIO®**§H	20000 UI x1/sem	40000 UI x1/sem
Epoétine zêta	RETACRIT®*	450 UI/kg 1 fois/sem	Non recommandé
Darbepoétine alfa	ARANESP®	2,25 µg/kg x1/sem ou 500 µg (6,75 µg/kg) x1/3 sem	Non recommandé

**Tableau 13 – Différents ASE disponibles en France et posologies recommandées**

*Les \* indiquent un produit biosimilaire*

<sup>H</sup> 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](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 améliorent également la qualité de vie notamment grâce au contrôle des symptômes liés à la fatigue et à l'anémie (50). Les ESA n'ont par contre jamais démontré leur bénéfice en termes de survie globale ou sans progression (38,51). De même, leur ratio coût-efficacité semble peu attractif d'un point de vue économique (41). 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 (52).

- Il est recommandé de n'instaurer les ASE **qu'après avoir recherché et corrigé une cause alternative d'anémie** et particulièrement un déficit en fer, en folate et/ou en vitamine B12.
- Les ASE ne doivent être utilisés que pour le traitement des anémies induites au cours d'une chimiothérapie.
- Les ASE ne sont pas recommandés pendant la radiothérapie seule mais peuvent être prescrite au cours de la radio-chimiothérapie.
- 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 martiale absolue ou fonctionnelle** (53). 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 (54)(55)(56). L'ESMO suggère que la supplémentation ferrique orale puisse être en option en cas de carence martiale vraie (Ferritinémie < 100ng/mL) ET en l'absence d'inflammation (CRP<5UI) (48). La surveillance de l'efficacité de cette supplémentation peut être réalisée avec des dosages réguliers de la ferritine et du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CSAT). Si le taux de ferritine est supérieur à 100 ng/L (1000µg/L), il est conseillé de suspendre le traitement ferrique jusqu'à une valeur de ferritinémie <100 ng/L. 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) (57).
- 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 (promue par Amgen) de la Darbepoietine alpha, 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 (58,59).
- Le **taux cible d'hémoglobine est d'environ 12 g/dl**. L'augmentation au-delà de 13 g/dl doit 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. Le taux d'hémoglobine, le bilan martial (CSAT et Ferritinémie) et le dosage sérique des vitamines B12 et Folates doivent être surveillés toutes les 3-4 semaines.
- Les recommandations concernant l'adaptation posologique des ASE en fonction de l'hémoglobine sont rapportées dans la figure 2. A l'exception de l'époïétine thêta, il n'est plus recommandé d'augmenter les doses à 4 semaines en cas d'inefficacité des ASE (augmentation de l'Hb inférieure à 1g/dL à 4 semaines) et les ESA doivent alors être arrêtées.
- En cas de réponse, le traitement par ASE doit être poursuivi jusque 4 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie.

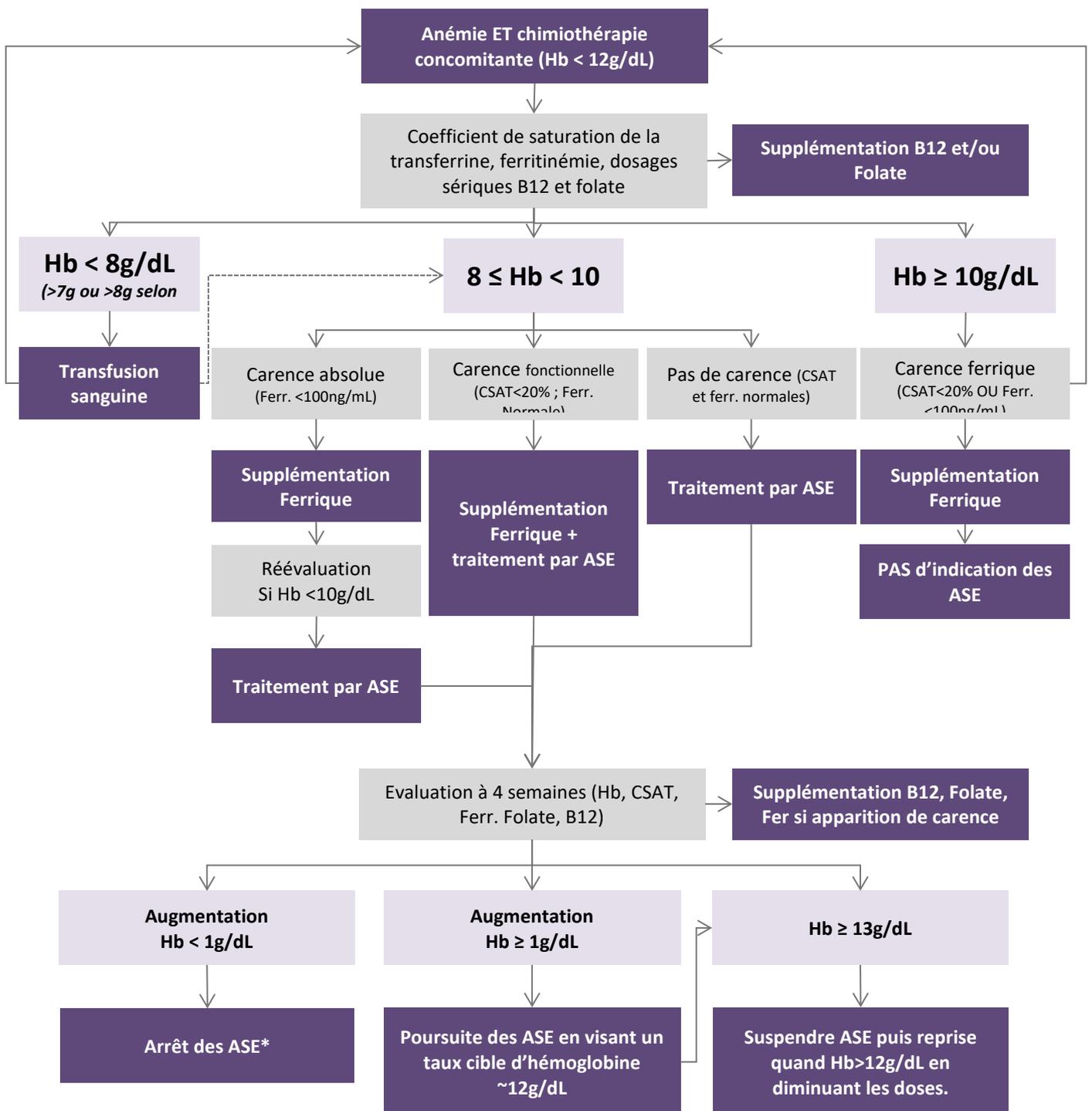
Pour mémoire, et bien que les anémies de grades 1-2 soient fréquentes sous ITK<sup>I</sup>, les ASE n'ont pas l'AMM dans cette indication et le traitement repose essentiellement sur une supplémentation martiale si besoin et des soins symptomatiques (60).

DCI et nom commercial	Posologie	Mode d'administration	Disponibilité en ville
Carboxymaltose ferrique FERINJECT® 50 mg	1000mg	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 <sup>J</sup> : - 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>	1000mg en plusieurs injection de 100 à 200 mg par injection x 1 à 3/sem, en respectant un intervalle de 48h entre chaque injection	Voie intraveineuse en perfusion lente. La dose par injection ne doit pas dépasser 300 mg	NON

**Tableau 14 – Solutions de fer injectable disponibles en France**

<sup>I</sup> Inhibiteur des Tyrosines Kinases de l'*Epidermal Growth Factor Receptor*

<sup>J</sup> Se référer au résumé des caractéristiques du produit pour les modalités d'administration



\*Sauf epoietine thêta

Ferr. Ferritinémie – CSAT: Coefficient de Saturation de la Transferrine

Figure 2 – Proposition d'arbre décisionnel pour la prescription et le suivi des ASE (Adapté de (48)).

## Recommandations

- Il est recommandé de rechercher et traiter 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 seule.
- 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 à la dose de 1000mg/semaine en une ou plusieurs injections jusqu'à correction.
- Les ASE doivent être initiées pour des taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl.
- Le taux cible d'hémoglobine est d'environ 12 g/dl. L'augmentation au-delà de 13 g/dl doit être évitée.
- Il est recommandé de contrôler l'hémoglobine, le bilan martial, et les dosages des folates/B12 toutes les 3-4 semaines et d'adapter les traitements en fonction de ces dosages.
- Si le taux d'hémoglobine n'est pas augmenté d'au moins 1 g/dL après 4 semaines (sauf epoïétine thêta), 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 (61).

## THROMBOPENIE CHIMIO-INDUITE

La thrombopénie dont le score CTCAE est rappelé dans le tableau 15, peut être induite par de nombreuses molécules de chimiothérapie (**Tableau 17**). Cette thrombopénie peut être responsable d'hémorragie, individuellement évaluable dans la classification CTCAE ou bien par le score OMS du tableau 16.

Le délai avant cette myélo-suppression est souvent long (plusieurs semaines), correspondant au délai nécessaire pour détruire la population des mégacaryocytes (62).

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.

Le romiplostim (protéine de fusion analogue de la thrombopoïétine, se fixant sur les récepteurs rTPO) et l'eltrombopag olamine (facteur de croissance plaquettaire oral) sont disponibles en France mais n'ont pas d'AMM en oncologie solide.

En 2018, l'ASCO a actualisé ses recommandations sur ce sujet (63).

Grade 1	75 000/mm <sup>3</sup> ≤ Plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup>
Grade 2	50 000/mm <sup>3</sup> ≤ Plaquettes < 75 000/mm <sup>3</sup>
Grade 3	25 000/mm <sup>3</sup> ≤ Plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup>
Grade 4	Plaquettes < 25 000/mm <sup>3</sup>
Grade 5	-

Tableau 15 – Scores OMS - Evaluation de la sévérité de la thrombopénie.

Grade 0	Pas de saignement
Grade 1	Saignement pétéchial
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 saignements

### 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 (63–65) :

- **Thrombopénie < 10 000/mm<sup>3</sup>** en cas de thrombopénie chronique secondaire à une chimiothérapie, y compris pour les patients porteurs d'une tumeur solide en cours de chimiothérapie.
- **Thrombopénie < 20 000/mm<sup>3</sup>** pour les patients présentant au moins l'un des critères suivants :
  - Fièvre > 38,5°C
  - Tableau septique
  - Leucocytose > 75 000/mm<sup>3</sup>
  - Aspergillose invasive
  - Traitement par l'amphotéricine B

- Troubles connus de la coagulation
- Antécédent de saignement mineur ou majeur récent
- Chute rapide du taux de plaquettes dans les dernières 72 heures
- Thrombopénie < 20 000/mm<sup>3</sup> pour certains actes peu invasifs tels que : myélogramme, mise en place d'un cathéter veineux central, et biopsies.
- **Thrombopénie < 40-50 000/mm<sup>3</sup>** si une procédure invasive ou une ponction lombaire est envisagée (autre que neurochirurgicale).
- **Thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup>** si une intervention neurochirurgicale est envisagée.

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

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

## 2. Indication des transfusions thérapeutiques (saignement actif)

- **Thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup>** si :
  - saignement ≥ grade 2 de l'OMS (au minimum)
  - épistaxis > 1 h, hématurie macroscopique, hématomèse
- **Thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup>** associée à une coagulation intravasculaire disséminée ou à un saignement important.

## ALOPECIES ET ATTEINTE UNGUEALE

Le Tableau 18 liste les différents agents cytotoxiques habituellement alopeciants utilisés en oncologie thoracique(66).

Type d'alopecie	Agent
Habituelle	Adriamycine
	Etoposide
	Topotécan
	Docétaxel
	Paclitaxel
	Ifosfamide
	Vinorébine

**Tableau 18 – Les différents agents habituellement alopeciants utilisés en oncologie thoracique**

- Bien que n'ayant pas directement démontré la preuve de leur efficacité, **certains conseils** peuvent s'avérer utiles (67) 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.
  - Eviter 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.
  - En cas de chimiothérapie alopeciante ou potentiellement toxique pour les phanères en général, il est conseillé d'adresser les patients une socio-esthéticienne et/ou une socio-coiffeuse (présentes dans de nombreux centres).
- Le **casque réfrigérant** n'a jamais été testé de manière comparative avec les protocoles de chimiothérapies d'oncologie thoracique. Il peut être proposé en cas de chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes (69,70).
- Le **minoxidil en topique local** pourrait être une option dans la prévention de l'alopecie et/ou pour favoriser la repousse capillaire. Cette indication est toutefois hors AMM (68).
- En cas d'alopecie, plusieurs **accessoires** existent : couvres chefs : foulard, chapeau, prothèses capillaires (remboursées par l'assurance maladie sur prescription médicale), maquillage, tatouage temporaire...

Concernant l'atteinte unguéale, les produits incriminés sont le docétaxel (très fréquent) et 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.

## LESIONS CUTANÉES DES TRAITEMENTS CIBLANT L'EGFR

Parmi ces effets, le plus fréquent est une éruption papulo-pustuleuse folliculaire (acnéiforme, cf. **Tableau 19**). Cet effet secondaire est le plus fréquent et le plus précoce. Il 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). L'éruption atteint un plateau à 10 semaines avant de décroître progressivement. 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 (69). Cet effet est dose-dépendant et peut affecter la qualité de vie, (70). La prise en charge de cet effet secondaire ne fait pas l'objet d'un consensus.

<b>Grade 1</b>	Papules ou pustules couvrant <b>moins de 10% de la surface corporelle</b> , avec ou sans symptôme à type de prurit ou hypersensibilité.
<b>Grade 2</b>	Papules ou pustules <b>couvrant 10 à 30% de la surface corporelle</b> , avec ou sans symptôme à type de prurit ou hypersensibilité. ; et/ou associé à un impact psychosocial ; et/ou gênant les activités instrumentales de la vie courante ; et/ou papules ou pustules plus de 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes légers.
<b>Grade 3</b>	Papules ou pustules couvrant <b>plus de 30% de la surface corporelle</b> avec symptômes modérés à sévère ; et/ou limitant la capacité à prendre soin de soi ; et/ou nécessitant des antibiotiques par voie IV.
<b>Grade 4</b>	Conséquences vitales
<b>Grade 5</b>	Décès

**Tableau 19 – Cotation de l'éruption papulopustuleuse selon la classification CTCAE v5.0**

### 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 émolliente 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 (71).
- Consultation médicale dans le mois suivant l'introduction de la thérapie ciblée pour en évaluer la toxicité.
- Analyse soigneuse des **interactions médicamenteuse, y compris des traitements complémentaires**.

### 2. Traitement

- Grade 1 : un **traitement local** est habituellement suffisant. Utiliser des antiseptiques à base de Cuivre-Zinc pour la toilette. Les antibiotiques locaux (érythromycine, métronidazole, clindamycine) et les crèmes à base de Cuivre-Zinc 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 émollients. 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.

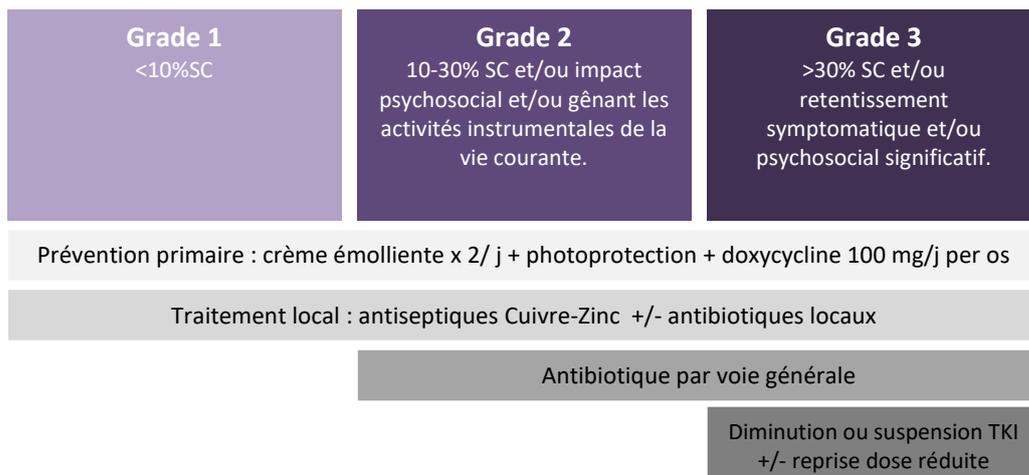


Figure 3- Schéma d'aide à la décision pour la prise en charge d'une éruption sous TKI.

## NEUROPATHIES PERIPHERIQUES LIEES AUX CHIMIOETHERAPIES

Un référentiel sur les neuropathies périphériques dans le cadre du cancer est disponible sur le site du réseau régional de cancérologie RRC-RA. Cette présente section ne traite que des neuropathies périphériques – douloureuses ou non – induites par les chimiothérapies.

<b>Grade 1</b>	Asymptomatique.
<b>Grade 2</b>	Symptômes modérés limitant les activités instrumentales de la vie courante.
<b>Grade 3</b>	Symptômes sévères affectant la capacité du patient à prendre soin de soi.
<b>Grade 4</b>	Conséquences vitales, intervention urgente nécessaire.

**Tableau 20 – Cotation des neuropathies sensitives périphériques selon la classification CTCAE v5.0**

Le DN4 est un questionnaire recommandé par la HAS permettant de diagnostiquer les douleurs neuropathiques et d'en évaluer la gravité (72) (cf. **Figure 4**). Le Tableau 21 reprend les principales caractéristiques cliniques en fonction des molécules utilisées (73).

**Aucun traitement n'a démontré d'efficacité pour prévenir les neuropathies** induites par les chimiothérapies (74). Notamment, les essais randomisés dans les cancers du sein, n'ont démontré aucun bénéfice des traitements suivants dans la prise en charge des neuropathies induites par la chimiothérapie : L-Carnitine (75), glucathion IV (76).

La **duloxétine** (CYMBALTA®, 30 mg per os/j pendant 1 semaine puis 30 mg x 2/j pendant 4 semaines) a été testée dans les neuropathies douloureuses liées aux taxanes ou à l'oxaliplatine (n=231). Elle a montré une efficacité significative mais modeste 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) (77–79).

Substance	Signes sensitifs	Douleur	Signes moteurs	Signes végétatifs	Réflexes	Récupération à l'arrêt
<b>Cisplatine</b> <b>Carboplatine</b>	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)
<b>Paclitaxel</b> <b>Docétaxel</b>	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
<b>Vinorébine</b>	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 21 – 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 4 – Questionnaire DN4 pour le diagnostic des douleurs neuropathiques**

## Recommandation

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

## 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<sup>K</sup>.

### 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<sup>L</sup>. On définit alors une fatigue sévère au-dessus de 6-7 et une fatigue modérée au-dessus de 3-4 (80). Enfin, l'ESAS (ou échelle d'Edmonton) est également très simple et peut être utilisée ici.

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

Tableau 22 – Cotation de la fatigue selon la classification CTCAE v5.0

### 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...) (45).

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 5 – Echelle d'Edmonton (ESAS)

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 (81).
  - **Conseils** pour la gestion du stress et de l'anxiété, relaxation, thérapie par le sommeil.

<sup>K</sup> 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>

<sup>L</sup> Version anglaise accessible sur : [www.npcrc.org/files/news/brief\\_fatigue\\_inventory.pdf](http://www.npcrc.org/files/news/brief_fatigue_inventory.pdf)

- L'acupuncture reste débattue dans cette indication (82,83).
- **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 (84). Un autre essai clinique, comparant un programme d'entraînement de 12 semaines contre un programme de repos, montrait des résultats similaires (85). Une meta-analyse publiée en 2014 retrouve des résultats convergents (86). 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 (87). 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 (88,89). 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 (90). 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 (91). Une seule étude (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 (92).
- Une étude présentée récemment à l'ASCO a étudié la faisabilité et l'acceptabilité de l'utilisation d'une *Apple Watch*® et d'un *iPhone*® pour mesurer l'activité physique. Le nombre de pas quotidiens était très significativement associé à la fatigue, aux fonctions physiques, à l'état général global, à l'impact social et aux troubles du sommeil<sup>M</sup>.
- Le yoga et le *tai-chi* ont tous les deux été testés dans des essais randomisés montrant leur intérêt dans cette indication (93,94).
- 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 (95). Toutefois un troisième essai randomisé n'a pas montré de supériorité de cette molécule sur l'amélioration de la fatigue comparée au placebo (96). Plus récemment, un dernier essai randomisé a comparé le methylphenidate plus un conseil téléphonique personnalisé par une infirmière au conseil téléphonique seul et ne retrouvait pas non plus de différence significative sur la fatigue sous traitement (97). Par conséquent, **l'utilisation du methylphenidate dans cette indication ne soit plus une option.**
  - L'acétate de megestrol (MEGACE®) et la L-Carnitine (98) sont inutiles dans cette indication.

<sup>M</sup> Thompson C-A et al. Patient-reported outcomes, emoji, and activity measured on the Apple Watch in cancer patients. ASCO 2018 #6501, disponible à <https://meetinglibrary.asco.org/record/158434/abstract> (consulté le 02/01/2019).

- Deux essais randomisés contre placebo ont étudié le modafinil (MODIODAL®) dans cette indication et sont tous les deux négatifs (99,100). Enfin, un autre essai d'un analogue – l'armodafinil – est lui aussi négatif (101).
- 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 (102). 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 (103).

### 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)	
	<b>Cure courte de corticothérapie</b> (Ex : 16 mg de méthylprednisolone orale 7 jours)

**Tableau 23 – Proposition de prise en charge symptomatique de la fatigue**

## PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DES PATIENTS EN ONCOLOGIE THORACIQUE

### 1. Introduction

#### 1.1. Prévalence de la dénutrition en oncologie

- 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 ;
- Augmentation des besoins ;
- 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 (104), augmentation des complications des traitements (105). La relation entre le statut nutritionnel et le report des cures de chimiothérapie a été mis en évidence pour les CBNPC (106).
- 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

	Dénutrition modérée		Dénutrition sévère	
	< 70 ans	≥ 70 ans	< 70 ans	≥ 70 ans
<b>Perte de poids</b>	≥ 5% en 1 mois ≥ 10% en 6 mois		≥ 10% en 1 mois ≥ 15% en 6 mois	
<b>Indice de Masse Corporelle (IMC)</b>	≤ 18,5	≤ 21	≤ 16	≤ 18
<b>Albumine</b>	< 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 24 – Définition de la dénutrition**

### 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 être fournies au patient.

Cette évaluation peut comprendre (107,108) :

- 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 analogique (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) (109) ou le *patient generated subjective global assessment* (PG-SGA) (110) ou le *mini nutritional assessment* (MNA)<sup>N</sup> pour les patients de gériatrie.

La prise en charge nutritionnelle dépend des besoins nutritionnels et métaboliques du patient, qui sont liés au stade et à l'état nutritionnel du cancer (Tableau 25).

Type	Précachexie	Cachexie	Cachexie réfractaire
<b>Caractéristiques</b>	Perte de poids ≤ 5% Anorexie Modifications métaboliques	Perte de poids >5% OU IMC <20kg/m <sup>2</sup> avec perte >2% OU sarcopénie avec perte de poids >2%	Catabolique, aucune réponse au traitement, survie attendue < 3 mois
<b>Traitement</b>	Conseils nutritionnels Alimentation enrichie Compléments Nutritionnels Oraux	Compléments Nutritionnels Oraux Ou Nutrition Entérale	Nutrition palliative pour soulager les sentiments de faim et de soif

Tableau 25 – Prise en charge de la dénutrition (Adapté de (108))

<sup>N</sup> Accessible sur: [www.mna-elderly.com/forms/MNA\\_english.pdf](http://www.mna-elderly.com/forms/MNA_english.pdf)

#### 4. Prise en charge nutritionnelle en contexte chirurgical

##### 4.1. Évaluation du grade nutritionnel

Le risque nutritionnel peut être classé en trois catégories (cf. **Tableau 26**) (111).

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

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

**Tableau 26 – Stratification du risque nutritionnel**

##### 4.2. 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.

##### 4.3. 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.

- Chez les patients dénutris (GN 3 et 4) : Il faut instaurer, dès les 24 premières heures post-opératoires, un support nutritionnel.

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) (112). (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.

### 5. 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 (113).

### 6. 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.

### 7. Prise en charge nutritionnelle en situation de soins de support exclusif

#### 7.1. 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 prednisone/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 (114,115).

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

#### 7.2. 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 (116).

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 (117).

## 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 exclusifs, la nutrition artificielle doit être l'exception.**

## 8. Les moyens de prise en charge

### 8.1. 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.

### 8.2. Compléments nutritionnels oraux

- Lorsque l'alimentation orale seule est insuffisante pour couvrir les apports nécessaires, proposer des produits hypercaloriques ou hyperprotidiques.
- Aspect légal (Arrêté du 02/12/2009) : remboursement sur prescription médicale pour tous les patients dénutris.

### 8.3. Nutrition entérale

- Indication privilégiée : tant que le tube digestif est fonctionnel.
- Quand la débiter ? (118)
  - 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 PS3). Dans le cas contraire, les risques d'une nutrition artificielle sont supérieurs aux bénéfiques.
- 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.
- 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.
- 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 réglementaire (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.
  - Une prise en charge par un prestataire ou en hospitalisation à domicile est recommandée.

#### 8.4. 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.

#### 8.5. Autres

- Activité physique : 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 (89).
- Action sur le syndrome inflammatoire : acides gras oméga 3 (119–121).
- On rappelle que les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique du jeûne ou des régimes restrictifs pour la prévention des cancers. Les données expérimentales obtenues sur des modèles animaux apparaissent souvent hétérogènes et les données épidémiologiques et cliniques trop peu nombreuses (Tableau 27).

TYPE DE REGIME	ETUDES CHEZ L'ETRE HUMAIN		ETUDES CHEZ L'ANIMAL
	CLINIQUES	ÉPIDÉMIOLOGIQUES	
Jeune	Pas d'étude	Pas d'étude	+/-
Restriction Calorique	Pas d'étude sur l'incidence des tumeurs	Pas d'étude	+/-
Restriction Protéique	Pas d'étude	+/-	+/-
Restriction Glucidique / Régime Cétogène	Pas d'étude	Pas d'étude	+/-

+: effet favorable; -: effet délétère ou absence d'effet

**Tableau 27 - Synthèse des résultats sur l'effet du jeûne et des régimes restrictifs en prévention des cancers. (Extrait de : INCa, Fiche Repère Jeûne, régimes restrictifs et cancer<sup>O</sup>).**

<sup>O</sup> INCa, Fiche Repère Jeûne, régimes restrictifs et cancer, disponible à <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Fiche-reperes-Jeune-regimes-restrictifs-et-cancer> (consulté le 02.01.2019)

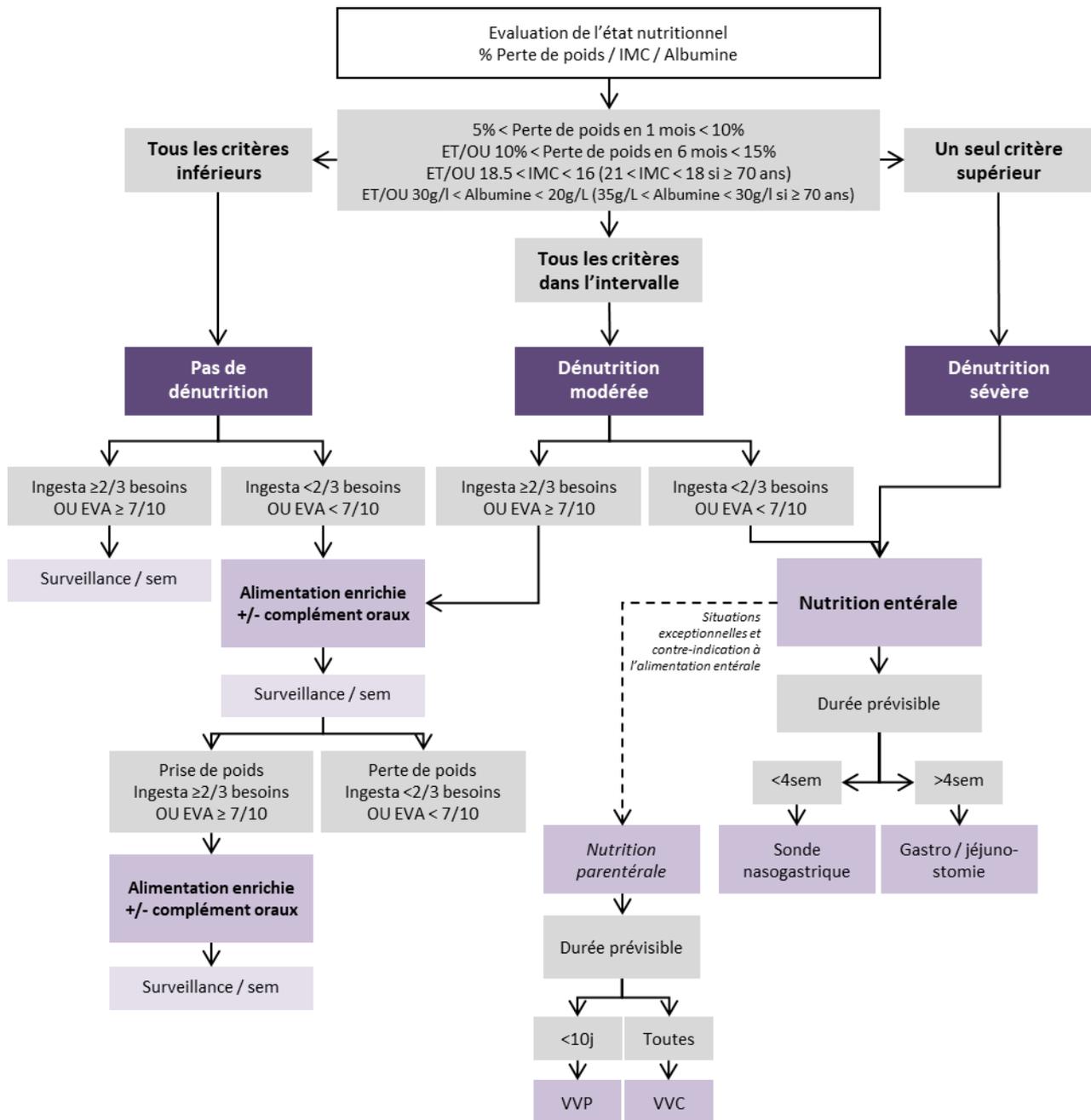


Figure 6 – Proposition d’algorithme décisionnel pour la prescription d’une supplémentation nutritionnelle (Adapté de Bouteloup C et al. *Nutr Clin Metabol.* 2014 : 28).

## 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	Natrémie : 125-129 mmol/L ET asymptotique
Grade 3	Natrémie 125-129 mmol/L ET symptomatique OU natrémie 120-124 mmol/l quel que soit le retentissement symptomatique
Grade 4	<120 mmol/L ou conséquences vitales
Grade 5	Décès

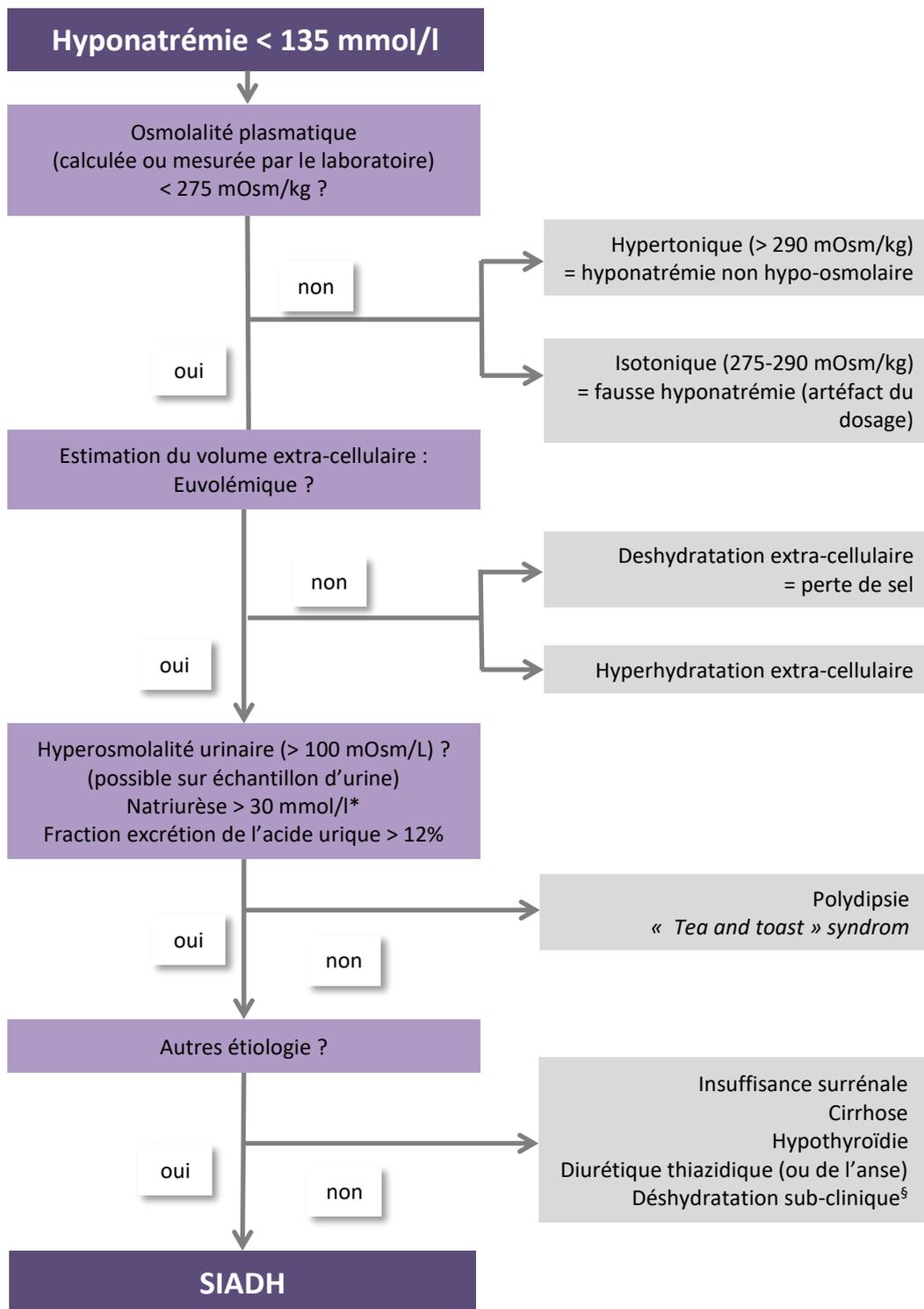
Tableau 28 – Classification des hyponatrémies selon la classification CTCAEV 5.0

### 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 7**) (122).

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 7 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 7 – Arbre diagnostique devant une hyponatrémie dans le cadre d'un cancer (adapté de (122))

## 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 (il est possible de débiter à 7,5 mg/jour si le patient est à risque de correction trop rapide) avec 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 (123).

- **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 + NaHCO<sub>3</sub> 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.

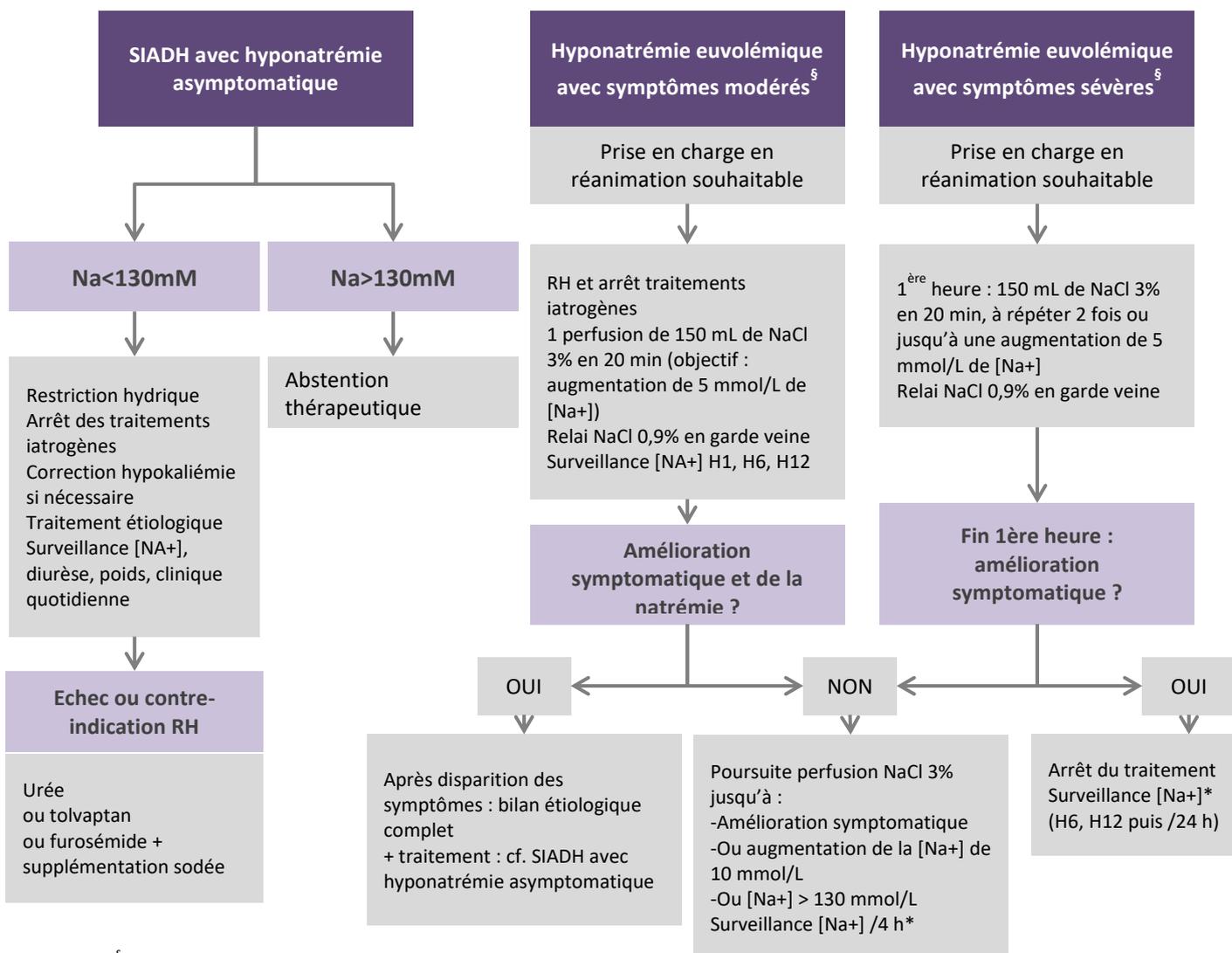
- **Ne sont pas indiqués pour le traitement correctif de l'hyponatrémie :**

- Sérum salé isotonique (NaCl 0,9%).

Plusieurs traitements sont proposés en 2<sup>ème</sup> 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 (122)	Recommandations américaines 2013 (124)
<b>Urée</b>	Recommandé en 2 <sup>ème</sup> ligne après RH	Recommandé en 2 <sup>ème</sup> ligne après RH
<b>Lasilix + supplémentation sodée</b>	Recommandé en 2 <sup>ème</sup> ligne après RH	Non mentionné
<b>Tolvaptan</b>	Non recommandé	Recommandé en 2 <sup>ème</sup> ligne après RH, avec précautions d'emploi nécessaires

**Tableau 29 – Recommandations européennes et américaines sur l'indication des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne du SIADH.**



<sup>§</sup> En cas d'hyponatrémie vraie euvolémique, 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 8 – 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 (125). 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 ou d'immunothérapie et au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie.

### 2. Vaccins inactivés

Les vaccinations spécifiques recommandées avant de débiter une chimiothérapie sont<sup>P Q</sup> :

- 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 antiHBc) afin de dépister les porteurs chroniques et les patients non immuns 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.

Concernant la vaccination chez des patients sous immunothérapie, dans une étude retrospective incluant 127 patients traités par nivolumab pour un cancer broncho-pulmonaire, Wijn *et al.* n'ont pas montré de différence de toxicité entre le groupe de patients ayant reçu une vaccination anti-grippal et celui n'ayant pas été vacciné (126). La vaccination (par vaccins inactivés) n'est à ce jour pas contre-indiquée.

---

<sup>P</sup> Recommandation HCSP - dec 2014 -vaccination des personnes immunodéprimées ou asplénique

<sup>Q</sup> Calendrier vaccinal 2019 disponible sur [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_mars\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf) (consulté le 12/11/2019).

Vaccins	Avant et pendant chimiothérapie	Post-chimiothérapie
<b>Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</b>	Recommandé à l'automne et en période épidémique	1 injection annuelle à l'automne et en période épidémique
<b>Pneumocoque</b>	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®) <sup>§</sup>
<b>Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche</b>	Pas d'indication	3 mois après chimiothérapie: - 1 injection de vaccin combiné DTP-coqueluche acellulaire
<b>Hépatite B</b>	Sérologie (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) systématique Si patient non immun* et à risque d'infection <sup>¶</sup> : - Vaccination et contrôle titre Ac à 4 semaines	A 6 mois post-chimiothérapie : injection de rappel dans la population à risque <sup>¶</sup>

<sup>§</sup>Si 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

<sup>¶</sup>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 30 – Recommandations de vaccination par vaccins inactivés chez les patients recevant une chimiothérapie**

### 3. Vaccins vivants

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

	VACCINATION	Prise en charge en cas de CONTAGE	Recommandations pour l'ENTOURAGE
<b>BCG</b>	Non recommandée, quel que soit le délai	Prise en charge d'une infection tuberculeuse latente	Selon les recommandations en population générale
<b>Rougeole Oreillon Rubéole</b>	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)
<b>Varicelle</b>	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)
<b>Fièvre jaune</b>	Contre-indiquée pendant 6 mois post chimio		
<b>Rotavirus</b>	Non recommandée Contre-indiquée jusqu'à 6 mois post-chimio		Vaccination <b>contre-indiquée</b> pendant la CT et dans les 6 mois suivant
<b>Grippe saisonnière par vaccin vivant atténué (Fluenz®)</b>	Contre-indiquée jusqu'à 6 mois post-chimio		Vaccination contre-indiquée pendant 6 mois

**Tableau 31 – 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<sup>er</sup> jour de la chimiothérapie.
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués au cours de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie 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 (127,128).

### 1. Evaluation (PID)

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

**Tableau 32 – Classification des PID selon la classification CTCAEV5.0**

### 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 (127,129,130). 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) (127).

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 (131).

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 (127) (Figure 9). 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 10 (127,132).

### Recommandation

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

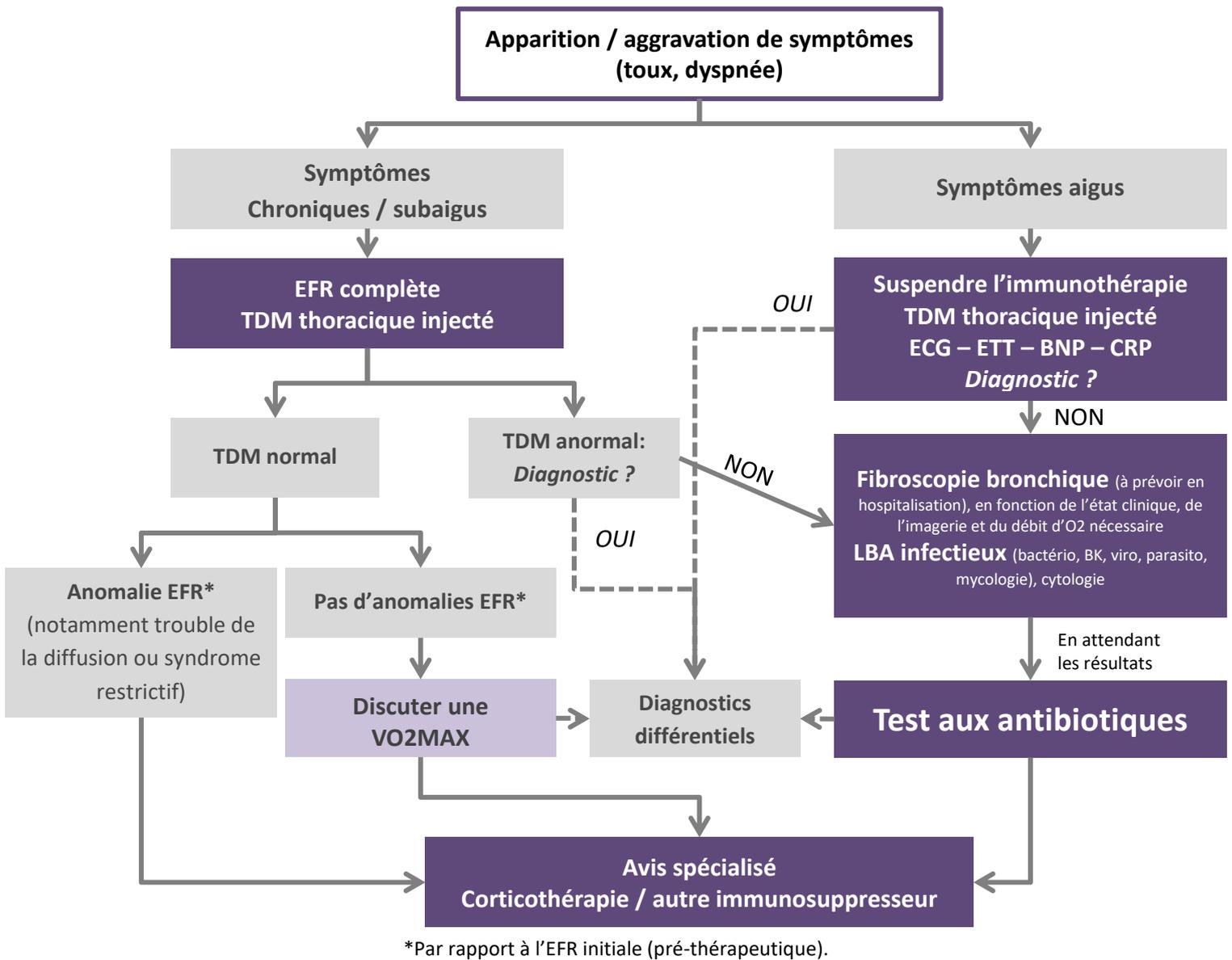


Figure 9 – Proposition d’algorithme décisionnel en cas de survenue de signes fonctionnels respiratoires sous Immunothérapie.

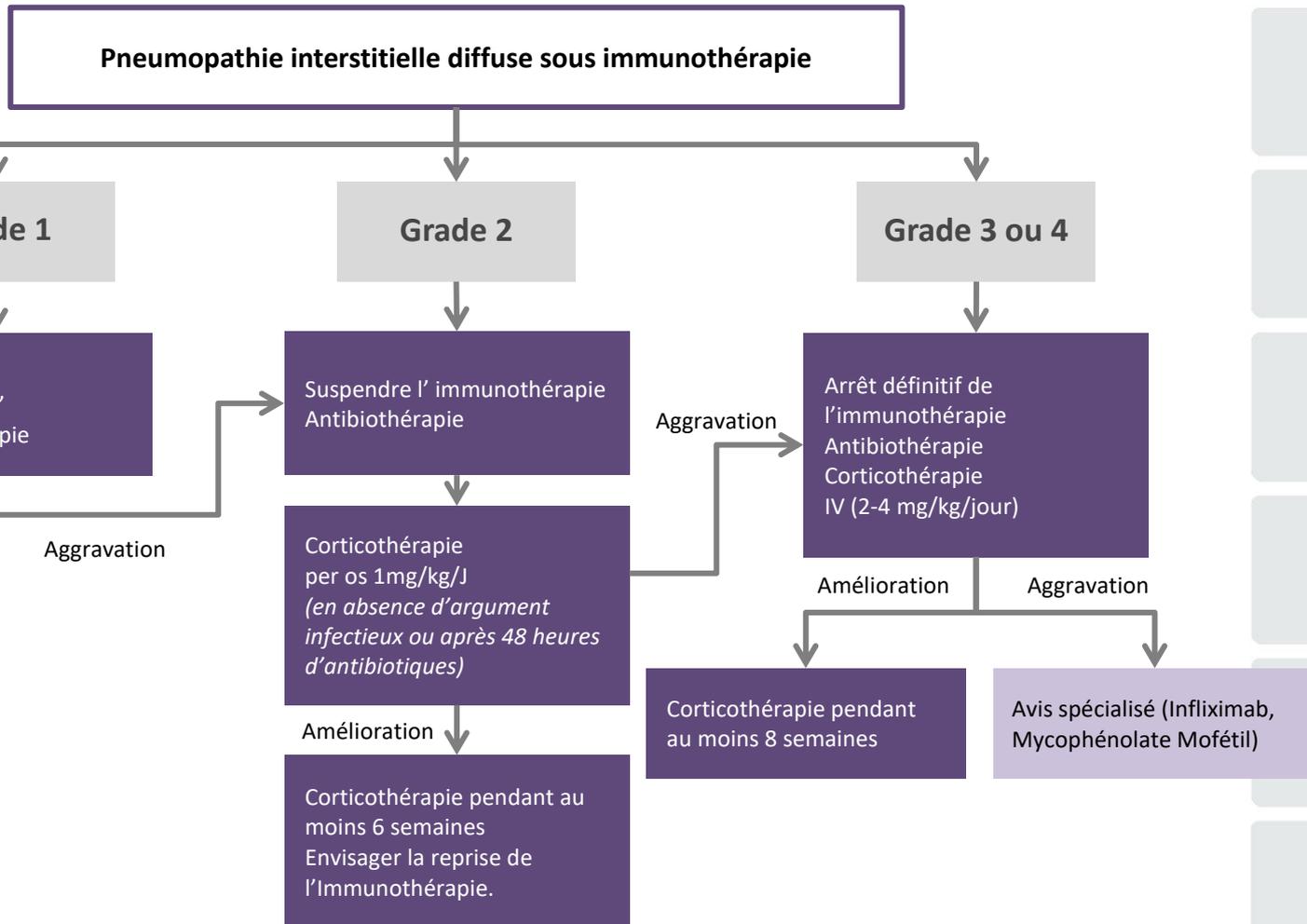


Figure 10 – Proposition d’algorithme décisionnel en cas d’événement indésirable d’ordre respiratoire survenant sous immunothérapie (d’après (127)).

## 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<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> cycle après le début de l'immunothérapie mais peut se développer jusqu'à 3 ans.

### 1. Classification de la toxicité

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

**Tableau 33 – Classification des dysthyroïdies selon la classification CTCAEV5.0**

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

### 2. Bilan pré-thérapeutique et surveillance

La société française d'endocrinologie a émis des recommandations sur le bilan pré-thérapeutique et le bilan biologique de surveillance à réaliser au cours d'un traitement par immunothérapie. Ils recommandent en pré-thérapeutique, un bilan thyroïdien (TSH, T4L). La surveillance biologique (TSH et T4L) est mensuelle pendant 6 mois puis uniquement en cas de signe clinique (133).

Bien que plus fréquent dans les 6 premiers mois, les événements indésirables immunologiques de l'immunothérapie peuvent survenir à n'importe quel moment sous traitement, y compris tardivement (134). Par conséquent, il semble logique de poursuivre la surveillance biologique au-delà de 6 mois. Nous proposons qu'après 6 mois, le rythme de surveillance puisse 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 double immunothérapie 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.

### 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 11). Le plus souvent, le traitement de l'épisode pouvant se faire sous immunothérapie ; soit par traitement symptomatique et surveillance en cas d'hyperthyroïdie (Figure 12) ; soit par hormonothérapie en cas d'hypothyroïdie (Figure 13). La suspension de l'immunothérapie est réservée aux hyperthyroïdies de grades 3 et plus jusqu'à résolution de l'épisode. L'hypothyroïdie étant définitive, l'arrêt de l'immunothérapie n'est pas recommandé.

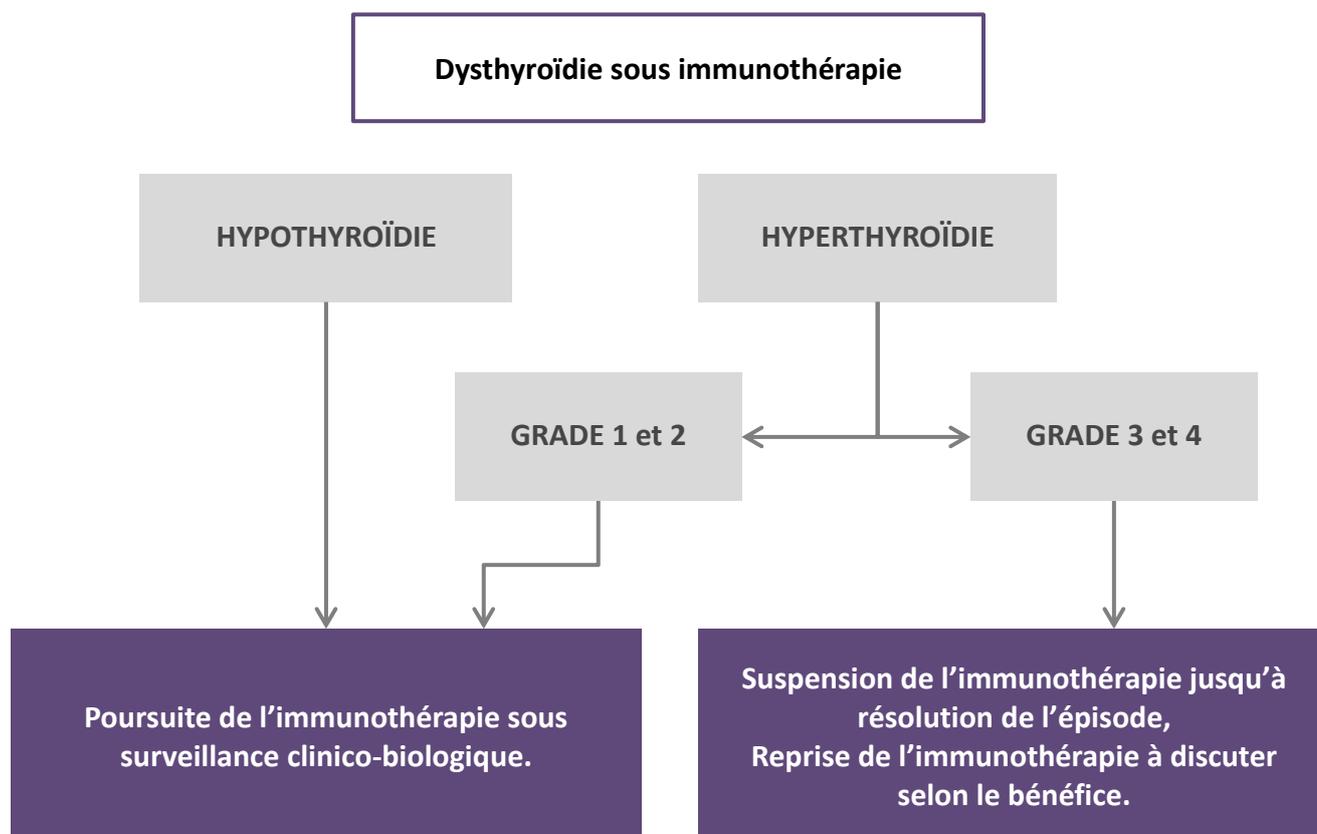


Figure 11 – Conduite à tenir pour la poursuite ou non de l'immunothérapie en cas de dysthyroïdie.

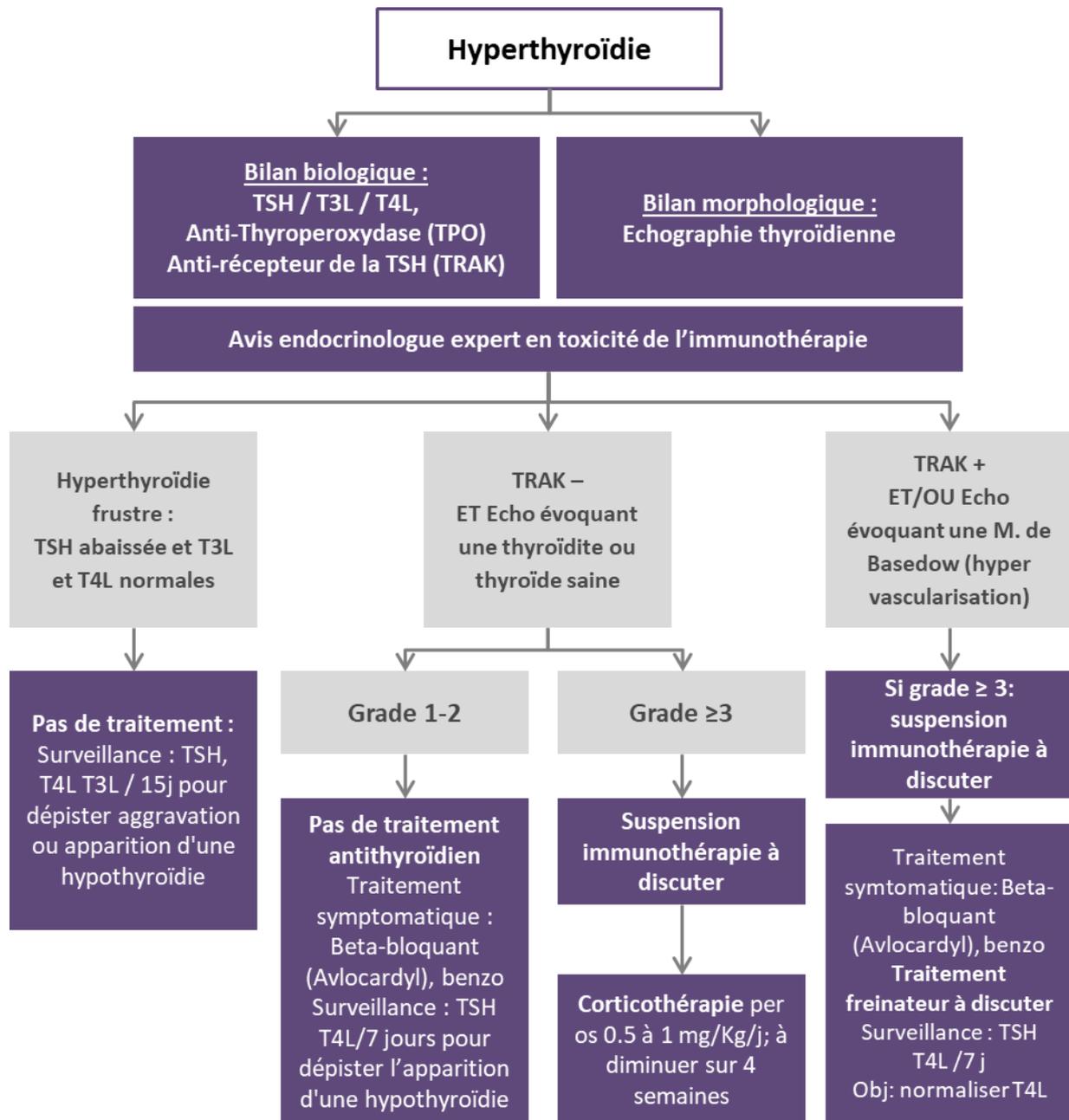


Figure 12 – Prise en charge d’une hyperthyroïdie sous immunothérapie

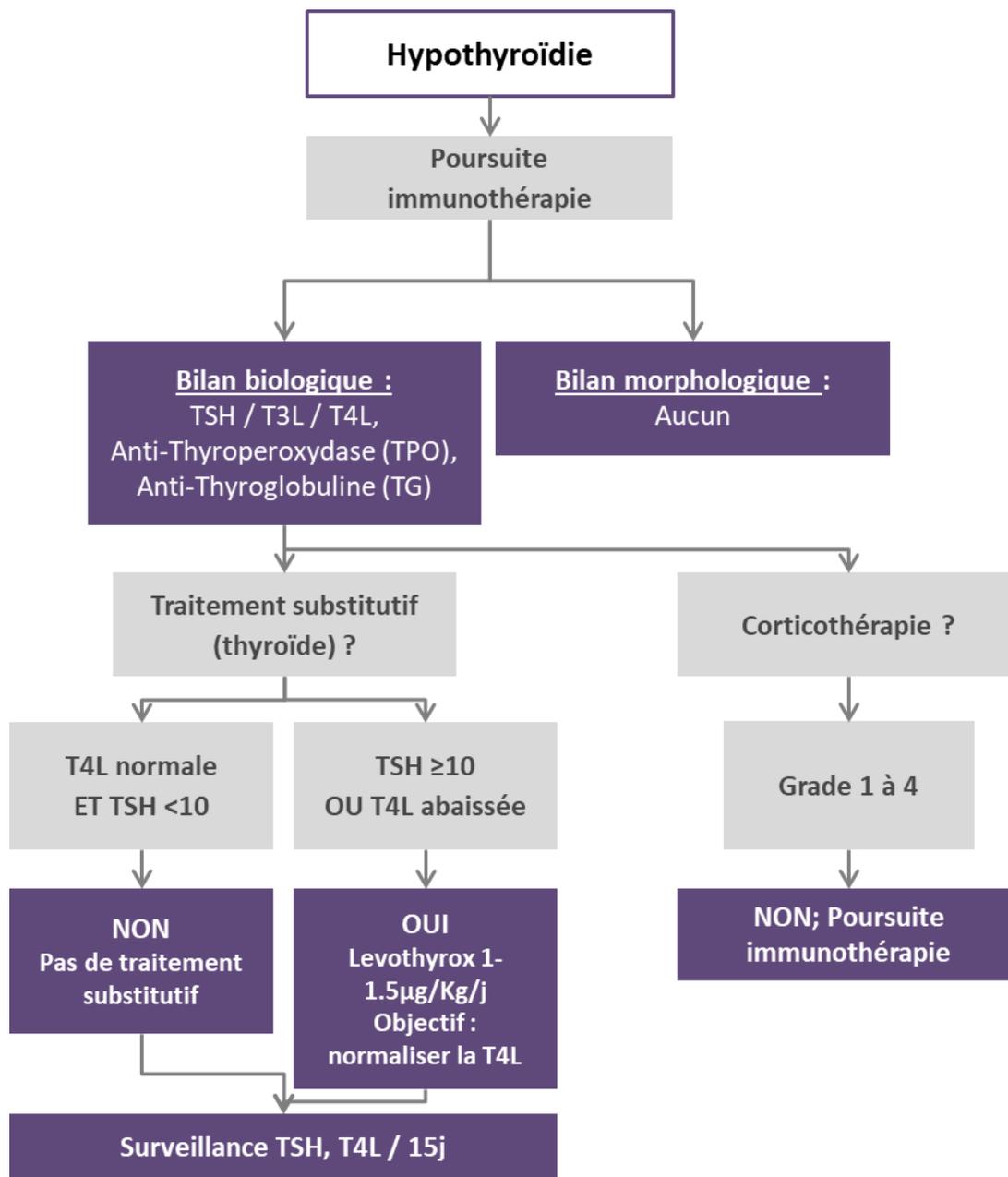


Figure 13 – Prise en charge d’une hypothyroïdie sous immunothérapie

## BILAN PRE IMMUNOTHERAPIE

Le profil de tolérance particulier des traitements anti-cancéreux par immunothérapie (anti-PDL1, anti-PD1 et anti-CTLA4) amène à réaliser un bilan pré thérapeutique différent de celui réalisé en cas de chimiothérapie cytotoxique.

### 1. Clinique

Il est recommandé de rechercher des antécédents personnels et familiaux de maladie auto-immune. Le cas échéant, le patient doit être averti du risque de récurrence d'une maladie auto-immune connue actuellement en rémission (135).

### 2. Paraclinique

Le bilan biologique initial recommandé comprend (135) :

- Numération formule sanguine
- Bilan hépatique
- Fonction rénale
- Ionogramme sanguin (Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>)
- Glycémie à jeun
- TSH, T4
- Cortisolémie (si le patient n'est pas sous corticoïdes)
- Troponine
- Sérologies VIH, VHB, VHC

Le bilan fonctionnel initial recommandé est :

- ECG
- Exploration fonctionnelle respiratoire complète (EFRC)

Les imageries cérébrales, thoraciques et abdominales lorsqu'elles ne sont pas réalisées dans le cadre du bilan oncologique.

## Recommandation

**Le bilan paraclinique initial recommandé avant de débuter une immunothérapie anti-cancéreuse est :**

- NFS, Bilan hépatique, Fonction rénale, Ionogramme
- Glycémie à jeun
- Cortisolémie, TSH, T4
- Troponine
- Sérologies VIH, VHB et VHC
- ECG
- EFR complète

## LES THERAPIES COMPLEMENTAIRES

Dans cette section, nous quittons le domaine des soins de support « conventionnels », dont le niveau de preuve est suffisant.

### 1. Définitions

Les **Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC)**, terminologie retenue par l’OMS, sont “un ensemble très hétérogène composé d’approches, de pratiques et produits de santé n’appartenant pas à la médecine conventionnelle” (136). Aujourd’hui, plus de 400 pratiques thérapeutiques sont recensées par l’OMS dans la famille des MAC, et le nombre ne cesse d’augmenter.

Des publications récentes ont montré que l’utilisation de thérapies alternatives à la place des traitements conventionnels dans le traitement des cancers était associée à une augmentation significative du risque de décès : X 5,68 [3,22-10,04] pour le cancer du sein ; X 2,17 [1,42-3,32] pour le cancer du poumon ; et X 4,57 [1,66-12,61] pour le cancer du colon (137). En outre, dans une analyse comparant les patients traités de manière conventionnelle et ayant recours ou non aux MAC ; ceux ayant recours aux MAC avaient un taux de refus des traitements conventionnels (dont la chirurgie) plus élevé, et un risque de décès plus élevé de manière indépendante (138).

Aux états-unis, le *National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)* est une agence gouvernementale affiliée au NIH (National Institute of Health) qui étudie la médecine complémentaire et alternative. Cette agence reconnaît comme **complémentaires** les thérapies suivies en parallèle des traitements conventionnels du cancer.

Ainsi a émergé le concept de **médecine intégrative**, et plus particulièrement **d’oncologie intégrative** qui utilise un ensemble d’approches complémentaires de santé (exercices du corps et/ou de l’esprit, produits dits naturels, modification des habitudes de vie...) en association à une médecine conventionnelle (139). Son but est d’améliorer la santé, la qualité de vie et le devenir des patients, de prévenir la survenue d’autres cancers et d’aider les patients à devenir acteurs de leur prise en charge.

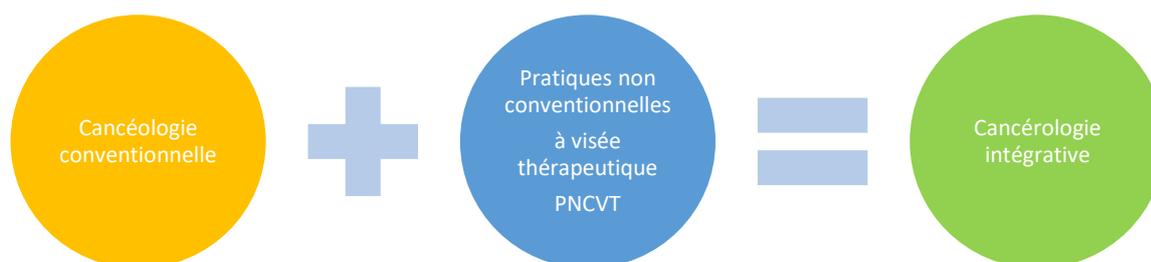


Figure 14 – Schéma du concept d’oncologie intégrative

En France, l’utilisation des MAC en oncologie est rapportée dans 20 à 80% des cas en fonction des séries (140–144). En France, l’homéopathie et les méthodes diététiques sont fréquemment rapportées, tandis que dans le monde l’acupuncture est la plus fréquemment rapportée.

### 2. Quels types de thérapies ?

La plateforme universitaire Collaborative d’Évaluation des programmes de Prévention et de Soins de support (Plateforme CEPS<sup>R</sup>) créé en 2011 à Montpellier qui travaille en étroite collaboration avec le Collège Universitaire

<sup>R</sup> [www.plateforme-ceps.fr](http://www.plateforme-ceps.fr)

de Médecine Intégrative et Complémentaire (CUMIC) créée en 2018, propose d'utiliser le terme d'Intervention Non Médicamenteuse (INM) et de les classer comme ci après (tableau 34) (145).

Une INM est alors définie comme une action ponctuelle visant à résoudre un problème de santé (un symptôme, une maladie, un comportement à risque). Elle a un début et une fin. Une INM est une action individuelle et supervisée par un professionnel de santé. Elle est donc prescrite par un médecin. Elle tient compte du contexte propre à chaque individu. Elle complète les traitements conventionnels : « Traiter la tumeur, soigner une personne ».

Une INM est « une intervention non invasive et non pharmacologique sur la santé humaine fondée sur la science. Elle vise à prévenir, soigner ou guérir un problème de santé et/ou des processus psychologiques identifiés. Elle fait l'objet d'études d'efficacité. Elle a un impact observable sur des indicateurs de santé, de qualité de vie, de comportement, et socio-économiques. Sa mise en oeuvre nécessite des compétences relationnelles, communicationnelles et éthiques ».

Les INM sont intégrées dans le parcours de santé d'un patient. Elles ont une action préventive et/ou thérapeutique. Elles potentialisent l'action de traitements médicamenteux en améliorant par exemple leur observance. Les INM impliquent la participation active des patients. Les INM doivent faire la preuve de leur efficacité (bénéfices avérés) et de leur innocuité (sécurité) sur la santé.

Dans un rapport de 2013, l'académie nationale de médecine reconnaît l'acupuncture, l'hypnose, l'ostéopathie et le Tai-chi (146). Pour l'Ordre des médecins il y a 4 catégories : thérapies biologiques, thérapies manuelles axées sur la manipulation (médecine naturelle/ostéopathie), approches corps/esprit (hypnose médicale), systèmes complexes reposant sur des fondements théoriques et pratiques propres (acupuncture, homéopathie, mésothérapie). Le CNOM les cautionne si elles sont pratiquées par un docteur en médecine dont le diplôme est reconnu en France (6115 médecins en 2015 ont déclaré un titre ou une orientation de médecine alternative ou complémentaire, un sur 5 exerce à l'hôpital). Le conseil de l'ordre des médecins a récemment statué (octobre 2019) sur la place de l'homéopathie, exigeant des médecins voulant l'exercer, la nécessité d'un suivi d'une formation universitaire validée de type DIU.

Interventions psychologiques santé	Interventions physiques santé	Interventions nutritionnelles santé	Interventions numériques santé	Autres interventions NM santé
Art thérapie	Activité physique	Complément alimentaire	Objet connecté	Objet ergonomique
Education pour la santé	Hortithérapie	Thérapie nutritionnelle	Thérapie par le jeu vidéo	Phytothérapie
Psychothérapie	Physiothérapie		Thérapie par la réalité virtuelle	Thérapie cosmétique
Zoothérapie	Thérapie manuelle			Thérapie par les ondes
	Thermalisme			Lithothérapie

Tableau 34 - Classification des INM proposée par la plateforme CEPS

### 3. Comment informer et conseiller les patients et leur entourage ?

Il est conseillé d'instaurer un dialogue le plus tôt possible à propos des MAC. Il n'est pas possible ni recommandé de nier l'engouement pour la demande. Il importe de savoir que les patients sont en général très satisfaits et qu'ils trouvent leurs thérapeutiques complémentaires efficaces (respecter la *croiance*). Pour autant, il faut expliquer l'effet *placebo* (produire un effet thérapeutique global sur le patient).

Il est important de différencier Alternatif et Complémentaire.

Il faut informer des risques : il existe une grande disparité des pratiques et de leur validation scientifique, il y a un risque de toxicités, d'interaction médicamenteuses, de retard de mise en route du traitement conventionnel spécifique, il existe aussi un risque financier, et enfin de dérives sectaires.

Concernant le niveau de preuve et les recommandations à propos de différentes MAC (147), elles sont reprises dans le tableau 35. Concernant l'homéopathie : toutes les études cherchant à démontrer un effet propre du produit sont négatives. L'effet placebo semble réel. L'avantage est l'inocuité du produit. Le déremboursement est en cours (2021).

Symptôme	MAC	Niveau de recommandation*
Anxiété, stress	Méditation	<b>A</b>
	Musicothérapie	<b>B</b>
	Gestion du stress	<b>B</b>
	Yoga	<b>B</b>
Troubles de l'humeur	Méditation	<b>A</b>
	Relaxation	<b>A</b>
	Massage	<b>B</b>
	Yoga	<b>B</b>
Nausées et vomissements mal contrôlés	Acupuncture	<b>B</b>
Douleur	Acupuncture	<b>C</b>
Neuropathies périphériques	Acupuncture	<b>C</b>
Xerostomie post-radiothérapie	Acupuncture	<b>C</b>

**\*A : Recommandé (bénéfice réel avec haut degré de certitude) – B : recommandé (bénéfice modéré avec haut degré de certitude) – C : à considérer selon le jugement du professionnel et le souhait du patient – D : Non recommandé – H : Contre-indiqué.**

**Tableau 35 – Niveaux de recommandation de certaines MAC (D'après (147))**

#### 4. Quels sont les outils d'information disponibles pour les professionnels de santé ?

- Base de données sur les plantes utilisées en naturopathie et phytothérapie (en Anglais) :  
<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
- Stratégie de l'OMS sur les MAC :  
<https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/en/>
- Base de données de ressources fondées sur les preuves de l'Institut Norvégien pour les médecins alternatives et complémentaires :  
<http://cam-cancer.org/en/intervention-types-0>
- Association Francophone des Soins Oncologiques de Support  
<https://www.afsos.org/fiche-soin/medecines-douces-therapies-complementaires/>

## 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 (148,149) :

- 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 (150) (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 : infections, 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<sup>S</sup>

« 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 ;

<sup>S</sup> 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. Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, Mitchell SA, Minasian LM, Denicoff AM, et al. Feasibility of Implementing the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events in a Multicenter Trial: NCCTG N1048. *JCO*. 2018 Nov;36(31):3120–5.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ahrari S, Chow R, Goodall S, DeAngelis C. Anticipatory nausea: current landscape and future directions. *Ann Palliat Med*. 2017 Jan;6(1):1–2.
10. 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.
11. 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.
12. VITAL-DURAND D. Guide pratique des médicaments Dorosz. 28th ed. 2009.
13. 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.
14. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol*. 2010 Dec;21(12):2316–23.
15. 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;
16. Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, Kano S, Sakamaki K, Ando M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High-Emetogenic Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Apr;36(10):1000–6.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Widgren Y, Enblom A. Emesis in patients receiving acupuncture, sham acupuncture or standard care during chemo-radiation: A randomized controlled study. *Complement Ther Med*. 2017 Oct;34:16–25.
22. Chen B, Guo Y, Zhao X, Gao L-L, Li B, Zhao T-Y, et al. Efficacy differences of electroacupuncture with single acupoint or matching acupoints for chemotherapy-induced nausea and vomiting: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Oct 13;18(1):477.
23. Gao L, Chen B, Zhang Q, Zhao T, Li B, Sha T, et al. Acupuncture with different acupoint combinations for chemotherapy-induced nausea and vomiting: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Nov 8;16(1):441.
24. Li Q-W, Yu M-W, Yang G-W, Wang X-M, Wang H, Zhang C-X, et al. Effect of acupuncture in prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 20;18(1):185.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111–8.
34. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Chavez J, Curtin P, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2017 Dec;15(12):1520–41.
35. 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.
36. 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.
37. Rapoport BL, Aapro M, Paesmans M, van Eeden R, Smit T, Krendyukov A, et al. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer [Internet].* 2018 Dec [cited 2019 Jan 2];18(1). Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4838-z>
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Oct 20;36(30):3043–54.
43. 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.
44. 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>
45. Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol.* 2011 Jun;22:1273–9.
46. 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.
47. Watkins T, Surowiecka MK, McCullough J. Transfusion indications for patients with cancer. *Cancer Control.* 2015 Jan;22(1):38–46.
48. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv271.
49. 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.
50. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD003407.
51. 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.
52. 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/>
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Lebrun F, Klastersky 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Tiotiu A, Clément-Duchêne C, Martinet Y. [Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer]. *Rev Mal Respir*. 2015 Oct;32(8):809–21.
62. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Feb;133(2):309–14.
63. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):283–99.
64. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;172–8.
65. Liunbruno 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.
66. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Mar;28(1):11–4.
67. 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>
68. 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.
69. 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).
70. 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.
71. Bachet J-B, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat 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.
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. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix 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.
74. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Jun;17(6):47.
75. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moynour 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.
76. 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.
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. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.

92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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).
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Sullivan RJ. Accepting death without artificial nutrition or hydration. *J Gen Intern Med*. 1993 Apr;8:220–3.
115. Burge FI. Dehydration symptoms of palliative care cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1993 Oct;8(7):454–64.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.

122. Spasovski G, Vanholder R, Allolio 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.
123. 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.
124. 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.
125. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells*. 2000;18(1):10–8.
126. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, Muller M, Wallinga J, Gelderblom H, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;104:182–7.
127. 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):iv119–42.
128. 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.
129. Sgambato A, Casaluce 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.
130. 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.
131. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gouyant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
132. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 10;36(17):1714–68.
133. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. Endocrine side-effects of new anticancer therapies: Overall monitoring and conclusions. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Oct;79(5):591–5.
134. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924–33.
135. Haanen JB a. G, 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. *Ann Oncol*. 2018 01;29(Suppl 4):iv264–6.
136. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019 [Internet]. WHO; 2019 [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/en/>
137. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Use of Alternative Medicine for Cancer and Its Impact on Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2018 01;110(1).
138. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncol*. 2018 01;4(10):1375–81.
139. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, et al. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2017 01;2017(52).
140. Le Rhun E, Devos P, Bourg V, Darlix A, Lorgis V, Ahle G, et al. Complementary and alternative medicine use in glioma patients in France. *J Neurooncol*. 2019 Oct 21;
141. Gras M, Vallard A, Brosse C, Beneton A, Sotton S, Guyotat D, et al. Use of Complementary and Alternative Medicines among Cancer Patients: A Single-Center Study. *Oncology*. 2019;97(1):18–25.
142. Rossanaly Vasram R, Zysman M, Ribeiro Baptista B, Ederle C, Nguyen-Thi PL, Clement-Duchene C, et al. [Complementary and alternative medicine use by lung cancer patients]. *Rev Pneumol Clin*. 2017 Sep;73(4):172–9.
143. Saghatchian M, Bihan C, Chenailler C, Mazouni C, Dauchy S, Delalogue S. Exploring frontiers: use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *Breast*. 2014 Jun;23(3):279–85.
144. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. [Complementary and alternative medicines taken by cancer patients]. *Bull Cancer*. 2007 May;94(5):483–8.
145. Ninot G, Boulze-Launay I, Bourrel G, Gérazime A, Guerdoux-Ninot E, Lognos B, et al. De la définition des interventions non médicamenteuses à leur ontologie. HEGEL [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 8];(1). Available from: <http://hdl.handle.net/2042/65114>
146. Bontoux D, Couturier D, Menkès C-J, au nom d'un groupe de travail de la commission XV. THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES - acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi - leur place parmi les ressources de soins [Internet]. Académie Nationale de médecine; 2013 Mar [cited 2019 Nov 8]. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/4.rapport-Th%C3%A9rapies-compl%C3%A9mentaires1.pdf>
147. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2017 06;67(3):194–232.
148. 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.
149. 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.
150. 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

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D: Takeda, Roche, MSD, Astra Zeneca, Takeda, Boehringer.  
AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, IPSEN.  
AVRILLON V: BMS, Roche, Astra Zeneca, Boehringer, MSD.  
BARANZELLI A.: Roche, Takeda, BMS, Pfizer.  
BAYCE BLEUEZ S: Roche, BMS, AMGEN, Mundipharma  
BERARD H: Roche, Pfizer, BMS, Astra Zeneca.  
BIGAY GAME Laurence: BMS, TAKEDA, PFIZER, Roche, MSD, Astra Zeneca  
BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Roche  
CANELLAS A: BMS, Astra Zeneca.  
COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Chugai, Laidet, Amgen, BMS, ID Solution, Takeda, Vitalaire, Bayer, Genetics.  
DELCLAUX B: BMS, Boehringer, AstraZeneca, Novartis, Roche.  
DEMIR S: BMS  
FALCHERO L: Roche, Boehringer, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Takeda, MSD, BMS.  
FONTAINE DELARUELLE C: Boehringer  
FOUCHER P: AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Chugai, Vifor, IFCT, PFIZER  
FOURNEL P: Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Astellas, Boehringer, AstraZeneca, Takeda, Novartis, PFO  
GERINIERE L: Lilly  
GERVAIS Radj: Roche, Astra Zeneca, Boehringer, Pfizer, Novartis, BMS, MSD, TAKEDA.  
GONZALEZ G: Roche, BMS, Lilly, MSD.  
GOUNANT V: Takeda, Lilly, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Pfizer, Novartis.  
GROUET A. : Boehringer, Novartis, Astra Zeneca.  
JACOLET P: Boehringer  
JANICOT H. MSD  
KIAKOUAMA Liz: BMS, Roche.  
LARIVE S: Pfizer, Boehringer, MSD, AstraZeneca, Novartis.  
LE TREUT J: AstraZeneca, Boehringer, Roche, BMS, Pfizer.  
LOCATELLI SANCHEZ M: Boehringer, BMS, AstraZeneca.  
MARTIN E: Astra Zeneca  
MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Vifor, Merk, Takeda.  
MERLE P: Roche, Boehringer, BMS, Pfizer  
MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie  
NAKAD A: BMS  
ODIER L: Roche, MSD, Pfizer.  
PAULUS V: MSD, Roche, Boehringer,  
PEROL M: Roche, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Chugai, Amgen  
PERROT E: AstraZeneca, BMS  
RANCHON F: CELGENE, JAZZPHORNA, Abbvie, Kite.  
SAKHRI L: Pfizer, BMS, Astra Z  
SOUQUET P-J: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BI, CHUGAI, P FABRE, LILLY, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Sandoz, Roche, Takeda, Bayer, Pierre Fabre, Merrimack, Merck, Astellas, Regeneron  
SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Takeda, Boehringer, Astra.  
TAVIOT B: Ellivie  
TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer, Vifor Pharma  
WATKIN E: MSD, AstraZeneca, Roche, BMS.  
ZALCMAN G: Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, MSD, Boehringer

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 & LICENCE

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2020) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2020 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2020 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

### Pour citer le référentiel :

 Etienne-Mastroianni B, Fontaine-Delaruelle C, Giaj Levra M, Couraud S, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Soins de Support et Nutrition : actualisation 2021. ARISTOT ; 2021. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Etienne-Mastroianni B, Fontaine-Delaruelle C, Giaj Levra M, Couraud S, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Supportive Care and Nutrition in Lung Cancers: 2021 Update]. ARISTOT; 2021 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

### Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :  
**Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.**

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT  
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique  
Hôpital Lyon Sud  
165 Chemin du Grand Revoyet  
69495 Pierre Bénite CEDEX

### Une édition

