

JUILLET 2022

VERSION INTERACTIVE

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE

Avis d'experts

**Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers
de l'ovaire et du sein**

Inhibiteurs de PARP: olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib

PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE

Avis d'experts

Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers de l'ovaire et du sein
Inhibiteurs de PARP: olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib

Version du 12/04/2022, post commission des expertises

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 04/04/2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2022-24 en date du 19/04/2022, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.



TABLE DES MATIÈRES

- 1 PRÉAMBULE**
- 2 INTRODUCTION GÉNÉRALE**
- 3 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES**
 - 3.1 ANÉMIE
 - 3.2 NEUTROPÉNIE ET NEUTROPÉNIE FÉBRILE
 - 3.3 THROMBOPÉNIE
 - 3.4 SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE, LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE, PANCYTOPÉNIE
- 4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES DU NIRAPARIB**
 - 4.1 TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE
 - 4.2 HYPERTENSION/CRISE HYPERTENSIVE
 - 4.3 SYNDROME D'ENCÉPHALOPATHIE POSTÉRIEURE RÉVERSIBLE
- 5 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES**
 - 5.1. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS
 - 5.2. DIARRHÉE
 - 5.3. STOMATITE
 - 5.4. DIMINUTION DE L'APPÉTIT ET DYSGUEUSIE
- 6 RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ**

7 TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

7.1. PHOTOTOXICITÉ

7.2. ALOPÉCIE

7.3. RÉACTIONS CUTANÉES

8 TOXICITÉS HÉPATIQUES

9 TOXICITÉS PULMONAIRES : PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

10 TOXICITÉS MUSCULOSQUELETTIQUES : DORSALGIE, ARTHRALGIE, MYALGIE

11 FATIGUE/ASTHÉNIE ET TROUBLES DU SOMMEIL

12 MISES EN GARDE SPÉCIALES

12.1. TOXICITÉ EMBRYOFŒTALE

12.2. CRÉATININE SANGUINE AUGMENTÉE

13 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

14 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

15 ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS DES INHIBITEURS DE PARP

ANNEXE 2 : POSOLOGIES ET AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE

ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

1 PRÉAMBULE

Le présent avis d'experts aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de médicaments de la classe des inhibiteurs de poly-(ADP-riboses) polymérases (PARP).

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues médicaux, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens, internes, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par inhibiteurs de PARP.

Les enjeux sont notamment :

- d'harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et gestion des effets indésirables de ces traitements, et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées);
- de mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les professionnels des établissements de santé et de premier recours;
- d'améliorer l'adhésion et l'observance des patients vis-à-vis des traitements par une bonne information des professionnels, en particulier de ville, sur les effets indésirables de ces médicaments.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



MÉTHODOLOGIE

Pour élaborer ce document, l'Institut national du cancer a réuni un groupe d'experts pluridisciplinaires qui a travaillé sur la base d'une synthèse des données bibliographiques disponibles constituée :

- des documents réglementaires des médicaments concernés (résumé des caractéristiques du produit (RCP), plan de gestion des risques (PGR));
- des extraits de recommandations de grands émetteurs internationaux (NCCN, ESMO, ASCO) portant sur certains effets indésirables isolés des médicaments concernés;
- de conduites à tenir issues de précédents travaux de l'INCa portant sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux par voie orale;
- d'articles scientifiques recherchés de façon ponctuelle pour certains effets indésirables.

Le choix a été fait de retenir dans cet avis d'experts, les effets indésirables les plus communément observés lors de l'utilisation d'un inhibiteur de PARP, ou plus rares mais graves et pour lesquels des modalités de prévention et de gestion peuvent être proposées ou, à défaut, pour lesquels un impact important sur la vie quotidienne des patients peut être observé.

La liste finale des effets indésirables traités dans cet avis d'experts a été discutée et validée avec le groupe de travail, sur la base d'une première proposition rédigée par le département Médicament de l'INCa, à partir des RCP de l'olaparib, du niraparib, du rucaparib et du talazoparib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Le présent avis d'experts constitue un support d'information qui n'a pas vocation à se substituer aux Résumés des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Le RCP répertorie notamment l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur une molécule donnée et notamment obtenir une information exhaustive sur sa tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA².

Une déclinaison de l'avis d'experts en fiches par médicament spécifiquement destinées aux professionnels de santé de ville d'une part, et aux patients (collection Cancer Info) d'autre part, a été effectuée en lien avec le groupe de travail, une fois le contenu de l'expertise validé.

RAPPEL DES INDICATIONS DES INHIBITEURS DE PARP CONCERNÉS PAR L'AVIS, AU MOMENT DE SA PUBLICATION

- **Olaparib LYNPARZA**

Cancer de l'ovaire

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le :

- traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ;
- traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère des Solidarités et de la santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Lynparza en association au bévacizumab est indiqué pour le :

- traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique.

Cancer du sein

Lynparza est indiqué :

- en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ;
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2.

Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo) adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements.

Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH) -positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.

● **Niraparib ZEJULA**

Zejula est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ;



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
- **Rucaparib RUBRACA:** Rubraca est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
- **Talazoparib TALZENNA:** Talzenna est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités par une anthracycline et/ou un taxane au stade (néo) adjuvant, localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non éligibles à une hormonothérapie.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



RAPPEL DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DES INHIBITEURS DE PARP:

- liste I;
- médicaments à prescription hospitalière (PH);
- médicaments de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie;
- médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Lors de l'utilisation de **niraparib**, les patients ayant un poids ou un taux de plaquettes de base faible (poids < 77 kg; plaquettes < 150000/mm³) peuvent présenter un risque augmenté de thrombopénie de Grade ≥3. Il est recommandé de débuter le niraparib à 300 mg/jour pour les patientes dont le poids est ≥ 77 kg et le taux de plaquettes ≥ 150000/mm³. La dose de 200 mg/j sera retenue pour les autres.

Les posologies et ajustements posologiques en cas d'effets indésirables sont rappelés en ANNEXE 2.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



2 INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ce document propose des mesures à mettre en oeuvre pour prévenir et gérer certains effets indésirables des inhibiteurs de PARP administrés par voie orale.

L'olaparib pouvant être utilisé en association au bévacizumab, les effets indésirables causés par ce médicament doivent également être considérés.

Le cancer peut aussi être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces effets indésirables. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, notamment les personnes âgées. L'implication des patients dans leur prise en soins passe notamment par une information quant aux symptômes évocateurs des effets indésirables, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte auprès de l'équipe soignante.

À l'instauration du traitement, **le service d'oncologie référent** ou **le service de spécialité traitant du cancer** communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine, infirmier):

- les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations figurent également dans le programme personnalisé de soins³;
- les résultats pertinents des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables.

3. Pour plus d'informations, consulter le document « Le nouveau programme personnalisé de soins/Principes généraux d'utilisation et éléments fondamentaux » - octobre 2019, disponible sur le site de l'INCa (Rubrique Professionnels de santé – Parcours de soins des patients – Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer – les outils)



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



La mise en place d'entretiens pharmaceutiques spécialisés en officine, articulés avec les consultations pharmaceutiques hospitalières, peut être proposée aux patients.

Le médecin prescripteur est celui qui définira la modification de traitement à réaliser en cas d'effets indésirables nécessitant une évolution du traitement anticancéreux. Il doit être informé de la survenue de ce type d'effet indésirable.

La qualité du dialogue entre le patient et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins.

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable sur le portail de signalement des effets indésirables disponible au lien suivant: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>.

BILAN À EFFECTUER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE PARP

	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Hémogramme	X	X	X	X
Ionogramme sanguin (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium)	X	X	X	X
Bilan hépatique	X	X	X	X
Créatinine sérique	X	X	X	X
Bilan d'anémie*	X	X	X	X
Dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires**		X		

* en cas d'anémie préexistante avant l'initiation du traitement, rechercher la cause

** calcul du risque cardiovasculaire et mesure de la fréquence cardiaque



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Les gélules de **ZEJULA**[®] contenant du **lactose monohydraté** sont déconseillées chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient également de la **tartrazine (E 102)**, qui peut provoquer des réactions allergiques.

Principales interactions à prendre en compte avant l'initiation et au cours du traitement par inhibiteurs de PARP :

Avant toute prescription d'un inhibiteur de PARP, il est notamment nécessaire d'évaluer les risques d'interactions avec l'alimentation (exemple : jus de pamplemousse) ou les traitements habituellement pris par les patients, avec ou sans prescription médicale, en particulier :

- les médicaments pris dans le contexte de prise en soins d'une autre pathologie chronique ;
- les produits de phytothérapie, les compléments alimentaires, etc.

Les établissements de santé ayant mis en place un processus de conciliation des traitements médicamenteux sont encouragés à le proposer aux patients traités par inhibiteur de PARP.

Les principales interactions à prendre en compte à l'initiation du traitement et au cours du traitement sont les suivantes :

Des informations plus détaillées sur ces interactions, issues du RCP de chaque molécule, sont disponibles en ANNEXE 1.

Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁴.

4. Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM disponible au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



EFFETS D'AUTRES MÉDICAMENTS SUR LES INHIBITEURS DE PARP

➤ Interactions avec les médicaments inhibiteurs du CYP3A

- Avec l'**olaparib**, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la dose de l'olaparib doit être réduite conformément aux recommandations du RCP (voir aussi ANNEXE 1).
- Avec le **rucaparib**, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

➤ Interactions avec les médicaments inducteurs du CYP3A

- Avec l'**olaparib**, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Si un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A doit être envisagé, le prescripteur doit prendre en compte le fait que l'efficacité de l'olaparib peut être considérablement réduite.

➤ Interactions avec les médicaments inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP

- Avec le **talazoparib**, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp doit être évitée. Si la co-administration d'un inhibiteur puissant de la P-gp est inévitable, la dose de talazoparib doit être réduite à la dose inférieure suivante conformément aux recommandations du RCP. Lors de l'arrêt de l'inhibiteur puissant de la P-gp, la dose de talazoparib doit être augmentée (après 3-5 demi-vies de l'inhibiteur de la P-gp) à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant de la P-gp.
- La prudence est recommandée lorsque le **rucaparib** est administré concomitamment avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp.
- Avec le **talazoparib**, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP doit être évitée. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP ne peut être évitée, le patient doit être surveillé afin de déceler tout effet indésirable accru potentiel.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



EFFETS DES INHIBITEURS DE PARP SUR LES AUTRES MÉDICAMENTS

➤ Interaction avec les médicaments substrats du CYP3A

- Avec l'**olaparib**, le **niraparib** et le **rucaparib**, une surveillance clinique appropriée est recommandée lors de l'administration concomitante avec des substrats du CYP3A et notamment ceux ayant une marge thérapeutique étroite du fait de la potentielle **inhibition** de leur métabolisme.

➤ Interaction avec les médicaments substrats des CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4

- Avec l'**olaparib**, l'**induction** des **CYP1A2, 2B6 et 3A4** a été montrée *in vitro*, le CYP2B6 étant le plus susceptible d'être induit de façon cliniquement significative. Le potentiel d'induction du CYP2C9 et du CYP2C19 par l'olaparib ne peut également pas être exclu. Par conséquent, l'olaparib peut réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes du métabolisme. L'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut donc être réduite en cas de co-administration avec l'olaparib (*se reporter à la partie 12.1 concernant la contraception à proposer*).
- Le **rucaparib** est un **inhibiteur modéré du CYP1A2** et **inhibiteur léger du CYP2C9**; lors de l'administration concomitante de médicaments métabolisés par ces enzymes, notamment ceux à marge thérapeutique étroite, des ajustements de la dose peuvent être envisagés sur la base d'une surveillance clinique appropriée. Par conséquent, la prudence est recommandée et il faut envisager un suivi supplémentaire du rapport international normalisé (RIN) en cas d'administration concomitante de warfarine, et une surveillance du niveau de phénytoïne si elle est utilisée de façon concomitante avec le rucaparib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ **Interaction avec les médicaments substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1, MATE2K et UGT1A1**

- L'**olaparib** **inhibe** le transporteur d'efflux **P-gp** *in vitro*, une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patientes recevant ce type de médicaments de façon concomitante. L'**olaparib** **inhibe** également *in vitro* la **BCRP**, l'**OATP1B1**, l'**OCT1**, l'**OCT2**, l'**OAT3**, **MATE1** et **MATE2K** et il ne peut être exclu que l'**olaparib** puisse augmenter l'exposition aux substrats de ces transporteurs. En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'**olaparib** est administré en association avec une statine.
- Le **rucaparib** est un **puissant inhibiteur** de **MATE-1** et de **MATE2-K**, un **inhibiteur modéré** de l'**OCT1**, et un **faible inhibiteur** de l'**OCT2**. Des interactions avec des substrats de ces transporteurs à marge thérapeutique étroite sont possibles et peuvent augmenter leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. En particulier, la prudence est conseillée lorsque la metformine est administrée en concomitance avec le rucaparib.

CO-ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS POUVANT ENGENDRER OU AGGRAVER DES EFFETS INDÉSIRABLES LORS DU TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE PARP

➤ **Médicaments pouvant engendrer des saignements en cas de survenue de thrombopénie**

La prise de médicaments/compléments alimentaires et les pratiques susceptibles de favoriser des saignements doivent être évaluées avant l'initiation du traitement par inhibiteurs de PARP.

➤ **Autres médicaments à déconseiller de façon générale lors d'un traitement par inhibiteur de PARP:**

- anti-inflammatoire non stéroïdien en automédication;
- traitements phytothérapeutiques en automédication : les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Dans tous les cas, le patient doit être informé que l'avis d'un pharmacien est indispensable pour évaluer le risque d'interaction avant l'initiation d'un traitement pris en automédication et/ou traitement phytothérapeutique.

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité dans cet avis est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont issues du RCP de chaque molécule. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

La mention « médicaments concernés par cet/ces effet(s) indésirable(s) » détaille les médicaments dont l'effet indésirable en question est inscrit dans les données de leur RCP.

La gradation des toxicités abordées est disponible en ANNEXE 3.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

Pendant le traitement par inhibiteur de PARP, des **événements de myélotoxicité** (anémie, leucopénie/neutropénie, thrombopénie) peuvent être observés. Ces effets indésirables surviennent généralement brutalement et précocement après le début du traitement par inhibiteur de PARP; leur incidence tend à diminuer avec le temps. Le groupe d'experts signale que les inhibiteurs de PARP sont également associés à des **macrocytoses** importantes (VGM souvent > 110 fL) **sans carence en vitamines associée**. Ces macrocytoses ne nécessitent pas le dosage des folates, de la vitamine B12 ni de la TSH.

PRÉVENTION

- Un **hémogramme** (NFS) complet doit être réalisé avant l'initiation du traitement par inhibiteur de PARP.
- Les patients ne doivent pas débuter le traitement par inhibiteur de PARP tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anticancéreuse antérieure n'est pas résolue (**grade CTCAE ≤ 1**), c'est-à-dire :
 - une numération des neutrophiles $\geq 1\,500/\text{mm}^3$;
 - une numération plaquettaire $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ sauf pour niraparib qui doit être débuté seulement si la numération plaquettaire est $\geq 100\,000/\text{mm}^3$;
 - un taux d'hémoglobine $\geq 10\text{ g/dL}$.
- Il est recommandé de ne pas débuter l'inhibiteur de PARP dans les 4 semaines suivant la dernière injection de cytotoxiques et d'attendre idéalement 6 à 8 semaines.
- Pour **niraparib**, les patients traités doivent faire l'objet par la suite, d'une surveillance **hebdomadaire** de la NFS au cours du premier mois de traitement puis **tous les mois** la première année.
- Pour **olaparib**, **rucaparib** et **talazoparib**, une surveillance **au moins mensuelle** est recommandée les **12 premiers mois** puis de façon périodique selon un rythme défini au cas par cas.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

Si les paramètres sanguins restent anormaux après 4 semaines d'interruption du traitement par inhibiteur de PARP, il est recommandé de discuter un myélogramme afin de rechercher une myélodysplasie. L'avis préalable d'un hématologue est indispensable (se référer à la partie 3.4 du présent document).

Certaines situations sont des urgences thérapeutiques qui nécessitent une prise en soins immédiate

● Neutropénie fébrile

- > Il est essentiel d'informer le patient que tout symptôme évocateur d'une infection (exemples : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel locaux) nécessite une information **sans délai** auprès du médecin référent ou autre médecin et une prise de rendez-vous pour réalisation d'une NFS.
- > **Une consultation médicale urgente est indispensable en cas de neutropénie de grade ≥ 3 .**
- > Pour identifier la présence de fièvre, le patient doit être invité à prendre sa température en cas de sensation de chaleur ou d'apparition de frissons et informer sans délai un médecin en cas de température $> 38,3$ °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à une heure d'intervalle. Il faut également informer le patient que la prise de certains médicaments peut masquer une éventuelle fièvre (exemples : anti-inflammatoires dont les corticoïdes, paracétamol).
- > Un traitement probabiliste anti-infectieux doit être initié en urgence chez les patients présentant une fièvre et un taux de Polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 500/\text{mm}^3$ ou un taux $< 1000/\text{mm}^3$ et attendu $< 500/\text{mm}^3$ dans les 48 h.

● Thrombopénie

- > La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate.
- > Un syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux, nécessite une information sans délai du médecin.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.1. ANÉMIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

➤ Fréquence de l'effet indésirable anémie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence de grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent	Très fréquent
Niraparib	Très fréquent	Très fréquent
Rucaparib	Très fréquent	Très fréquent
Talazoparib	Très fréquent	Très fréquent

PRÉVENTION

Avant d'initier un traitement par inhibiteur de PARP, il convient :

- de déterminer la présence d'une anémie préexistante et le cas échéant d'en déterminer la cause (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.) et de la traiter ;
- d'informer le patient et son entourage sur les symptômes évocateurs (fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges).

Toute anomalie hématologique, en particulier une anémie, peut être un signe de progression tumorale.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Outre la prise du traitement par inhibiteur de PARP, il est nécessaire d'identifier et de traiter toute autre cause possible de l'anémie (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- L'anémie sous inhibiteur de PARP doit être gérée par des réductions de dose ou une interruption du traitement si le taux d'hémoglobine est **< à 8 g/dL** et, le cas échéant, par un traitement correcteur de l'anémie.

Si l'anémie persiste après 4 semaines d'interruption du traitement par inhibiteur de PARP, il est recommandé de discuter un myélogramme afin de rechercher une myélodysplasie. L'avis préalable d'un hématologue est indispensable.

➤ Objectif du traitement de l'anémie :

- améliorer ou réduire les symptômes de l'anémie, en particulier la fatigue et la dyspnée;
- améliorer la qualité de vie des patients et l'observance du traitement par inhibiteur de PARP;
- permettre la poursuite du traitement par inhibiteur de PARP;
- éviter la survenue de complications telle qu'une décompensation cardiaque.

➤ Traitement de l'anémie :

- si le taux d'hémoglobine est inférieur à **10 g/dL**, un traitement de l'anémie doit être envisagé, en prenant en compte le caractère symptomatique de l'anémie;
- les comorbidités du patient (en particulier cardiaques), le délai d'action des différentes possibilités de traitement et les préférences du patient sont à considérer dans la décision de traitement;
- quel que soit le traitement de l'anémie, l'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine **entre 10 et 12 g/dL**.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Le traitement de l'anémie peut faire appel :

- à la correction de la cause identifiée de l'anémie (ex: supplémentation en fer si carence), en dehors de la prise du traitement par inhibiteur de PARP;
- ou à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

À ce jour, l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse (EPO) n'a pas été évaluée chez les patients recevant des inhibiteurs de PARP.

➤ **Transfusion de concentrés de globules rouges :**

- Les objectifs sont la remontée rapide du taux d'hémoglobine et l'amélioration rapide des symptômes de l'anémie.
- **Recommandée chez les patients :**
 - dont le taux d'hémoglobine est inférieur à **8 g/dL**. Ce seuil peut être augmenté selon les antécédents et les co-morbidités du patient (exemple: pathologie cardiovasculaire associée, mauvaise tolérance clinique de l'anémie), sans dépasser 10 g/dl;
 - et/ou ayant des symptômes sévères ou mal tolérés d'anémie.

Toutefois, la décision de transfusion de CGR doit tenir compte d'une évaluation individuelle de chaque patient, de la sévérité de l'anémie, de la présence et de la sévérité des co-morbidités et de l'appréciation clinique du médecin.

- Une **diminution de la posologie de l'inhibiteur de PARP** à la dose immédiatement inférieure doit être envisagée (obligatoirement s'il ne s'agit pas du premier épisode) conformément aux recommandations de réduction de dose rappelées en ANNEXE 2.
- La numération sanguine devra être surveillée **toutes les semaines** jusqu'au rétablissement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.2. NEUTROPÉNIE ET NEUTROPÉNIE FÉBRILE

- Il est essentiel d'informer le patient que tout symptôme évocateur d'une infection (exemples : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou symptômes locaux évocateurs d'une infection) nécessite une information **sans délai** auprès du médecin référent ou d'un autre médecin et une prise de rendez-vous pour réalisation d'une NFS.
- **Une consultation médicale urgente est indispensable en cas de neutropénie de grade ≥ 3** (numération des neutrophiles $< 1\,000/\text{mm}^3$).
- Pour identifier la présence de fièvre, le patient doit être invité à prendre sa température en cas de sensation de chaleur ou d'apparition de frissons et informer sans délai un médecin en cas de température $> 38,3\text{ °C}$ ou $< 36\text{ °C}$, ou égale à 38 °C deux fois à une heure d'intervalle. Il faut également informer le patient que la prise de certains médicaments peut masquer une éventuelle fièvre (exemples : anti-inflammatoires dont les corticoïdes, paracétamol).

3.2.1 NEUTROPÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

> Fréquence de l'effet indésirable neutropénie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent	Fréquent
Niraparib	Très fréquent	Très fréquent
Rucaparib	Très fréquent	Fréquent
Talazoparib	Très fréquent	Très fréquent



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Le groupe d'experts précise que si la survenue de neutropénie est fréquente en pratique clinique, elles sont exceptionnellement fébriles.

Les facteurs de risque de neutropénie liés au patient et à prendre en compte sont en particulier :

- l'âge (> 65 ans);
- la présence d'une forte masse tumorale;
- les antécédents de neutropénie ou myélosuppression;
- un envahissement tumoral médullaire;
- les antécédents d'irradiation médullaire.

PRÉVENTION

➤ Prophylaxie de la neutropénie :

L'administration prophylactique systématique de G-CSF n'est pas recommandée.

➤ Prophylaxie anti-infectieuse :

- Il n'y a pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée.
- Il est primordial de vérifier systématiquement le statut vaccinal des patients en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers⁵, et de le mettre à jour, le cas échéant.

5. Pour plus d'informations, se référer aux recommandations vaccinales en vigueur notamment celles chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique : <https://www.hcsp.fr>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Il est recommandé d'**interrompre le traitement par inhibiteur de PARP** chez les patients développant une neutropénie de **grade 3 ou 4** (numération des neutrophiles $< 1\,000/\text{mm}^3$).
- Une fois le retour au grade 1 obtenu (numération des neutrophiles $\geq 1\,500/\text{mm}^3$), le traitement peut être repris à la même dose s'il s'agit du premier épisode et si absence de neutropénie fébrile. S'il ne s'agit pas du premier épisode ou si survenue d'une neutropénie fébrile, reprendre à la dose immédiatement inférieure conformément aux recommandations de réduction de dose rappelées en ANNEXE 2.
- Une surveillance **hebdomadaire à bi-hebdomadaire** de la NFS est recommandée jusqu'au rétablissement.

Si la neutropénie persiste après 4 semaines d'interruption du traitement par inhibiteur de PARP, il est recommandé de discuter un myélogramme afin de rechercher une myélodysplasie. L'avis préalable d'un hématologue est indispensable.

3.2.2 NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Médicaments concernés par cet effet indésirable: **olaparib, niraparib, rucaparib.**

Le groupe d'experts précise que le talazoparib peut également induire cet effet indésirable.

> Fréquence de l'effet indésirable neutropénie fébrile

Médicament	Fréquence CTCAE grade 3 ou 4
Olaparib	Non renseignée
Niraparib	Peu fréquent
Rucaparib	Fréquent



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Le risque de neutropénie fébrile augmente proportionnellement à la profondeur et à la durée de la neutropénie.

- **La neutropénie fébrile est une situation d'urgence thérapeutique, qui nécessite l'arrêt momentané du traitement par inhibiteur de PARP, ainsi que la mise en place le plus rapidement possible d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre chez les patients présentant :**
 - une température $> 38,3\text{ °C}$ ou $< 36\text{ °C}$, ou égale à 38 °C deux fois à une heure d'intervalle;
 - et un taux de PNN $< 500/\text{mm}^3$ ou un taux de PNN $< 1000/\text{mm}^3$ et attendu $< 500/\text{mm}^3$ dans les 48 h.
- **Le délai d'initiation de l'antibiothérapie est un élément capital de la prise en soins d'un patient présentant une neutropénie fébrile.**
- Les allergies du patient aux antibiotiques doivent être prises en compte.
- **L'antibiothérapie probabiliste doit être réévaluée 48 h après son initiation**, en fonction du bilan sanguin et de l'évolution clinique.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.3. THROMBOPÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

➤ Fréquence de l'effet indésirable thrombopénie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent	Fréquent
Niraparib	Très fréquent	Très fréquent
Rucaparib	Très fréquent	Fréquent
Talazoparib	Très fréquent	Très fréquent

Les thrombopénies sont observées en général en **début de traitement** et l'incidence diminue avec la durée du traitement.

Lors de l'utilisation de **niraparib**, les patients ayant un poids ou un taux de plaquettes de base faibles (poids < 77 kg; plaquettes < 150000/mm³) peuvent présenter un risque augmenté de thrombopénie de Grade ≥ 3. Il est recommandé de débiter le niraparib à 300 mg/jour pour les patientes dont le poids est ≥ 77 kg et le taux de plaquettes ≥ 150000/mm³. La dose de 200 mg/j sera retenue pour les autres.

La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate. Un syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux, nécessite une information sans délai du médecin.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

- La prise de médicaments/compléments alimentaires et les pratiques susceptibles de favoriser des saignements doivent être évaluées avant l'initiation du traitement dans le cadre d'une évaluation globale des interactions possibles (*se reporter à la partie 2 Introduction générale*).
- Le patient doit être informé des risques de saignement, des symptômes évocateurs d'une thrombopénie (exemples : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie) et du seuil plaquettaire à partir duquel il doit contacter l'équipe soignante.

GESTION

Les patients traités par inhibiteur de PARP qui développent une thrombopénie peuvent avoir un risque accru d'hémorragie.

En cas de thrombopénie de grade 1 ou plus (numération plaquettaire $< 150\ 000/\text{mm}^3$), il convient de minimiser les pratiques qui pourraient induire des saignements.

➤ Gestion des thrombopénies induites par niraparib :

- Il est recommandé d'**interrompre** le traitement par niraparib pendant un maximum de 28 jours chez les patients développant une thrombopénie avec numération plaquettaire $< 100\ 000/\text{mm}^3$ jusqu'à ce que la numération plaquettaire redevienne $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
- En cas de première survenue, le traitement peut être repris à la même dose ou à une dose réduite en fonction de l'évaluation clinique.
- Si la numération plaquettaire est $< 75\ 000/\text{mm}^3$ à tout moment, ou s'il s'agit d'une deuxième survenue de thrombopénie, reprendre à une dose réduite conformément aux recommandations de réduction de dose du RCP (voir ANNEXE 2).
- Le traitement doit être arrêté si le patient a connu une réduction de dose jusqu'à 100 mg/jour de niraparib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **Si en cours du traitement, la numération plaquettaire est $\leq 20000/\text{mm}^3$:**
 - une transfusion de plaquettes doit être envisagée;
 - s'il existe d'autres facteurs de risque de saignements tels que la co-administration d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires, l'interruption de ces médicaments et/ou la transfusion lorsque le nombre de plaquettes est plus élevé doivent être envisagées;
 - le traitement par niraparib pourra être réintroduit à une dose réduite.
- **Gestion des thrombopénies induites par olaparib, rucaparib et talazoparib :**
 - Il est recommandé d'**interrompre** le traitement par inhibiteur de PARP chez les patients développant une thrombopénie de **grade 3 ou 4 (numération plaquettaire $< 50\ 000/\text{mm}^3$)** jusqu'au retour à un grade ≤ 1 (numération des neutrophiles $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$).
 - Le traitement peut être repris à la dose immédiatement inférieure conformément aux recommandations de réduction de dose du RCP (voir ANNEXE 2).

Si la thrombopénie persiste après 4 semaines d'interruption du traitement par inhibiteur de PARP, il est recommandé de discuter un myélogramme afin de rechercher une myélodysplasie. L'avis préalable d'un hématologue est indispensable.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



3.4. SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE, LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLOÏDE, PANCYTOPÉNIE

Médicaments concernés par ces effets indésirables: olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM), y compris d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçu un traitement par inhibiteur de PARP. La durée du traitement par inhibiteur de PARP chez les patients ayant développé un SMD/une LAM allait de moins de 6 mois à plus de 2 ans. Tous les patients avaient reçu auparavant au moins une ligne de chimiothérapie contenant du platine ou d'autres agents endommageant l'ADN ce qui rend difficile l'identification de cas de SMD/LAM causés par les inhibiteurs de PARP. Les SMD/LAM surviennent en général de manière retardée; toutefois le temps de latence retrouvé dans une étude utilisant la base de données de pharmacovigilance Vigibase (6) était de 17,8 mois, ce qui est nettement plus court que pour les LAM ou myélodysplasies qui apparaissent après une chimiothérapie, pour lesquelles la latence est habituellement de plusieurs années.

Les **facteurs susceptibles de contribuer au développement de SMD/LAM** incluent des antécédents de chimiothérapie à base de platine ou d'autres agents endommageant l'ADN ou de radiothérapie. D'autres facteurs de risques plus généraux sont l'âge, la consommation de tabac, l'exposition professionnelle aux toxines environnementales, notamment le benzène et dérivés, certaines maladies génétiques (syndrome de Shwachman-Diamond, anémie de Fanconi et neurofibromatose de type 1), les antécédents de troubles hématologiques et des facteurs de risques génétiques comme les mutations P53 et BRCA1/2 (1; 7).

PRÉVENTION

- Aucune mesure n'est connue pour prévenir l'apparition d'un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM).
- Les patients doivent être avertis de ce risque avant l'initiation du traitement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Pour le suivi du risque de SMD/LAM, une NFS doit être obtenue avant le début du traitement par inhibiteur de PARP et surveillée chaque mois afin d'identifier des signes éventuels de toxicité hématologique pendant le traitement.
- Si un patient développe une toxicité hématologique et que ses paramètres sanguins restent anormaux **après 4 semaines d'interruption du traitement par inhibiteur de PARP**, un SMD ou une LAM doivent être suspectés.
- En cas de suspicion de SMD/LAM, le patient doit être orienté vers un hématologue pour de plus amples investigations, comprenant un myélogramme.
- Si le SMD ou la LAM sont confirmés, le traitement par inhibiteur de PARP sera définitivement contre-indiqué.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES DU NIRAPARIB

Avant l'initiation du traitement par niraparib :

- Il est recommandé de réaliser un **bilan cardiovasculaire de référence** comprenant:
 - un interrogatoire (facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, calcul du score de risque cardiovasculaire, traitements pris par le patient);
 - la mesure de la fréquence cardiaque, de sa régularité et de la pression artérielle;
 - à compléter par un bilan avec un cardiologue (cardio-oncologue si possible) en cas d'anomalie avant le début du traitement.
- **Informez les patients** du risque de survenue de palpitations et d'hypertension artérielle. Expliquez aux patients la nécessité de consulter leur médecin référent en cas de survenue de ces symptômes.

Lors des consultations, l'examen clinique doit comporter une mesure systématique de la **fréquence cardiaque** et de la **pression artérielle**.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4.1. TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

➤ Fréquence des effets indésirables palpitations et tachycardie avec niraparib

Effet indésirable	Fréquence grade CTCAE 1 ou 2 uniquement	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Palpitations	Très fréquent	/
Tachycardie	Fréquent	/

PRÉVENTION

- La fréquence cardiaque des patients traités par niraparib doit être surveillée lors des consultations, en particulier s'ils ont des antécédents de maladie cardiovasculaire.

GESTION

- En cas de survenue de palpitations ou de tachycardie, réaliser un électrocardiogramme (ECG).
- Si l'ECG est normal malgré les palpitations ressenties, adresser le patient à un cardiologue pour réaliser un holter ECG sur 24h.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4.2. HYPERTENSION/CRISE HYPERTENSIVE

➤ Fréquence des effets indésirables hypertension et crise hypertensive avec niraparib

Effet indésirable	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Hypertension	Très fréquent	Fréquent
Crise hypertensive	Rare	

PRÉVENTION

- Toute hypertension artérielle (HTA) préexistante doit être efficacement contrôlée avant le début du traitement par niraparib. Les facteurs de risques cardiovasculaires doivent être pris en considération (âge, antécédents familiaux) et optimisés (surpoids, mode de vie, produits de santé pris par le patient y compris en automédication pouvant favoriser l'hypertension).
- La surveillance de la pression artérielle à domicile par le patient doit être privilégiée. Pour cela, le patient (et si besoin son entourage) doit être formé à la technique de l'**automesure tensionnelle**:
 - utiliser un appareil validé et de préférence avec un brassard huméral;
 - prendre les mesures après plusieurs minutes de repos, en position assise et avec l'avant-bras posé sur la table;
 - effectuer la mesure en suivant la « règle des 3 » : **3 mesures le matin** avant le petit-déjeuner et avant toute prise de médicaments puis **3 mesures le soir** avant le coucher (avec un intervalle de quelques minutes entre chaque mesure) et ceci pendant **3 jours consécutifs**;
 - demander au patient de noter par écrit les valeurs de pression artérielle (systolique et diastolique) et de la fréquence cardiaque observées sur un relevé d'automesure.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- La pression artérielle doit être surveillée :
 - de manière **hebdomadaire** sur 3 jours consécutifs pendant **deux mois**;
 - puis de manière **mensuelle** sur 3 jours consécutifs pendant la **première année**;
 - et **régulièrement** par la suite, par exemple, les 3 jours précédant les consultations avec un praticien.
- Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter un médecin hospitalier, médecin traitant ou pharmacien en cas d'augmentation de leur pression artérielle si la moyenne des mesures dépasse les **140 mmHg pour la pression artérielle systolique et/ou 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique**.

GESTION

- L'hypertension doit être rapidement prise en charge par un traitement à base d'antihypertenseurs, initié par un cardiologue (si possible un cardio-oncologue), dès que la moyenne des mesures dépasse les seuils de **140 mmHg pour la pression artérielle systolique et/ou 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique**. Ces seuils sont abaissés à **130/80 mmHg** pour les patients porteurs d'une cardiopathie ou ceux dont le score de risque cardiovasculaire est $\geq 10\%$ (12).
- Les traitements à privilégier sont les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II** (ARA II ou sartans), **bêta bloquants** ou **inhibiteurs calciques non bradycardisants**.
- Un traitement par inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) doit être évité du fait des interactions médicamenteuses possibles. Un traitement par diurétiques thiazidiques n'est pas à privilégier devant le risque d'hypokaliémie (risque conjoint de diarrhée).
- En cas d'HTA difficile à équilibrer malgré un traitement optimal, un ajustement de la dose de niraparib peut être envisagé, conformément aux recommandations de réduction de dose du RCP (voir ANNEXE 2).
- En cas d'HTA symptomatique résistante à un traitement antihypertenseur maximal, la suspension temporaire du niraparib peut être discutée.
- En cas de **crise hypertensive** ou de valeurs de **PA > 180/110 mmHg**, le niraparib doit être interrompu.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Ces urgences hypertensives peuvent se manifester par une:

- encéphalopathie hypertensive;
- hypertension artérielle maligne;
- leuco-encéphalopathie postérieure;
- hypertension artérielle avec poussée d'insuffisance cardiaque;
- hypertension artérielle avec infarctus du myocarde;
- hypertension artérielle avec angor instable;
- hypertension artérielle avec dissection de l'aorte;
- hypertension artérielle avec accident vasculaire cérébrale.

La **reprise du niraparib** sera discutée en l'absence d'alternative thérapeutique et avec un éventuel ajustement de dose (voir ANNEXE 2), après obtention de mesures en moyenne < **160/100 mmHg**.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



4.3. SYNDROME D'ENCÉPHALOPATHIE POSTÉRIEURE RÉVERSIBLE

> Fréquence de l'effet indésirable SEPR avec niraparib

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE
Niraparib	Rare

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients recevant le niraparib. Le SEPR est un syndrome neurologique **rare et réversible** qui peut se traduire par des symptômes d'évolution rapide incluant des **convulsions**, des **maux de tête**, une **détérioration de l'état mental**, des **troubles visuels** ou une **cécité corticale**, avec ou sans hypertension associée.

PRÉVENTION

Pas de mesure préventive connue.

GESTION

- En cas de symptômes évoquant un SEPR, le diagnostic de SEPR doit être confirmé par **imagerie cérébrale**, de préférence par imagerie à résonance magnétique (IRM).
- En cas de SEPR, il est recommandé **d'arrêter le niraparib** et de **traiter les symptômes spécifiques** y compris l'hypertension. **L'avis d'un neurologue est nécessaire.**
- La sécurité de la réintroduction du traitement par niraparib chez des patients ayant préalablement présenté un SEPR n'est pas connue.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



5 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

5.1 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Médicaments concernés par ces effets indésirables : olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

> Fréquence des effets indésirables nausées/vomissements

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade 3 ou 4 CTCAE
Olaparib	Très fréquent	Fréquent
Niraparib	Très fréquent	Fréquent
Rucaparib	Très fréquent	Fréquent
Talazoparib	Très fréquent	Fréquent (vomissements) ; peu fréquent (nausées)

Les nausées et vomissements surviennent principalement lors des premières semaines du traitement par inhibiteur de PARP et s'atténuent par la suite.

PRÉVENTION

- Il est important de gérer ces événements de façon proactive afin d'éviter des événements prolongés ou plus sévères de nausées/vomissements susceptibles d'entraîner des complications tels qu'une déshydratation ou une hospitalisation.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- Des antiémétiques, tels que la **métopimazine** ou le **métoclopramide** doivent être systématiquement proposés à des fins **prophylactiques** avant de débuter un traitement par inhibiteur de PARP en tenant compte des facteurs de risque individuels.

➤ **Les facteurs de risque de nausées/vomissements induits par les anticancéreux comprennent:**

- l'âge jeune;
- le sexe féminin;
- les antécédents de:
 - nausées et vomissements chimio-induits (NVCi);
 - mal des transports;
 - nausées matinales pendant la grossesse;
 - la faible ou la non-consommation d'alcool;
 - l'anxiété/les nausées anticipées.

➤ **Mesures hygiéno-diététiques à proposer aux patients:**

- privilégier les aliments froids ou tièdes, qui sont moins odorants, faire 5 à 6 petits repas plutôt que 2 repas traditionnels qui sont plus longs à digérer, manger lentement en mastiquant afin de faciliter la digestion, manger léger avant et après la prise de traitement, éviter les repas lourds (aliments frits, gras ou épicés);
- adapter si besoin, l'heure de prise du médicament;
- en cas de prise unique par jour (niraparib, talazoparib) privilégier une prise le soir;
- boire plutôt avant et après les repas et privilégier les boissons gazeuses fraîches;
- boire de l'eau très froide ou sucer un glaçon peut être bénéfique pour calmer les vomissements;
- maintenir une position assise pendant 30 min après le repas; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique;
- éviter le tabac.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Une évaluation régulière des nausées/vomissements doit être réalisée lors des consultations avec surveillance de la variation de poids.
- Des **antiémétiques**, tels que les anti-D2 (métopimazine, métopropramide) peuvent être utilisés comme traitement des nausées/vomissements. L'utilisation de sétrons en seconde ligne peut se discuter mais ils ne disposent pas de données spécifiques dans cette situation. Une prise quotidienne de sétrons au long cours n'est pas recommandée, ce d'autant que les nausées/vomissements sont habituellement limités aux premières semaines.
- Si nécessaire, une **réduction d'un palier de dose** conformément aux recommandations du RCP (voir ANNEXE 2) peut être proposée pendant 1 mois. Revenir à la posologie initiale une fois les nausées/vomissements atténués.
- En cas de vomissements non contrôlés et persistants, aboutissant à une dégradation de l'état général et à de possibles complications (troubles métaboliques notamment), un contact avec l'équipe soignante hospitalière est indispensable et une hospitalisation peut être nécessaire.
- Dans tous les cas, l'adaptation du traitement anti-émétique doit être effectuée selon les antécédents et l'évolution du patient.

L'**aprépitant**, antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1, doit être évité avec l'olaparib car il s'agit d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 qui peut affecter les concentrations plasmatiques de l'olaparib. De manière générale, il n'y a pas à ce jour de données en faveur de l'utilisation des inhibiteurs NK₁ pour la prophylaxie antiémétique des inhibiteurs de PARP.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



5.2 DIARRHÉE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.
Le RCP de rucaparib rapporte également l'effet indésirable déshydratation.

> Fréquence de l'effet indésirable diarrhée

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Olaparib	Très fréquent	Fréquent
Niraparib	Très fréquent	Peu fréquent
Rucaparib	Très fréquent	Fréquent
Talazoparib	Très fréquent	Peu fréquent

PRÉVENTION

Pas de mesure préventive particulière à mettre en place pour cet effet indésirable.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

➤ Principes généraux :

- déterminer le grade de la diarrhée. L'augmentation du nombre de selles par rapport aux habitudes du patient, et les symptômes tels que l'apparition de fièvre ou de vertiges, doivent être surveillés;
- suivre le poids et l'état d'hydratation du patient;
- prendre en compte l'éventuelle prise de médicaments autres que l'inhibiteur de PARP et pouvant également être à l'origine de la diarrhée;
- exclure une cause infectieuse à l'aide d'une coproculture (recherche de *clostridium difficile*, en particulier chez les patients présentant des douleurs abdominales associées et/ou préalablement traitées avec une antibiothérapie);
- en cas de diarrhée sanglante, persistante ou fébrile, réaliser une NFS afin d'exclure la présence d'une neutropénie;
- exclure la possibilité d'une « fausse » diarrhée chez le patient constipé (risque d'aggravation de la diarrhée en cas de traitement médicamenteux) ou en cas d'occlusion;
- prévenir les irritations cutanées engendrées par les selles. Une attention particulière est de mise pour les patients incontinents en raison du risque de formation d'escarres;
- le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires;
- prendre en compte l'état de déshydratation du patient en cas d'administration de médicaments ou de réalisation d'imagerie avec injection de produit de contraste (défaut d'élimination et risque de surdosage).

➤ Diarrhée non compliquée induite par inhibiteur de PARP :

- la diarrhée non compliquée correspond à une diarrhée de grade 1-2 sans autre symptôme ou complication;
- sa gestion passe par des mesures hygiénodététiques et éventuellement un traitement médicamenteux (*décrits dans les paragraphes ci-dessous*).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



➤ Diarrhée compliquée induite par inhibiteur de PARP :

- La diarrhée compliquée correspond à :
 - une diarrhée sévère (grade ≥ 3) ;
 - une diarrhée légère ou modérée (grade 1-2) compliquée par des crampes abdominales d'intensité moyenne à sévère, des nausées et des vomissements, une altération du performance status (PS), une fièvre, un sepsis, une neutropénie, des saignements ou une déshydratation.
- En cas de diarrhée compliquée induite par inhibiteur de PARP :
 - le traitement doit être interrompu le temps de la résolution des symptômes ;
 - la mesure du taux de neutrophiles et de la température corporelle doit être réalisée ;
 - une hospitalisation peut être nécessaire ;
 - une reprise du traitement anticancéreux peut être considérée ensuite, avec une diminution de la dose conformément aux recommandations du RCP (voir ANNEXE 2).

● Mesures hygiéno-diététiques en cas de diarrhée compliquée ou non :

- réhydratation orale et modifications du régime alimentaire avec instauration d'un **régime sans résidu** ;
- alcool et tabac sont à éviter.

➤ Traitement médicamenteux en cas de diarrhée compliquée ou non :

- Le traitement médicamenteux de la diarrhée doit être réalisé selon les recommandations en vigueur et peut comporter :
 - la **diosmectite** (à administrer à distance d'au moins 2h d'autres prises médicamenteuses) ;
 - le **racécadotril** (attention, l'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut augmenter le risque d'œdème de Quincke) ;
 - le **lopéramide** ;

- l'utilisation des **solutés de réhydratation oraux** (non remboursés) peut être proposée en complément.

L'utilisation de micro-organismes antidiarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



5.3 STOMATITE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : olaparib, talazoparib, niraparib.

> Fréquence de l'effet indésirable stomatite

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Fréquent	Peu fréquent
Niraparib	Fréquent	Peu fréquent
Talazoparib	Fréquent	/

Le groupe d'experts précise que cet effet indésirable a également été observé avec rucaparib.

PRÉVENTION

> Informer le patient des recommandations sur les soins buccodentaires standards nécessaires :

- effectuer un bilan dentaire afin d'identifier d'éventuels traumatismes;
- brosser ses dents 2 à 3 fois par jour avec une brosse à dents souple et un dentifrice au fluor et sans menthol et procéder à un nettoyage interdentaire;
- nettoyer régulièrement ses appareils dentaires amovibles;
- éviter le sodium lauryl sulfate, les bains de bouche avec alcool, les antifongiques ou antiseptiques en l'absence d'infection documentée;
- limiter la consommation d'alcool et de tabac;
- en cas de dysesthésie orale, réduire les aliments acides, très chauds ou épicés.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Proposer au patient une **adaptation de son alimentation** en fonction de sa gêne fonctionnelle.
- Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool.
- Le traitement doit être adapté en fonction du grade CTCAE de la stomatite :
 - **grades 1 et 2**: bain de bouche à base de bicarbonate de sodium;
 - **grade 2**, si douleurs et en l'absence de surinfection : corticoïdes locaux à prendre avant le repas en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone, en recrachant après chaque bain de bouche) ou en gel/crème (ex. : clobetasol 0.05 %);
 - **grade 3**: suspendre le traitement par inhibiteur de PARP puis reprendre au même palier ou palier de dose inférieur. Possibilité d'utiliser d'autres traitements topiques;
 - si le traitement local ne suffit pas (douleur de palier 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique), il est possible de prescrire des **antalgiques** y compris des antalgiques de palier 2 voire de palier 3 si une résistance au palier 2 est constatée.
- En cas de suspicion de **surinfection**, des prélèvements à visée microbiologique peuvent être réalisés. La surinfection peut être prise en soins par :
 - des traitements antifongiques à action locale ou systémique (la dose d'olaparib devra être réduite en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur du CYP3A comme le fluconazole);
 - des traitements antiviraux;
 - ou une antibiothérapie selon le cas.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



5.4 DIMINUTION DE L'APPÉTIT ET DYSGUEUSIE

Médicaments concernés par ces effets indésirables: olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

> Fréquence de l'effet indésirable dysgueusie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent	/
Niraparib	Fréquent	/
Rucaparib	Très fréquent	Peu fréquent
Talazoparib	Fréquent	/

> Fréquence de l'effet indésirable diminution de l'appétit

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent	Peu fréquent
Niraparib	Très fréquent	Peu Fréquent
Rucaparib	Très fréquent	Fréquent
Talazoparib	Très fréquent	Peu Fréquent pour grade 3 uniquement

La diminution de l'appétit et la dysgueusie peuvent être multifactorielles notamment en cas de nausées/vomissements.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

- Il est important d'informer les patients de la survenue potentielle de ces effets indésirables susceptibles d'altérer leur qualité de vie afin d'éviter un arrêt de traitement. Ils doivent être informés de l'impact clinique d'une éventuelle dysgueusie notamment sur leur alimentation.
- Une surveillance vis-à-vis de signes de dénutrition est recommandée.

GESTION

- Il n'existe pas de traitement de la dysgueusie. Celle-ci est lentement réversible après l'arrêt du traitement.
- En cas de survenue de dysgueusie avec perte de poids, une rééducation alimentaire avec recherche d'une dénutrition sous-jacente peut être nécessaire. Ceci inclut une évaluation régulière de l'apport calorique nutritionnel et une mesure objective mensuelle de la courbe de poids.
- Les facteurs aggravants doivent être recherchés et corrigés si possible (par exemple : mycose buccale, hyposialie liée à une irradiation antérieure, autres médicaments inducteurs de dysgueusie).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



6 RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

Médicaments concernés par ces effets indésirables : olaparib, niraparib, rucaparib.

> Fréquence de l'effet indésirable réactions d'hypersensibilité

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Peu fréquent	Rare
Niraparib	Fréquent	Peu fréquent
Rucaparib	Fréquent	Peu fréquent

Le groupe d'experts précise que les réactions d'hypersensibilité peuvent être observées et doivent être surveillées avec tous les inhibiteurs de PARP.

GESTION

- En cas de **réaction d'hypersensibilité sévère**, l'inhibiteur de PARP doit être immédiatement arrêté et l'allergie confirmée par un allergologue.
- La réintroduction de la molécule peut être envisagée au cas par cas et après discussion pluridisciplinaire, avec la mise en place d'un **protocole de désensibilisation rapide en milieu spécialisé**.
- Un **changement d'inhibiteur de PARP** peut également être réalisé après avis de l'allergologue.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7 TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

7.1 PHOTOTOXICITÉ

Médicaments concernés par cet effet indésirable : rucaparib et niraparib.

> Fréquence de l'effet indésirable phototoxicité

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence de grade CTCAE 3 ou 4
Rucaparib	Très fréquent	Peu fréquent
Niraparib	Fréquent	Peu fréquent

PRÉVENTION

- Les patients traités doivent être éduqués à une **photoprotection adaptée** contre les UVB mais aussi les UVA, en limitant l'exposition directe ou indirecte aux UV (à travers le pare-brise, sous le parasol...) afin de limiter ces réactions photo-induites.
- Lorsqu'ils sont à l'extérieur, les patients doivent porter un chapeau, des lunettes de soleil et des vêtements protecteurs, et utiliser un écran solaire et un baume pour les lèvres offrant un indice de protection solaire (IPS) de 50+ avec rapport UVA/UVB > 1/3.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- En cas d'apparition de réaction de phototoxicité, il faut **éviter au maximum les expositions aux UV** et maintenir toutes les mesures de photoprotection citées ci-dessus.
- En présence de réactions cutanées inflammatoires, un **dermocorticoïde** (de type bétaméthasone) peut être appliqué si nécessaire.
- En cas de **grade CTCAE 3** (décollements), le **traitement par inhibiteur de PARP doit être arrêté** et le patient orienté vers un **dermatologue**.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7.2 ALOPÉCIE

Médicament concerné par cet effet indésirable: talazoparib.

➤ Fréquence de l'effet indésirable alopecie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence de grade CTCAE 3 ou 4
Talazoparib	Très fréquent	/

Le groupe d'experts précise que cet effet indésirable reste très modéré et a également été rapporté avec les autres inhibiteurs de PARP.

- Même si l'alopecie reste de grade 1, un accompagnement peut être proposé pour limiter son impact en termes d'image et de ressenti pour le patient. Si disponibles, des soins de support par une socio-esthéticienne peuvent être proposés.
- Une autre cause associée (carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopecie persistante sous-jacente (par exemple post-taxanes) doivent être de principe éliminées.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



7.3 RÉACTIONS CUTANÉES

Médicaments concernés par ces effets indésirables : olaparib (éruption avec exfoliation, érythème généralisé, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse); **rucaparib** (éruption maculopapuleuse, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, érythème); **niraparib** (éruption cutanée).

➤ Fréquence de l'effet indésirable éruption cutanée

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Fréquent	Rare
Niraparib	Fréquent	Peu fréquent
Rucaparib	Fréquent	Peu fréquent

- Ces réactions cutanées sont rarement graves et ne nécessitent en général pas la consultation d'un dermatologue.
- Un traitement par émollients et dermocorticoïdes peut être proposé si besoin.
- En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, se reporter à la partie 6 de ce document.

Devant toute éruption cutanée, notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), les signes de gravité présentés dans le tableau 1 ci-dessous doivent être recherchés. S'ils sont présents, ils nécessitent l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. L'oncologue référent doit en être informé.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Tableau 1 : symptômes, signes cliniques et biologiques de gravité à rechercher devant un exanthème maculo-papuleux et nécessitant l'arrêt immédiat et l'orientation urgente du patient vers un spécialiste et/ou une hospitalisation

Signes généraux	<ul style="list-style-type: none">■ Fièvre ≥ 39 °C■ Malaise général■ Adénopathies■ Nausées, vomissements■ Arthralgies, myalgies
Signes dermatologiques	<ul style="list-style-type: none">■ Exanthème très étendu voire érythrodermie (> 90 %)■ Infiltration, œdème (en particulier du visage)■ Douleurs, brûlures cutanées■ Desquamation, suintement■ Décollement cutané (signe de Nikolsky), bulles■ Atteinte muqueuse (oculaire, orale, anogénitale)
Signes biologiques	<ul style="list-style-type: none">■ Hyperéosinophilie ($> 1\ 500$),■ Lymphocytose hyperbasophile■ Neutropénie (< 500)■ Transaminases > 3 fois la normale■ Créatininémie $> 1,5$ fois la valeur de base



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



8 TOXICITÉS HÉPATIQUES

Médicaments concernés par cet effet indésirable : rucaparib et niraparib.

> Fréquence des effets indésirables hépatiques

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Niraparib	Fréquent (élévation des gamma-GT ; ASAT ; ALAT ; PAL)	Fréquent (élévation des gamma GT et ALAT) ; peu fréquent (élévation des ASAT et PAL)
Rucaparib	Très fréquent (élévation des ALAT et ASAT)	Fréquent (élévation des ALAT et ASAT)

Des élévations des enzymes hépatiques peuvent survenir en début de traitement par inhibiteur de PARP et sont généralement transitoires. Le rucaparib est davantage concerné par ces effets hépatiques.

PRÉVENTION

- Un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement par inhibiteur de PARP puis **mensuellement** dans le cadre d'un suivi général.
- Avec **rucaparib**, un bilan hépatique **hebdomadaire** est recommandé au moins le 1^{er} mois de traitement.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Il est important de déterminer la cause de la toxicité hépatique détectée.
- Des examens d'imagerie peuvent être nécessaires pour exclure une cause autre que le traitement anticancéreux (exemples : compression tumorale, obstruction des voies biliaires, infection virale).
- Une surveillance biologique peut être mise en place.
- Selon la sévérité de la toxicité hépatique, il conviendra de suspendre voire d'arrêter définitivement le traitement par inhibiteur de PARP (*se référer au Tableau 2 ci-dessous*).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Tableau 2: modifications posologiques du traitement par inhibiteur de PARP recommandées selon le grade de la toxicité hépatique

Ce tableau est basé sur les données du RCP de rucaparib. Le groupe d'experts recommande les mêmes ajustements posologiques pour le niraparib bien que la survenue de toxicités hépatiques soit moins fréquente qu'avec le rucaparib.

Les informations relatives aux ajustements posologiques pour chaque molécule sont disponibles en ANNEXE 2.

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Élévation des ALAT/ASAT de grades 1 et 2 (> LSN et < 5 × LSN)	Peut être gérée sans modification de la dose d'inhibiteur de PARP ou avec modification du traitement (interruption et/ou diminution de la dose).
Élévation des ALAT/ASAT de grade 3 (> 5 à 20 × LSN) sans autre signe de dysfonctionnement hépatique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Faire un bilan hépatique hebdomadaire jusqu'à ce que les valeurs reviennent à un grade ≤ 2. ■ Poursuivre l'inhibiteur de PARP à condition que la bilirubine soit < LSN et les phosphatases alcalines soient < 3 x LSN. ■ Interrompre le traitement si les taux d'ASAT/ALAT ne diminuent pas jusqu'à un grade ≤ 2 dans les 2 semaines, puis reprendre l'inhibiteur de PARP à la même dose ou à une dose plus faible.
Élévation des ALAT/ASAT de grade 4 (> 20 × LSN)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Interrompre l'inhibiteur de PARP jusqu'à ce que les valeurs reviennent à un grade ≤ 2. ■ Reprendre ensuite l'inhibiteur de PARP à une dose réduite et faire un bilan hépatique hebdomadaire pendant 3 semaines.

LSN = Limite supérieure de la normale



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



9 TOXICITÉ PULMONAIRE : PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

Médicaments concernés par ces effets indésirables : olaparib et niraparib.

Les experts du groupe de travail précisent que la survenue de pneumopathie peut concerner tous les inhibiteurs de PARP traités dans le présent avis.

> Fréquence des effets indésirables toux et dyspnée

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent	Fréquent (dyspnée) ; peu fréquent (toux)
Niraparib	Très fréquent (dyspnée, toux)	Peu fréquent (dyspnée)
Rucaparib	Fréquent (dyspnée)	Peu fréquent (dyspnée)

> Fréquence de l'effet indésirable pneumopathie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Des cas de pneumopathie, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez < 1,0 % des patients traités par olaparib dans les études cliniques.	
Niraparib	Peu fréquent (pneumopathie inflammatoire)	Peu fréquent (pneumopathie inflammatoire)



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Des cas de pneumopathie, y compris d'issue fatale, ont été rapportés avec certains inhibiteurs de PARP dans les études cliniques. Les cas rapportés de pneumopathie ne présentaient pas de profil clinique cohérent et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie).

Le risque de lésions alvéolaires aiguës dues à une infection peut être augmenté chez les patients ayant déjà subi une chimiothérapie et une myélosuppression.

Les pneumopathies interstitielles iatrogènes semblent survenir plus fréquemment chez les patients asiatiques (notamment japonais) que chez les patients caucasiens et davantage également chez les sujets âgés. Les patients avec une atteinte interstitielle de base, liée par exemple aux différents traitements du cancer (chimiothérapie, radiothérapie), sont aussi plus à risque.

PRÉVENTION

- Il n'existe pas de mesure de prévention pour réduire l'incidence ou diminuer la gravité des pneumopathies sous inhibiteur de PARP.
- Afin de permettre une détection et une intervention précoce, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler sans délai à leur oncologue ou spécialiste référent l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexplicite de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- Une **apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires** (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement nécessitent un bilan diagnostique et l'orientation **sans délai** du patient vers une consultation spécialisée en **pneumologie** en cas de suspicion d'une pneumopathie médicamenteuse. **Le traitement par inhibiteur de PARP doit être interrompu** pendant l'exploration de ces symptômes.
 - En première intention, une **tomodensitométrie thoracique** doit être réalisée avec produit de contraste afin d'écartier les autres causes qu'un effet iatrogène (par exemple une embolie pulmonaire, une infection ou une progression tumorale) et d'objectiver les signes de toxicité liés au médicament (syndrome interstitiel).
 - La démarche diagnostique étant complexe, une **endoscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire** peut être indiquée.
- Si la pneumopathie immuno-allergique liée à l'inhibiteur de PARP est confirmée, le traitement doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée. La décision d'arrêt du traitement doit être prise en concertation entre l'oncologue et le pneumologue.
- Selon le grade et le caractère initialement symptomatique ou non (découverte fortuite ou scannographique), il pourra être discuté de la possibilité de réintroduire le traitement à dose moindre sous stricte surveillance.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



10 TOXICITÉS MUSCULOSQUELETTIQUES : DORSALGIE, ARTHRALGIE, MYALGIE

Médicament concerné par ces effets indésirables: niraparib.

Le groupe d'experts précise que des effets indésirables musculosquelettiques peuvent être observés avec tous les inhibiteurs de PARP.

> Fréquence des effets indésirables musculosquelettiques

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Niraparib	Très fréquent (dorsalgie, arthralgie) ; Fréquent (myalgie)	Peu fréquent (dorsalgie, arthralgie, myalgie)

PRÉVENTION

Aucune mesure préventive de ces effets indésirables n'est à ce jour recommandée.

GESTION

- Un traitement symptomatique antalgique pourra être proposé selon la sévérité de l'arthralgie.
- En cas de douleur sévère:
 - éliminer des métastases osseuses;
 - interrompre le traitement par inhibiteur de PARP afin de permettre un test diagnostique et une amélioration;
 - après amélioration, reprendre le traitement à la même dose ou au palier de dose inférieur conformément aux recommandations du RCP (voir ANNEXE 2).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



11 FATIGUE/ASTHÉNIE ET TROUBLES DU SOMMEIL

Médicaments concernés par ces effets indésirables : olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

> Fréquence de l'effet indésirable fatigue

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Très fréquent (y compris asthénie)	Fréquent (y compris asthénie)
Niraparib	Très fréquent	Fréquent
Rucaparib	Très fréquent (inclut l'asthénie et la léthargie)	Fréquent (inclut l'asthénie et la léthargie)
Talazoparib	Très fréquent	Fréquent (grade 3)

> Fréquence de l'effet indésirable insomnie

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Niraparib	Très fréquent	Peu fréquent

La **fatigue**, multifactorielle, peut être aggravée par les inhibiteurs de PARP. Une fatigue importante imputée à un inhibiteur de PARP peut nécessiter l'arrêt du traitement anticancéreux.

Des **troubles du sommeil** peuvent également être observés avec les inhibiteurs de PARP notamment avec le niraparib.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



PRÉVENTION

- La recherche de la fatigue doit être **systematique** lors des consultations médicales.
- Si le patient ressent une fatigue, une évaluation de son intensité est réalisée grâce à l'utilisation du score de Performance Status de l'OMS ou du score de Karnofsky et s'appuie également sur la classification CTCAE.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient:**
 - état de fatigue antérieur au cancer;
 - stade de la maladie;
 - présence d'une anémie;
 - traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses);
 - caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient: apparition, signes, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, interférence avec le quotidien;
 - lien social et disponibilité de l'entourage;
 - ressources économiques.
- Une **activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue et peut être prescrite par le médecin. Elle peut faire l'objet d'une prise en charge financière, notamment pour la réalisation du bilan initial, dans le cadre des soins de support délivrés au patient atteint de cancer.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple :**
 - comorbidités;
 - douleur;
 - dépression et anxiété;
 - anémie;
 - infection;
 - hypothyroïdie;
 - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes;
 - dénutrition;
 - perturbation du sommeil.
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner au patient :**
 - avoir une activité physique régulière, adaptée à sa situation;
 - prioriser ses activités, prévoir un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 1h afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne, structurer son quotidien, faire une activité à la fois;
 - se divertir et varier les activités de loisirs (exemples : jeu, musique, lecture, activités sociales);
 - éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.
- **Une modification de la posologie voire un arrêt du traitement peut être discutée en cas d'insomnie sévère persistante** (se reporter à l'ANNEXE 2 concernant les ajustements posologiques en cas d'effet indésirable).



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



12 MISES EN GARDE SPÉCIALES

12.1 TOXICITÉ EMBRYOFŒTALE

Médicaments concernés par cette toxicité: olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib.

Les inhibiteurs de PARP ne doivent pas être pris pendant la grossesse. Une **contraception non hormonale et efficace** (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) doit être recommandée aux patientes en âge de procréer n'ayant pas subi d'hystérectomie/annexectomie :

- avant de commencer le traitement;
- pendant toute la durée du traitement;
- pendant 1 mois après avoir reçu la dernière dose d'olaparib ou niraparib;
- ou pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de rucaparib;
- ou pendant 7 mois après avoir reçu la dernière dose de talazoparib.

Un **test de grossesse** avant l'instauration du traitement est recommandé chez ces patientes.

Il doit être recommandé aux patients de sexe masculin traités par olaparib ou talazoparib et ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace (même après une vasectomie) pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois pour olaparib et 4 mois pour talazoparib après avoir reçu la dernière dose.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



12.2 CRÉATININE SANGUINE AUGMENTÉE

Médicaments concernés : olaparib, rucaparib, niraparib.

➤ Fréquence de l'augmentation de créatinine sanguine

Médicament	Fréquence tous grades CTCAE	Fréquence grade CTCAE 3 ou 4
Olaparib	Fréquent	Peu fréquent
Niraparib	Fréquent	/
Rucaparib	Très fréquent	Peu fréquent

- Il est important de noter que les élévations de la créatinine sérique sont fréquentes à l'initiation du traitement et peuvent ne pas refléter une véritable baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une insuffisance rénale.
- Un dosage de la créatinine sérique doit être effectué avant l'initiation du traitement. Un dosage de la cystatine C peut être proposé en bilan initial afin d'avoir une valeur de référence (examen non remboursé en ville).
- En cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé de discuter une évaluation plus approfondie afin d'exclure une insuffisance rénale.

Si le DFG est approprié (c'est-à-dire, le DFG est typique ou non en accord avec la créatinine élevée), les réductions de dose ou interruptions de traitement ne sont pas indiquées.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



13 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

- 1 Résumés des caractéristiques du produit et plans de gestion des risques – olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib 2022. Disponibles sur: <https://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- 2 HAS. Fiche Mémo - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf
- 3 HAS. Recommandation de Bonne Pratique: Transfusion de plaquettes: produits, indications. Octobre 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf
- 4 INCa. Chimiothérapies orales conventionnelles: informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables, 2020. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/CHIMIOTHE-RAPIES-ORALES-CONVENTIONNELLES-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables>
- 5 Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep; 27 (suppl 5): v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325.
- 6 Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. Lancet Haematol. 2021 Feb; 8(2): e122-e134. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30360-4.
- 7 Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Feb; 32(2):142-156. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002.
- 8 LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. Lancet Oncol. 2019 Jan; 20(1): e15-e28. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30786-1.
- 9 Amar J, Benetos A, Blacher J, et al. Recommandation de la Société française d'hypertension artérielle - Mesures de la pression artérielle pour le diagnostic et le suivi du patient hypertendu. Médecine Mal Métaboliques. Sept 2012; 6(4): 347-9.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- 10 Williams B, Mancina G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. oct 2018; 36(10): 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- 11 Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15; 9(18): e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403.
- 12 Herrmann J, Lenihan D, Armenian S et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Jan 31; 43(4): 280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
- 13 Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (version 1.2021). Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 14 Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics u: ASCO Guideline Update. *Antiemetics: ASCO Guideline Update*. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;38(24):2782-2797. doi: 10.1200/JCO.20.01296.
- 15 Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2017 May; 25(5): 1713-1739. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.
- 16 INCa. Médicament ciblant mTOR: évérolimus - Anticancéreux par voie orale: informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicament-ciblant-MTOR-everolimus>
- 17 Grabowski JP, Sehouli J, Glajzer J, et al. Olaparib Desensitization in a Patient with Recurrent Peritoneal Cancer [Internet]. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2176-2177. doi: 10.1056/NEJMc1810168. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1386.
- 18 Zhu R, Welch S, Roberts H. Successful olaparib desensitization using a novel one-day protocol. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Nov 11;16(1):100. doi: 10.1186/s13223-020-00499-x.
- 19 Ma Z, Sun X, Zhao Z et al. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials and a pharmacovigilance study of the FAERS database. *Gynecol Oncol*. 2021 Aug;162(2):496-505. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.012.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



14 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SAGOT Lucie**, cheffe de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament
- **DUPERRAY Marianne**, directrice, Direction des recommandations et du médicament

GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Chaque expert a renseigné une déclaration publique d'intérêts (DPI) préalablement à sa participation à l'expertise. L'Institut a analysé la DPI de chacun préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁶. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTÉ⁷.

6. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

7. <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



GROUPE DE TRAVAIL

- **AUVRAY Etienne**, pneumologue, Centre hospitalier métropole Savoie, Aix-les-Bains
- **CARBONNEL Franck**, hépato-gastro-entérologue, Hôpital Bicêtre - AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre (jusqu'au 25/03/2021)
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, Hôpital Nord – APHM, Marseille
- **COUSSY Florence**, gynécologue et oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **De LA MOTTE ROUGE Thibault**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **DELUCHE Elise**, oncologue médicale, CHU Dupuytren, Limoges
- **DUBOIS Elianne**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FABIE Nathalie**, pharmacien, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy
- **FULCRAND Julie**, pharmacien hospitalier, CH Valenciennes
- **GORY Guillaume**, pharmacien d'officine, Restinclières

- **MATHELIN Carole**, gynécologue obstétricien, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg
- **MATHIVON Delphine**, infirmière de coordination, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **MILPIED-HOMSI Brigitte**, dermatologue, Hôpital St André, Bordeaux
- **MONZAT Doreya**, pharmacien, OMEDIT Normandie, Rouen
- **PIRAUX Arthur**, pharmacien d'officine, Angers
- **PROVENÇAL Jocelyne**, oncologue médical, GHT Savoie Belley, Chambéry
- **RODRIGUES Manuel**, oncologue médical, Institut Curie, Paris (contribution écrite)
- **SIBAUD Vincent**, dermatologue, Institut universitaire du Cancer, Toulouse Oncopôle
- **TESSERAU Jean-Yves**, pharmacien hospitalier, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **FRAGNE Anne**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **MATTON Alexandre**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM (à partir du 08/11/2021)
- **VIDIL Faustine**, évaluatrice pharmacovigilance, ANSM (jusqu'au 31/05/2021)

PANEL DE RELECTEURS

Sur 62 relecteurs, 3 ont souhaité ne pas être cités.

- **Dr ABEDDAIM Cyril**, oncologue médical, centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr AL-AUKLA Nidal**, oncologue médical, CHR Metz-Thionville - Hôpital Bel-Air, Thionville
- **Dr BENGRINE LEFEVRE Leïla**, oncologue médical, centre Georges François Leclerc, Dijon
- **Dr BERNARD MARTY Chantal**, oncologue médical, clinique Pasteur, Toulouse
- **Pr BREILH Dominique**, pharmacien hospitalier, CHU, Bordeaux
- **Dr CARRABIN Nicolas**, gynécologue obstétricien, clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon
- **Dr CHAIGNEAU Loïc**, oncologue médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Pr CHARLES Julie**, dermatologue, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr CHARLETY Dominique**, pharmacien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr CHAUMARD BILLOTEY Natacha**, pharmacien hospitalier, centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr CLAIRET Anne-Laure**, pharmacien hospitalier, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Dr CURTIT Elsa**, oncologue médical, CHRU Minjoz, Besançon
- **Dr DAHER Nagib**, médecin généraliste, Soins Service HAD et cabinet libéral, Amiens
- **Pr DALENC Florence**, oncologue médical, Institut Claudius Regaud- IUCT Oncopole, Toulouse
- **Mme De COMTE Sylvie**, patiente ou proche, Biarritz
- **Mme De FREMONT Marie**, IDE, Centre de traitement hautes énergies, Amiens
- **Dr DELALOGUE Suzette**, oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr DELVALLEE Julie**, gynécologue obstétricien, CHRU Bretonneau, Tours
- **Dr DERBEL Olfa**, oncologue médical, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **Mme DUFLOT BOUKOBZA Adeline**, IDE, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr EDERHY Stéphane**, cardiologue, hôpital Saint Antoine, Paris
- **Dr EMILE George**, oncologue médical, centre François Baclesse, Caen
- **Dr FABBRO Michel**, oncologue médical, Institut du cancer, Montpellier
- **Mme FETY Delphine**, patiente ou proche, Saint-Palais-sur-Mer
- **Dr FIGNON Alain**, gynécologue obstétricien, Clinique NCT + Saint-Gatien – Alliance, Saint-Cyr-sur-Loire
- **Dr FORESTIER Catherine**, pharmacien officinal, Pharmacie De Losa, Sanguinet
- **Dr GILLES-AFCHAIN Laurence**, pharmacien hospitalier, centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr HAMID David**, gynécologue obstétricien, AGYL, Strasbourg
- **Pr JACOT William**, oncologue médical, ICM, Montpellier
- **Dr LAURENT Robert**, médecin généraliste, Cabinet libéral, Alixan
- **Dr Le TOHIC Alexis**, pharmacien officinal, Pharmacie de Sèvres, Paris
- **Dr LEHEURTEUR Marianne**, oncologue médical, centre Henri Becquerel, Rouen
- **Dr LOIRAT Delphine**, oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **Dr LORGIS Véronique**, oncologue médical, Institut cancérologie de Bourgogne, Dijon
- **Dr LUPORSI Elisabeth**, oncologue médical, CHR Metz-Thionville, Metz
- **Mme MAHE Sandrine**, IDE, centre hospitalier Compiègne-Noyon, Compiègne
- **Dr MAILLIEZ Audrey**, oncologue médical, centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr MARIE Guillaume**, médecin généraliste, centre Hospitalier, Boulogne-sur-Mer
- **Pr MAZIERES Julien**, pneumologue, Hôpital Larrey - CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr MILLE Dominique**, oncologue médical, Médipôle de Savoie, Challe-les-Eaux
- **Dr MINARY Anaïs**, pharmacien hospitalier, centre hospitalier du Pays Charolais-Brionnais, Paray-le-Monial
- **Dr MINNE Floriane**, oncologue médical, centre hospitalier de la Côte Basque, Bayonne



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- **Dr MONTAUDIE Henri**, dermatologue, CHU de Nice - Hôpital L'Archet, Nice
- **Dr MUSTUN Sabine**, médecin vasculaire, centre hospitalier Ouest Réunion, Saint-Paul, La Réunion
- **Dr NOIREZ Véronique**, pharmacien hospitalier, CHR Metz-Thionville - Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy/Metz
- **Dr PEUVREL Lucie**, dermatologue, ICO René Gauducheau CLCC, Saint-Herblain
- **Mme RAMA Nicole**, cadre de santé, centre de formation, Toulouse
- **Dr RUETSCH Marcel**, gériatre, Cabinet libéral Méd Dess, Dessenheim
- **Dr SCHMITT Antonin**, pharmacien hospitalier, centre Georges-François Leclerc, Dijon
- **Dr SELMANI Zohair**, biologiste médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Dr SENECHAL Claire**, gynécologue médical, Institut Bergonié/Cabinet libéral, Bordeaux
- **Pr SERGENT Fabrice**, gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie, Amiens
- **Dr SIARY Alain**, médecin généraliste, retraité après 39 ans d'exercice libéral - intervenant dans les DPC sur le cancer du sein, Genouillé
- **Dr STREICHER Caroline**, pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier, Brive
- **Dr STROBBE Geoffrey**, pharmacien hospitalier, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr TRUFFLANDIER Nathalie**, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle
- **Dr VAN PRAAGH-DOREAU Isabelle**, oncologue médical, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **Dr VINCENT Isabelle**, pharmacien hospitalier, Polyclinique Bordeaux nord-aquitaine, Bordeaux



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



15 ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS DES INHIBITEURS DE PARP

Cette partie reprend les principales informations de la rubrique « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » du RCP de chaque molécule.

➤ Effets d'autres médicaments sur les inhibiteurs de PARP :

	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Métabolisme principal	Les CYP3A4/5 sont les isoenzymes principalement responsables de la clairance métabolique de l'olaparib.	Le niraparib est un substrat des carboxylestérases (CE) et des UDP-glucuronosyl-transférases (UGT) <i>in vivo</i> . Le métabolisme oxydatif du niraparib est minime <i>in vivo</i> .	Les enzymes responsables du métabolisme du rucaparib n'ont pas été identifiées. Sur la base de données <i>in vitro</i> , le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, le CYP1A2 et le CYP3A4, pouvaient métaboliser le rucaparib	Le talazoparib est un substrat des transporteurs de médicaments P-gp et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et il est éliminé principalement par clairance rénale sous forme inchangée.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Effet des inhibiteurs du CYP3A	<p>Une étude clinique évaluant l'impact de l'itraconazole, un inhibiteur connu du CYP3A a montré que la co-administration avec l'olaparib augmentait la Cmax moyenne de l'olaparib de 42 % (IC à 90 % : 33- 52 %) et l'ASC moyenne de 170 % (IC à 90 % : 144-197 %). Par conséquent, les inhibiteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple itraconazole, télithromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir et télaprévir) ou les inhibiteurs modérés (par exemple érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil) ne sont pas recommandés avec Lynparza (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Si des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doivent être co-administrés, la dose de Lynparza devra être réduite. La réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg pris deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A ou 200 mg pris deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP). Il est également recommandé de ne pas consommer de jus de pamplemousse lors d'un traitement par Lynparza car c'est un inhibiteur du CYP3A. 	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber des enzymes CYP.</p>	<p>Même si le métabolisme du rucaparib médié par le CYP3A4 était lent <i>in vitro</i>, une contribution significative du CYP3A4 <i>in vivo</i> ne peut être exclue.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4. 	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Talzenna en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber des enzymes CYP.</p>
Effet des inducteurs du CYP3A	<p>Une étude clinique évaluant l'impact de la rifampicine, un inducteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib diminuait la Cmax moyenne de l'olaparib de 71 % (IC à 90 % : 76- 67 %) et l'ASC moyenne de 87 % (IC à 90 % : 89-84 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Par conséquent, les inducteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple phénytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, phénobarbital et millepertuis) ne sont pas recommandés avec Lynparza car il est possible que l'efficacité de Lynparza soit considérablement réduite. L'amplitude de l'effet des inducteurs modérés à puissants (par exemple l'éfavirenz, la rifabutine) sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été établie, par conséquent, la co-administration de Lynparza avec ces médicaments n'est également pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP). 	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour induire des enzymes CYP.</p>	<p>Même si le métabolisme du rucaparib médié par le CYP3A4 était lent <i>in vitro</i>, une contribution significative du CYP3A4 <i>in vivo</i> ne peut être exclue.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4. 	



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Effet des inducteurs du CYP3A	<p>Une étude clinique évaluant l'impact de la rifampicine, un inducteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib diminuait la Cmax moyenne de l'olaparib de 71 % (IC à 90 % : 76- 67 %) et l'ASC moyenne de 87 % (IC à 90 % : 89-84 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Par conséquent, les inducteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple phénytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, phénobarbital et millepertuis) ne sont pas recommandés avec Lynparza car il est possible que l'efficacité de Lynparza soit considérablement réduite. L'amplitude de l'effet des inducteurs modérés à puissants (par exemple l'éfavirenz, la rifabutine) sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été établie, par conséquent, la co-administration de Lynparza avec ces médicaments n'est également pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP). 	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour induire des enzymes CYP.</p>	<p>Même si le métabolisme du rucaparib médié par le CYP3A4 était lent <i>in vitro</i>, une contribution significative du CYP3A4 <i>in vivo</i> ne peut être exclue.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4. 	

	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Effet des inhibiteurs des transporteurs P-gp et BCRP		<p>Le niraparib est un substrat de la glycoprotéine-P-gp et de la BCRP. Toutefois, en raison de sa perméabilité et biodisponibilité élevées, le risque d'interactions cliniquement importantes avec des médicaments qui inhibent ces transporteurs est peu probable.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante. 	<p><i>In vitro</i>, le rucaparib s'est révélé être un substrat de la P-gp et de la BCRP. Un effet des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP sur la PK du rucaparib ne peut être exclu.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La prudence est recommandée lorsque le rucaparib est administré concomitamment avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp. 	<p>Les données provenant d'une étude sur les interactions médicamenteuses chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé ont indiqué que l'administration concomitante de plusieurs doses quotidiennes d'un inhibiteur de la P-gp, l'itraconazole, à raison de 100 mg deux fois par jour avec une dose unique de 0,5 mg de talazoparib a augmenté l'exposition totale (AUCinf) et la concentration maximale (Cmax) du talazoparib de respectivement 56 % et 40 % environ, comparativement à une dose unique de 0,5 mg de talazoparib administrée seule. Une analyse de pharmacocinétique (PK) de population a par ailleurs montré que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp augmentait l'exposition au talazoparib de 45 %, par rapport au talazoparib seul.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (incluant mais ne se limitant pas à amiodarone, carvedilol, clarithromycine, cobicistat, darunavir, dronédarone, érythromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lapatinib, lopinavir, propafénone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir et vérapamil) doit être évitée. Si l'administration concomitante avec un inhibiteur puissant de la P-gp est inévitable, la dose de Talzena doit être réduite conformément à la rubrique 4.2 du RCP. <p>L'effet des inhibiteurs de la BCRP sur la PK du talazoparib n'a pas été étudié <i>in vivo</i>. L'administration concomitante du talazoparib avec des inhibiteurs de la BCRP peut augmenter l'exposition au talazoparib.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP (incluant mais ne se limitant pas à curcumine et ciclosporine) doit être évitée. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP ne peut être évitée, le patient doit être surveillé afin de déceler tout effet indésirable accru potentiel.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Effet des inducteurs de la P-gp				<p>Les données provenant d'une étude sur les interactions médicamenteuses chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé ont indiqué que l'administration concomitante d'une dose unique de 1 mg de talazoparib et de plusieurs doses quotidiennes d'un inducteur de la P-gp, la rifampicine à 600 mg, administrée 30 minutes avant la prise du talazoparib le jour même, a augmenté la Cmax du 6 talazoparib de 37 % environ alors que l'AUCinf n'a pas été affectée, comparativement à une dose unique de 1 mg de talazoparib administrée seule. C'est probablement l'effet net de l'induction et de l'inhibition de la P-gp par la rifampicine dans les conditions de test de l'étude sur les interactions médicamenteuses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune adaptation posologique du talazoparib n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec la rifampicine. Toutefois, l'effet d'autres inducteurs de la P-gp sur l'exposition au talazoparib n'a pas été étudié. D'autres inducteurs de la P-gp (incluant mais ne se limitant pas à la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition au talazoparib.

> Effets des inhibiteurs de PARP sur d'autres médicaments

	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Interaction avec les substrats du CYP3A4	<p>L'olaparib inhibe le CYP3A4 <i>in vitro</i> et devrait inhiber faiblement le CYP3A <i>in vivo</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> Par conséquent, une attention particulière est requise lorsque des substrats sensibles du CYP3A ou des substrats à marge thérapeutique étroite (par exemple simvastatine, cisapride, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozone, sirolimus, tacrolimus et quétiapine) sont utilisés avec l'olaparib. Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patientes recevant des substrats du CYP3A avec une marge thérapeutique étroite de façon concomitante avec l'olaparib. 	<p>Bien qu'une inhibition du CYP3A4 dans le foie ne soit pas attendue, le potentiel d'inhibition de CYP3A4 au niveau intestinal n'a pas été établi à des concentrations significatives de niraparib.</p> <ul style="list-style-type: none"> Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP3A4 et, notamment, celles ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, ciclosporine, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozone, quétiapine et halofantrine). 	<p>Le rucaparib a augmenté la Cmax du midazolam, de l'ordre de 1,13 fois (IC à 90 % : 0,95 à 1,36) et son ASCinf de l'ordre de 1,38 fois (IC à 90 % : 1,13 à 1,69). La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit (par exemple alfentanil, astémizole, cisapride, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfénaire). Des ajustements de la dose peuvent être envisagés, s'ils sont indiqués sur le plan clinique sur la base des effets indésirables observés.</p>	



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL ET RELECTEURS



PLUS D'INFORMATIONS SUR LES RECOMMANDATIONS



	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
Interaction avec les substrats du CYP1A2, 2B6, 3A4, 2C9 et 2C19	<p>L'induction des CYP1A2, 2B6 et 3A4 a été montrée in vitro, le CYP2B6 étant le plus susceptible d'être induit de façon cliniquement significative. Le potentiel d'induction du CYP2C9, du CYP2C19 et de la P-gp par l'olaparib ne peut également pas être exclu. Par conséquent, l'olaparib peut réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes du métabolisme et de cette protéine de transport en cas de co-administration. L'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut être réduite en cas de coadministration avec l'olaparib (voir aussi rubriques 4.4 et 4.6 du RCP).</p>	<p>In vitro, le niraparib induit faiblement le CYP1A2 aux concentrations élevées et l'importance clinique de cet effet ne doit pas être totalement négligée. M1 n'est pas un inducteur du CYP1A2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP1A2 et, notamment, celles ayant une plage thérapeutique étroite (par exemple, clozapine, théophylline et ropinirole). 	<p>CYP1A2 Le rucaparib n'a démontré aucun effet sur la Cmax de la caféine tout en augmentant modérément l'ASCinf de la caféine, de l'ordre de 2,55 fois (IC à 90 % : 2,12, 3,08). Lors de l'administration concomitante de médicaments métabolisés par le CYP1A2, notamment de médicaments possédant un indice thérapeutique étroit (par exemple tizanidine, théophylline), des ajustements de la dose peuvent être envisagés sur la base d'une surveillance clinique appropriée.</p> <p>CYP2C9 Le rucaparib a augmenté la Cmax et l'ASC0-96 h de la S-warfarine, de l'ordre de 1,05 fois (IC à 90 % : 0,99 à 1,12) et de 1,49 fois (IC à 90 % : 1,40 à 1,58), respectivement. Lors de l'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats du CYP2C9 avec un indice thérapeutique étroit (par exemple warfarine, phénytoïne), des ajustements de dose peuvent être envisagés, si c'est indiqué sur le plan clinique. La prudence est recommandée et il faut envisager un suivi supplémentaire du rapport international normalisé (RIN) en cas d'administration concomitante de warfarine, et une surveillance du niveau de phénytoïne si elle est utilisée de façon concomitante avec le rucaparib.</p> <p>CYP2C19 Le rucaparib a augmenté la Cmax de l'oméprazole, de l'ordre de 1,09 fois (IC à 90 % : 0,93 à 1,27) et son ASCinf de l'ordre de 1,55 fois (IC à 90 % : 1,32 à 1,83). Le risque d'effet important sur le plan clinique que représente une administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est probablement faible (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire pour des médicaments co-administrés qui sont des substrats du CYP2C19.</p>	



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
<p>Interaction avec les médicaments substrats de la P-gp, la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1, du MATE2K et de l'UGT1A1</p>	<p><i>In vitro</i>, l'olaparib inhibe le transporteur d'efflux P-gp (CI50 = 76 µm). Par conséquent, il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse causer des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les substrats de la P-gp (par exemple simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine et colchicine). Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patientes recevant ce type de médicaments de façon concomitante.</p> <p><i>In vitro</i>, il a été montré que l'olaparib est un inhibiteur de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1 et du MATE2K. Il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine), de l'OATP1B1 (par exemple bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OTC1 (par exemple metformine), de l'OTC2 (par exemple la créatinine sérique), de l'OAT3 (par exemple furosémide et méthotrexate), du MATE1 (par exemple metformine) et du MATE2K (par exemple metformine). En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine.</p>	<p><i>In vitro</i>, le niraparib inhibe très faiblement la P-gp et la BCRP avec un IC50 = 161 µm et 5,8 µm, respectivement. Bien qu'improbable, une interaction cliniquement significative liée à une inhibition de ces transporteurs d'efflux ne peut être exclue.</p> <ul style="list-style-type: none"> Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substrats de la BCRP (irinotécan, rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine et méthotrexate). <p>Le niraparib est un inhibiteur de MATE 1 et 2 avec un IC50 de 0,18 µm et ≤ 0,14 µm, respectivement. Une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments étant substrats de ces transporteurs (par exemple metformine), administrés en concomitance, ne peut être exclue.</p> <p><i>In vitro</i>, le niraparib inhibe faiblement le transporteur de cations organiques 1 (OCT1) avec un IC50 = 34,4 µm. La prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives qui subissent un transport d'absorption par OCT1 comme la metformine.</p>	<p>Le rucaparib est un puissant inhibiteur de MATE-1 et de MATE2-K, un inhibiteur modéré de l'OCT1, et un faible inhibiteur de l'OCT2. Comme l'inhibition de ces transporteurs pourrait réduire l'élimination de la metformine par les reins et diminuer la capture de la metformine par le foie, la prudence est conseillée lorsque la metformine est administrée en concomitance avec le rucaparib.</p> <p>La pertinence clinique de l'inhibition de l'UGT1A1 par le rucaparib n'est pas claire. La prudence est recommandée lorsque le rucaparib est co-administré avec des substrats de l'UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) chez des patientes présentant l'UGT1A1*28 (métaboliseuses lentes), en raison d'une possible augmentation de l'exposition au SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) et des toxicités associées.</p>	



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib
<p>Interaction avec les médicaments substrats de la P-gp, la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1, du MATE2K et de l'UGT1A1</p>	<p><i>In vitro</i>, l'olaparib inhibe le transporteur d'efflux P-gp (CI50 = 76 µm). Par conséquent, il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse causer des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les substrats de la P-gp (par exemple simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine et colchicine). Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patientes recevant ce type de médicaments de façon concomitante.</p> <p><i>In vitro</i>, il a été montré que l'olaparib est un inhibiteur de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1 et du MATE2K. Il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine), de l'OATP1B1 (par exemple bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OTC1 (par exemple metformine), de l'OTC2 (par exemple la créatinine sérique), de l'OAT3 (par exemple furosémide et méthotrexate), du MATE1 (par exemple metformine) et du MATE2K (par exemple metformine). En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine.</p>	<p><i>In vitro</i>, le niraparib inhibe très faiblement la P-gp et la BCRP avec un IC50 = 161 µm et 5,8 µm, respectivement. Bien qu'improbable, une interaction cliniquement significative liée à une inhibition de ces transporteurs d'efflux ne peut être exclue.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substrats de la BCRP (irinotécan, rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine et méthotrexate). <p>Le niraparib est un inhibiteur de MATE 1 et 2 avec un IC50 de 0,18 µm et ≤ 0,14 µm, respectivement. Une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments étant substrats de ces transporteurs (par exemple metformine), administrés en concomitance, ne peut être exclue.</p> <p><i>In vitro</i>, le niraparib inhibe faiblement le transporteur de cations organiques 1 (OCT1) avec un IC50 = 34,4 µm. La prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives qui subissent un transport d'absorption par OCT1 comme la metformine.</p>	<p>Le rucaparib est un puissant inhibiteur de MATE-1 et de MATE2-K, un inhibiteur modéré de l'OCT1, et un faible inhibiteur de l'OCT2. Comme l'inhibition de ces transporteurs pourrait réduire l'élimination de la metformine par les reins et diminuer la capture de la metformine par le foie, la prudence est conseillée lorsque la metformine est administrée en concomitance avec le rucaparib.</p> <p>La pertinence clinique de l'inhibition de l'UGT1A1 par le rucaparib n'est pas claire. La prudence est recommandée lorsque le rucaparib est co-administré avec des substrats de l'UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) chez des patientes présentant l'UGT1A1*28 (métaboliseuses lentes), en raison d'une possible augmentation de l'exposition au SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) et des toxicités associées.</p>	



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



ANNEXE 2 : POSOLOGIES ET AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE

Source: RCP

De façon générale, les effets indésirables peuvent être pris en charge par des **interruptions et/ou des réductions de dose** en cas de réactions modérées à graves (c.-à-d. CTCAE de **grade 3 ou 4**) et si la prise en charge symptomatique appropriée est insuffisante.

D'autres adaptations de dose peuvent également être recommandées en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A, en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants de la P-gp et chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Se référer au RCP pour plus d'informations.

> Olaparib LYNPARZA

Réduction de la dose	Dose
Dose initiale recommandée	300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour , soit une dose quotidienne totale de 600 mg
Première réduction de dose	250 mg (1 comprimé de 150 mg et 1 comprimé de 100 mg) deux fois par jour , soit une dose quotidienne totale de 500 mg
Deuxième réduction de dose	200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour , soit une dose quotidienne totale de 400 mg



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



> Rucaparib RUBRACA

Réduction de la dose	Dose
Dose initiale recommandée	600 mg deux fois par jour soit une dose quotidienne totale de 1 200 mg
Première réduction de dose	500 mg deux fois par jour (deux comprimés de 250 mg deux fois par jour)
Deuxième réduction de dose	400 mg deux fois par jour (deux comprimés de 200 mg deux fois par jour)
Troisième réduction de dose	300 mg deux fois par jour (un comprimé de 300 mg deux fois par jour)

> Talazoparib TALZENNA

Réduction de la dose	Dose
Dose initiale recommandée	1 mg (1 gélule de 1 mg) une fois par jour
Première réduction posologique	0,75 mg (trois gélules de 0,25 mg) une fois par jour
Deuxième réduction posologique	0,5 mg (deux gélules de 0,25 mg) une fois par jour
Troisième réduction posologique	0,25 mg (une gélule de 0,25 mg) une fois par jour

> Niraparib ZEJULA

Niveau de dose initial recommandé	200 mg (2 gélules de 100 mg) en une prise par jour dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en 1^{re} ligne (sauf pour les patients dont le poids est ≥ 77 kg et dont la numération plaquettaire de base est $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$)	300 mg (3 gélules de 100 mg) en une prise par jour dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant* ou en 1^{re} ligne du cancer de l'ovaire chez les patients dont le poids est ≥ 77 kg et dont la numération plaquettaire de base est $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$.
Première réduction de dose	100 mg/jour	200 mg/jour (deux gélules à 100 mg)
Seconde réduction de dose	Arrêter le traitement	100 mg/jour** (une gélule à 100 mg)

*une dose initiale de 200 mg en traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant pour les patientes pesant moins de 58 kg peut être envisagée.

**Si une réduction de dose en dessous de 100 mg/jour est nécessaire, arrêter ZEJULA.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



- En général, il est recommandé dans un premier temps d'**interrompre le traitement par ZEJULA (mais pas plus de 28 jours consécutifs)** pour permettre à la patiente de récupérer de l'effet indésirable, puis de redémarrer à la même dose.
- Si l'effet indésirable est **récurrent**, il est recommandé d'**interrompre le traitement par ZEJULA et de reprendre à une dose plus faible**.
- Si les effets indésirables **persistent au-delà de 28 jours après l'interruption du traitement**, il est recommandé d'**arrêter ZEJULA**.
- Si les effets indésirables ne **peuvent pas être contrôlés** avec cette stratégie d'interruption et de réduction de dose, il est recommandé d'**arrêter ZEJULA**.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) VERSION 5.0

Affections hématologiques et du système lymphatique					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	Hémoglobine (Hb) < LLN -10,0 g/dL ; < LLN - 6.2 mmol/L ; < LLN-100 g/L	Hb < 10.0 -8,0 g/dL ; < 6.2 -4.9 mmol/L ; < 100 - 80 g/L	Hb < 8,0 g/dL ; < 4.9 mmol/L ; < 80 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité.</i>					
Neutropénie fébrile	-	-	PNN < 1 000/mm ³ avec une température > 38,3 °C ou ≥ 38 °C relevée à deux reprises à une heure d'intervalle	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution des PNN < 1 000/mm³ associée à une température > 38,3 °C ou ≥ 38 °C relevée à deux reprises à une heure d'intervalle.</i>					
Diminution des neutrophiles	< LIN - 1 500/mm ³ ; < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1500-1000/mm ³ ; < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	< 1 000 - 500/mm ³ ; < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	< 500/mm ³ ; < 0,5 x 10 ⁹ /L	
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de neutrophiles dans un échantillon sanguin.</i>					
Diminution du nombre de plaquettes	< LIN - 75,000/mm ³ ; < LIN - 75,0 x 10 ⁹ /L	< 75,000 - 50,000/ mm ³ ; < 75,0 - 50,0 x 10 ⁹ /L	< 50,000 - 25,000/ mm ³ ; < 50,0 - 25,0 x 10 ⁹ /L	< 25,000/mm ³ ; < 25,0 x 10 ⁹ /L	
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de plaquettes dans un échantillon sanguin.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections vasculaires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hypertension	Adulte : PA systolique 120 – 139 mmHg or PA diastolique 80 – 89 mmHg	Adulte : PA systolique 140 – 159 mmHg or PA diastolique 90 – 99 mmHg si valeurs précédentes dans la normale ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant (≥24h) ; augmentation symptomatique > 20 mmHg (diastolique) ou > 140/90 mmHg si valeurs précédentes dans la normale ; nécessitant une monothérapie	Adulte : PA systolique ≥ 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; nécessitant un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit	Adulte : Mise en jeu du pronostic vital (ex. : hypertension maligne, déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive) ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une augmentation pathologique de la pression sanguine.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections respiratoires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dyspnée	Essoufflement lors d'un effort modéré	Essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires.</i>					
Pneumonite	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex. : trachéotomie ou intubation)	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial.	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.</i>					
Mucosite orale	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement.	Douleur modérée ou ulcère sans modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique.	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une inflammation de la muqueuse buccale.</i>					
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires.	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition.	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation.	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation d'écoeurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.</i>					
Vomissement	Intervention non indiquée.	Hydratation intraveineuse en ambulatoire ; intervention médicale indiquée.	Sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation indiquée.	Conséquences potentiellement mortelles.	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopécie	Perte des cheveux ≥50 %, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque.	Perte de cheveux > 50 %, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial.	-	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.</i>					
Photosensibilité	Erythème indolore et érythème couvrant < 10 % de la surface corporelle.	Erythème lisse couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle.	Erythème couvrant > 30 % de la surface corporelle et érythème avec bulles ; nécessitant un traitement par corticothérapie per os ; nécessité d'un traitement antalgique (ex. : morphiniques ou AINS).	Mise en jeu le pronostic vital ; nécessitant une prise en charge urgente	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

Définition : trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS



Investigations					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alanine aminotransférase augmentée	> LSN - 3.0 x LSN si valeur de base normale ; 1.5 - 3.0 x valeur de base si valeur de base anormale.	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale.	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale.	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale.	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.</i>					
Aspartate aminotransférase augmentée	> LSN - 3.0 x LSN si valeur de base normale ; 1.5 - 3.0 x valeur de base si valeur de base anormale.	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale.	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale.	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale.	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin</i>					
Créatinine augmentée	> LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valeur de base ; > 1,5 - 3,0 x LSN.	> 3,0 x valeur de base ; > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de créatinine dans un échantillon biologique.</i>					



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL
ET RELECTEURS



PLUS
D'INFORMATIONS
SUR LES
RECOMMANDATIONS

