



**Association Nationale des Neuro-Oncologues d'Expression Française**

**RECOMMANDATIONS POUR L'ADMINISTRATION  
DES THERAPIES SYSTEMIQUES  
EN NEURO-ONCOLOGIE ADULTE**

**Version 2, Novembre 2016**

Coordonné par (ordre alphabétique)

Docteur Emilie LE RHUN, Neuro-oncologue, Service de Neuro-oncologie, CHRU de Lille

Docteur Nicolas SIMON, Pharmacien, Institut de Pharmacie, CHRU de Lille

Mme Corinne TISON, Infirmière, Service de Neuro-oncologie, CHRU de Lille

Docteur Michèle VASSEUR, Pharmacien, Institut de Pharmacie, CHRU de Lille



Ce document est soutenu par la Société Française de Pharmacie Clinique

**OBJECTIF DE CE GUIDE :**

Chez l'adulte, plus de 5 000 tumeurs primitives malignes cérébrales sont diagnostiquées chaque année en France (InCa 2013). Cependant, si la prise en charge chirurgicale, les visites de contrôle après IRM et les décisions thérapeutiques sont effectuées dans différents sites référents, l'administration des traitements est généralement réalisée dans le centre d'oncologie de rattachement à proximité du domicile du patient afin de limiter les déplacements.

L'objectif de ce travail est de réaliser un guide sur les règles de bonne administration des traitements en neuro-oncologie, dans le but d'harmoniser les pratiques dans les différents établissements pratiquant la neuro-oncologie. Il est notamment élaboré pour aider le personnel infirmier dans la gestion des traitements de neuro-oncologie.

## **METHODOLOGIE :**

### **REFERENTIEL 2015**

- Composition d'un groupe coordonnateur pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, infirmières),
- Elaboration par les rédacteurs d'une première ébauche d'après les données des principales études cliniques internationales disponibles sur Pubmed ayant évalué les différents principes actifs (études de cohortes, études de phase II, études de phase III publiées en langue anglaise),
- Rédaction par les coordonnateurs et un premier groupe de rédacteurs volontaires,
- Intégration des commentaires,
- Relecture auprès d'un groupe élargi de relecteurs volontaires,
- Intégration des commentaires,
- Approbation par le comité scientifique de l'ANOCEF,
- Validation du guide lors de l'AG ANOCEF Amiens 2015,
- Diffusion du guide sur les sites Internet de l'ANOCEF et de la SFPC.

### **MISE A JOUR REFERENTIEL 2016**

- Elaboration par les rédacteurs d'une première ébauche d'après les données des principales études cliniques internationales disponibles sur Pubmed ayant évalué les différents principes actifs (études de cohortes, études de phase II, études de phase III publiées en langue anglaise).
- Rédaction par les coordonnateurs et un premier groupe de rédacteurs volontaires,
- Intégration des commentaires,
- Relecture auprès d'un groupe élargi de relecteurs volontaires,
- Intégration des commentaires,
- Approbation par le comité scientifique de l'ANOCEF,
- Validation du guide lors de la réunion référentiels ANOCEF 2016,
- Diffusion du guide sur les sites Internet de l'ANOCEF et de la SFPC.

**GROUPE DE TRAVAIL (par ordre alphabétique) :****REDACTEURS :**

<b><u>Profession</u></b>	<b><u>Participants</u></b>	<b><u>Affiliations</u></b>	<b><u>Année de participation</u></b>
<b>Pharmaciens</b>	CANONGE Jean-Marie, PH	Pharmacie, IUCT, Toulouse	2015, 2016
	DEMORE Béatrice, MCU-PH	Pharmacie, CHU, Nancy	2015
	NERICH Virginie, MCU-PH	Pharmacie, CHRU, Besançon	2015, 2016
	SIMON Nicolas, MCU-PH	Pharmacie, CHRU, Lille	2015, 2016
	VASSEUR Michèle, PH	Pharmacie, CHRU, Lille	2015, 2016
<b>Médecins</b>	AHLE Guido, PH	Neurologie, CH, Colmar	2015, 2016
	BLONSKI Marie, PH	Neurologie, CHU, Nancy	2015
	BOONE Matthieu, PH	Neuro-oncologie, CHU, Amiens	2015
	DHARANCY Sébastien, PU-PH	Hépatologie, CHRU, Lille	2015, 2016
	DI STEFANO Anna Luisa, CCA	Neurologie, La Salpêtrière, Paris	2015
	FRAPPAZ Didier, PH	Oncologie, CLCC, Lyon	2015, 2016
	GUILLAMO Jean Sébastien, PU-PH	Neurologie, CHU, Caen	2015
	LE RHUN Emilie, PH	Neurochirurgie, CHRU, Lille	2015, 2016
	PROVOT François, PH	Néphrologie, CHRU, Lille	2015, 2016
	TABOURET Emeline, CCA	Neuro-oncologie, CHU, Marseille	2015, 2016
VAULEON Elodie, PH	Oncologie, CLCC, Rennes	2015, 2016	
<b>Infirmières</b>	HERLEMONT Marion	Neurologie, CH, Valenciennes	2015, 2016
	RAVIN Mylène	Neuro-oncologie, La Salpêtrière, Paris	2015
	TISON Corinne	Neuro-oncologie, CHRU, Lille	2015, 2016

**RELECTEURS (Par ordre alphabétique)**

<b><u>Profession</u></b>	<b><u>Participants</u></b>	<b><u>Affiliations</u></b>	<b><u>Année de participation</u></b>
<b>Pharmaciens</b>	DANICOURT-BARRIER Frédérique, PH	Pharmacie, CH, Dunkerque	2015
	ETIENNE-SELLOUM Nelly, PHA	Pharmacie, CLCC, Strasbourg	2015, 2016
	SIMON-OSTOJSKI Elodie, Assistante	Pharmacie, CHRU, Lille	2015, 2016
	TREVIS Sophie, PH	Pharmacie, CHU, Clermont-Ferrand	2015
<b>Médecins</b>	AMIEL BENOUAICH Alexandra, PH	Neurologie, CHU, Toulouse	2015
	CARTALAT CAREL Stéphanie, PH	Neurologie, CHU, Lyon	2015
	CHAUFFERT Bruno, PU-PH	Oncologie médicale, CHU, Amiens	2015
	CHINOT Olivier, PU-PH	Neurologie, CHU, Marseille	2015
	DAGAIN Arnaud, PU-PH	Neurochirurgie, HIA St Anne, Toulon	2015
	DELUCHE Elise, Interne	Oncologie médicale, CHU Limoges	2016
	DUBOIS François, PH	Neuro-oncologie, CHRU, Lille	2015
	GUILLOTON Laurent, PH	Neurologie, CHU, Lyon	2015
	HOANG XUAN Khê, PU-PH	Neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, Paris	2015
	IDBAIH Ahmed, MCU-PH	Neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, Paris	2015, 2016
	LAIGLE-DONADEY Florence, PH	Neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, Paris	2015
	LEBRUN FRENAY Christine, PH	Neurologie, CHU, Nice	2015, 2016
	NOEL Georges, PU-PH	Radiothérapie, CLCC, Strasbourg	2016
	RAMIREZ Carole, PH	Neurochirurgie, CHRU, Lille	2015, 2016
	RICARD Damien, PU-PH	Neurologie, HIA Val de Grâce, Paris	2015
TAILLANDIER Luc, PU-PH	Neurologie, CHU, Nancy	2015	
<b>Infirmiers</b>	BERGOT Lydie	Neurochirurgie, CHU, Brest	2015
	BIFARELLA Fanny	Neurologie, CH, Valenciennes	2015
	DOUCY Benjamin	Neuro-oncologie, CHRU Lille	2015
	DROUART Alice	Neurologie, CH, Valenciennes	2015
	MELLOT Orianne	Neuro-oncologie, CHRU, Lille	2015
	PELOTTE Elodie	Oncologie, CLCC, Rennes	2016
	PIERCHON Isabelle	Soins de support, CH, Valenciennes	2015
	SZUCZREK Caroline	Neurologie, CH, Valenciennes	2015

**TABLES DES MATIERES**

<b><u>LISTE DES ABBREVIATIONS</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>GENERALITES</u></b>	<b><u>13</u></b>
<i>GENERALITES SUR L'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS EN NEURO-ONCOLOGIE</i>	13
<i>REGLES DE BONNES PRATIQUES POUR LES TRAITEMENTS INTRAVEINEUX</i>	17
<i>REGLES DE BONNES PRATIQUES POUR LES TRAITEMENTS PER OS</i>	18
<i>APRES ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS</i>	19
<i>POINT SUR LES ASSOCIATIONS RADIOTHERAPIE – CHIMIOOTHERAPIE</i>	20
<b><u>PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES GLIOMES</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b><u>BEVACIZUMAB (AVASTIN®)</u></b>	<b><u>27</u></b>
<i>RAPPELS</i>	27
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	29
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	32
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	33
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</i>	34
<b><u>BEVACIZUMAB – IRINOTECAN (AVASTIN® – CAMPTO®)</u></b>	<b><u>38</u></b>
<i>RAPPELS</i>	38
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	39
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	40
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	40
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS</i>	40
<b><u>BEVACIZUMAB – CARBOPLATINE (AVASTIN® – CARBOPLATINE)</u></b>	<b><u>44</u></b>
<i>RAPPELS</i>	44
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	44
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	44
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	45
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS</i>	46
<b><u>BEVACIZUMAB – FOTEMUSTINE (AVASTIN® – MUPHORAN®)</u></b>	<b><u>48</u></b>
<i>RAPPELS</i>	48
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	48
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	48
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	50
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</i>	51
<b><u>BEVACIZUMAB – LOMUSTINE (AVASTIN® - BELUSTINE®)</u></b>	<b><u>53</u></b>
<i>RAPPELS</i>	53
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	53
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	53
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	56
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS</i>	56
<b><u>BEVACIZUMAB – TEMOZOLOMIDE (AVASTIN® – TEMODAL®)</u></b>	<b><u>61</u></b>

<b>RAPPELS</b>	<b>61</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>61</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>61</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>63</b>
<b>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</b>	<b>64</b>
<b>CARBOPLATINE</b>	<b>66</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>66</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>67</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>67</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>69</b>
<b>TABLEAU D'ADMINISTRATION</b>	<b>69</b>
<b>FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)</b>	<b>70</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>71</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>71</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>72</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>72</b>
<b>TABLEAU D'ADMINISTRATION</b>	<b>73</b>
<b>LOMUSTINE (CCNU, BELUSTINE®)</b>	<b>74</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>74</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>75</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>75</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>76</b>
<b>PROTOCOLE PCV : PROCARBAZINE (NATULAN®), CCNU OU LOMUSTINE (BELUSTINE®), VINCRIStINE (ONCOVIN®)</b>	<b>78</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>78</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>80</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>80</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>84</b>
<b>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</b>	<b>85</b>
<b>TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)</b>	<b>86</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>86</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>87</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>88</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>91</b>
<b>TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS</b>	<b>92</b>
<b>VINBLASTINE (VELBE®) HEBDOMADAIRE</b>	<b>93</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>93</b>
<b>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</b>	<b>94</b>
<b>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</b>	<b>94</b>
<b>ORDONNANCES DE SORTIE</b>	<b>95</b>
<b>TABLEAU D'ADMINISTRATION</b>	<b>95</b>

<b>PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES MEDULLOBLASTOMES</b>	<b>96</b>
<b>CARBOPLATINE – ETOPOSIDE</b>	<b>97</b>
<i>RAPPELS</i>	97
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	98
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	99
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	100
<i>TABLEAU D'ADMINISTRATION</i>	100
<b>PROTOCOLE COMBAT : CELECOXIB – TEMOZOLOMIDE – ETOPOSIDE – ACIDE 13-CIS-RETINOIQUE</b>	<b>101</b>
<i>RAPPELS</i>	101
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	103
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	103
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	105
<b>PROTOCOLE MEMMAT : BEVACIZUMAB – CELECOXIB – FENOFIBRATE – THALIDOMIDE – ETOPOSIDE – CYCLOPHOSPHAMIDE – CYTARABINE LIPOSOMALE</b>	<b>106</b>
<i>RAPPELS</i>	106
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	113
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	113
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	115
<i>TABLEAU D'ADMINISTRATION</i>	117
<b>PROTOCOLE TOTEM : TOPOTECAN (HYCAMTIN®) – TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)</b>	<b>119</b>
<i>RAPPELS</i>	119
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	120
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	120
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	121
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</i>	122
<b>VINCRIStINE – CARBOPLATINE</b>	<b>123</b>
<i>RAPPELS</i>	123
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	124
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	125
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	125
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</i>	127
<b>PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS GERMINALES PRIMITIVES</b>	<b>128</b>
<b>PROTOCOLE SIOP CNS GCT II : CARBOPLATINE – ETOPOSIDE – IFOSFAMIDE (GERMINOMES)</b>	<b>129</b>
<i>RAPPELS</i>	129
<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	130
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	131
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	132
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</i>	133
<b>PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NON GERMINALES</b>	<b>135</b>
<b>PROTOCOLE SIOP CNS GCT II : CISPLATINE – ETOPOSIDE – IFOSFAMIDE (PEI-NON GERMINOMES)</b>	<b>136</b>
<i>RAPPELS</i>	136



<i>CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION</i>	<b>137</b>
<i>ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE</i>	<b>138</b>
<i>ORDONNANCES DE SORTIE</i>	<b>138</b>
<i>TABLEAUX D'ADMINISTRATION</i>	<b>139</b>
<b><u>GESTION DES PRINCIPALES TOXICITES</u></b>	<b>141</b>
<i>NAUSEES – VOMISSEMENTS</i>	<b>141</b>
<i>TOXICITE HEMATOLOGIQUE</i>	<b>144</b>
<i>TOXICITE HEPATIQUE</i>	<b>147</b>
<i>TOXICITE RENALE</i>	<b>152</b>
<i>HYPERTENSION ARTERIELLE</i>	<b>155</b>
<b><u>LES RISQUES EN CAS D'EXTRAVASATION</u></b>	<b>156</b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b>	<b>157</b>

**AVERTISSEMENT**

Les informations contenues dans ces recommandations contiennent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état clinique pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine. Ces recommandations ne se substituent ni aux données officielles obtenues dans les dictionnaires médicaux reconnus (ex : le dictionnaire Vidal®) ou aux bases de données agréées par la Haute Autorité de Santé (ex : base Thériaque...) ni à l'avis des praticiens de votre service. Certains médicaments existent sous forme de génériques. Les noms commerciaux des principes sont rappelés à titre indicatif. Les médicaments anticancéreux sont soumis à prescription restreinte.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise de l'état des connaissances médico-scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui préside à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ces recommandations et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexacts le temps que ce document soit mis à jour. Une actualisation régulière est prévue. En cas de publication susceptible de modifier significativement les pratiques, une mise à jour d'urgence sera faite et les membres des sociétés savantes seront invités par mail à se référer au document actualisé.

\*\*\*\*\*

## PRESENTATION DU DOCUMENT

***\*Pour chaque protocole, le chapitre est détaillé selon le plan suivant :***

- Rappels
  - Présentation,
  - Effets indésirables (les plus fréquents, mais aussi des effets indésirables « également rapportés », sous-entendu moins fréquents).
  
- Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription
  - Conditions cliniques,
  - Conditions biologiques,
  - Conditions radiologiques.
  
- Administration et surveillance
  - Protocole d'administration
  
- Ordonnances de sortie
  - Ordonnance pour la surveillance biologique,
  - Ordonnance de médicaments pour la rétrocession hospitalière ou la dispensation en officine de ville,
  - Ordonnance d'antiémétique.
  
- Tableaux d'administration

## LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartate aminotransferase
AUC	<i>Area Under the time-concentration Curve</i> (aire sous la courbe)
BNP	Brain Natriuretic Peptide
C	Cure ou cycle
CCI	Cathéter à Chambre Implantable (couramment appelé par un de ses noms commerciaux « PAC »)
CECOS	Centre d'étude et de conservation des ovocytes et du sperme
CPK	Créatine phosphokinase
CMV	Cytomégalovirus
CRP	<i>C-reactive protein</i> / Protéine C réactive
ECG	Electrocardiogramme
Gamma GT	Gamma glutamyl transpeptidase
H	Heure
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IT	Intrathécale
IV	Intraveineux
J	Jour
LCR	Liquide céphalo-rachidien
NFS	Numération formule sanguine
PAL	Phosphatase alcaline
P-gp	<i>Permeability Glycoprotein</i>
SaO <sub>2</sub>	Saturation en oxygène
TA	Tension artérielle
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus varicelle zona

## GENERALITES

---

### *Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie*

Ce chapitre préambule décrit la surveillance minimale à effectuer lors de l'administration d'un traitement de neuro-oncologie. Le médecin peut demander des examens complémentaires en fonction :

- du type de chimiothérapie,
- des effets indésirables,
- de l'évolution clinique du patient.

- ✓ Bilan sanguin : il doit être réalisé et récupéré dans les 24 à 72 heures avant la chimiothérapie.

Comme mentionné dans la plupart des essais cliniques, les chimiothérapies **peuvent être en général administrées** lorsque :

- Le taux de plaquettes  $\geq 100\ 000 /\text{mm}^3$
- Le taux de polynucléaires neutrophiles  $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Les ASAT, ALAT, Phosphatase alcaline :  $\leq 2,5$  fois la norme supérieure.
- En revanche,
  - Si  $>$  à  $2,5$  et  $<$   $5$  fois la norme supérieure : administration possible du médicament. Commencer les investigations hépatiques (cf. chapitre dédié à la toxicité hépatique)
  - Si  $>$   $5$  fois la norme supérieure : pas d'administration. Nécessité d'investigations hépatiques (cf. gestion des toxicités hépatiques)
- L'INR dans les limites thérapeutiques, bilirubine  $\leq 1,5$  fois la limite haute de la norme (cf. gestion des toxicités hépatiques),
- La créatinine : chez les patients dénutris, ou âgés, la valeur de créatininémie peut conduire à une mauvaise estimation des doses calculées (notamment pour le Carboplatine).

Dans les situations où l'administration est nécessaire malgré un bilan biologique correct sans être dans les normes admissibles, l'administration des traitements peut néanmoins être décidée par l'oncologue référent dans certains cas.

- ✓ Toxicité gonadique : vérifier avec l'oncologue référent que les patients en âge de procréer ont été informés du risque avant de débiter toute chimiothérapie.
  - Chez l'homme : oligo-azoospermie parfois définitive en cas de première administration de chimiothérapie. Vérifier avec le médecin si un prélèvement a été réalisé au *Centre d'Etude et de Cryoconservation des Ovocytes et de Spermiologie (CECOS)*;
  - Chez la femme : aménorrhée, ménopause chimio-induite en fonction de l'âge. Une consultation spécialisée peut être proposée dans un centre de fertilité afin de discuter la mise au repos des ovaires, la conservation d'ovocytes, d'ovaires ou d'embryons.
- ✓ Evaluation clinique : à réaliser avant l'administration de chaque cure, notamment :

*- Surveillance de l'état général*

- Vérification du poids. Il est important de peser le patient avant chaque administration de chimiothérapie, car les doses sont calculées en mg/m<sup>2</sup> ou mg/kg. En cas de variation du poids de  $\pm 10\%$  par rapport au dernier poids de référence, il est recommandé de réajuster les doses. Le poids peut également être parfois ajusté à chaque dose sur décision de l'oncologue référent. La surface corporelle peut être limitée à 2 m<sup>2</sup>, selon les habitudes du service. Pour les patients aux corpulences extrêmes (maigreur importante, surpoids ou obésité), en l'absence de recommandations, il peut être proposé d'adapter la posologie au cas par cas et selon le médicament considéré.
- Vérification de la tension artérielle, du pouls,

- Recherche de pathologies associées,
- Surveillance du risque infectieux, vérifier l'absence d'hyperthermie ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), de signes cliniques d'infection (frissons, toux, maux de gorge, signes d'infection urinaire, éruption cutanée).

*\*En présence de signe particulier, il est nécessaire de prévenir le médecin qui décidera de la conduite à tenir.*

*- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation*

- Effectuer une surveillance neurologique standard (surveillance de la conscience, de la motricité et de la sensibilité, des pupilles, du langage, de la cognition, de la coordination et de la marche)
- Faire une évaluation de l'état du patient pendant l'intercure avant l'administration d'une nouvelle cure : modification des signes cliniques, évaluation de la tolérance clinique et biologique du traitement
- Rechercher notamment toute apparition brutale :
  - de céphalées inhabituelles ou ne cédant pas aux traitements antalgiques de palier I usuels (paracétamol, ibuprofène ou autres AINS),
  - d'aggravation ou d'apparition d'un ou de plusieurs déficits neurologiques,
  - d'épisodes évocateurs de crises d'épilepsie.

***Remarque : Le contrôle de l'imagerie cérébrale se fait généralement par IRM tous les 2, 3 voire 4 mois, selon l'avis du médecin référent du patient et selon le type de tumeur. En cas d'aggravation clinique, il se peut que le médecin demande un contrôle plus rapproché.***

*- Surveillance des traitements en cours*

Le traitement pris par le patient au domicile et les éventuelles modifications récentes doivent être notées afin de pouvoir évaluer :

- leur efficacité sur les symptômes traités et réadapter les doses si nécessaire,
- les risques d'interactions avec la chimiothérapie / thérapie ciblée, notamment par induction ou inhibition enzymatique (enzymes de la phase I (ex : Cytochromes P450 3A4) ou de la phase II (ex : uridine glucuronyltransférases) des étapes de biotransformation, interaction au niveau de la P-gp (ex : antiépileptiques, anticoagulants, antiprotéases du VIH, certaines plantes telles que le Millepertuis, le pamplemousse). En cas de doute, il est recommandé de faire appel à votre Pharmacien référent.
- l'apparition d'effets indésirables spécifiques à chaque médicament.

*Remarque : Une attention particulière doit être portée aux traitements corticoïdes dont toute modification de dose doit être notée car elle fait partie des critères de réponse au traitement oncologique lors du suivi des gliomes. La dose minimale efficace de corticoïdes doit toujours être recherchée.*



## Règles de bonnes pratiques pour les traitements intraveineux

### Avant l'administration des traitements

Avant toute administration, l'infirmier/ère doit vérifier :

- L'état du dispositif d'abord veineux (zone cutanée au-dessus et en regard de la chambre) ou de l'état veineux (pose du CCI avant de débiter toute chimiothérapie intraveineuse dans la mesure du possible). Tout doute sur la possibilité d'utiliser ce dispositif doit être levé avant le branchement de la chimiothérapie. Dans certaines circonstances et après avis médical, certains médicaments peuvent être administrés par voie veineuse périphérique (en attendant la pose du CCI). Les risques liés à l'extravasation et leur prise en charge sont abordés à la fin du document.
- La concordance entre l'identité du patient et celle notée sur la poche de traitement,
- La concordance entre le médicament et la dose notée sur l'étiquette de la poche et celles de la prescription,
- L'intégrité du conditionnement (poche pour perfusion, seringue ou autre), le solvant (G5%, NaCl 0,9%), le mode de conservation du produit et la date et l'heure limite d'utilisation. Un filtre peut être placé pour l'administration le cas échéant.

### L'administration :

- Mettre une tenue adaptée aux cytotoxiques selon le protocole en vigueur dans l'établissement (cf. procédure spécifique),
- Repérer le capital veineux (afin de limiter le risque d'extravasation, il est préférable de proposer au patient un CCI),
- S'assurer du retour veineux avant la pose et entre chaque administration de cytotoxique,
- Respecter le débit d'administration. L'utilisation de pompes à perfusion est à privilégier,
- Procéder au rinçage de la veine avant et après chaque administration de cytotoxique. Attention à ce que l'opération de rinçage soit faite avec suffisamment de solution (50 à 100 ml selon le dispositif d'administration) en prenant soin d'utiliser une solution compatible avec le médicament administré.
- Utiliser de dispositifs d'administration opaques pour les produits sensibles à la lumière.

*Remarque : il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 8 jours entre la pose et l'utilisation du CCI. En effet, dans une cohorte évaluant 815 patients consécutifs, il a été montré que le taux de morbidité était de 24,4%, 17,1% et 12,1% lorsque la période d'attente entre la pose et l'utilisation du CCI était respectivement de 0 – 3 jours, 4 – 7 jours ou > 7 jours ( $p < 0,01$ ). (Narducci et al., 2011). **Niveau 2***  
*La bonne cicatrisation de la loge du CCI doit être vérifiée avant utilisation de celle-ci.*

### *Règles de bonnes pratiques pour les traitements per os*

- Les gélules ou comprimés sont à manipuler avec des gants par le personnel soignant. Les femmes enceintes sont invitées à ne pas manipuler ces médicaments pour les préparer aux malades afin de ne pas les exposer inutilement.
- Les gélules ou les comprimés **ne doivent** pas être **ouverts, écrasés, ni mâchés**. Les gélules ou comprimés sont à administrer avec un grand verre d'eau. Il est nécessaire de bien rincer la bouche après administration,
- Si la dose prescrite ne correspond pas à un multiple du dosage par unité de prise (gélule ou comprimé), elle sera arrondie au multiple le plus proche du dosage pour éviter de devoir broyer ou casser les formes pharmaceutiques,
- Si des **vomissements** surviennent après l'administration de la dose **ne pas redonner une 2<sup>ème</sup> dose**. Face à l'absence de consensus, ceci peut être discuté avec l'oncologue référent et le pharmacien.
- Si la prise se fait au domicile du patient (exemple : Témazolomide, Procarbazine), les gélules ou les comprimés doivent être conservés dans un endroit sécurisé (hors de portée des enfants et des animaux domestiques),
- Si des gélules ou des comprimés ne sont pas utilisés, ils doivent être rapportés à la pharmacie dans leur emballage. En aucun cas le produit ne doit être jeté dans la poubelle ménagère.
- Il est fondamental de rappeler au patient l'importance de l'observance qui doit être vérifiée lors des visites de suivi. Il est nécessaire de discuter avec le patient les difficultés rencontrées au cours de la prise des traitements afin d'améliorer au mieux l'observance.

### *Après administration des traitements*

- Donner les ordonnances de bilan sanguin pour la surveillance biologique et/ou d'antiémétiques ( $\pm$  facteurs de croissance hématopoïétiques)
- Donner la date du rendez-vous pour la prochaine cure/cycle en respectant l'intervalle de temps entre 2 cures/cycles de chimiothérapie,
- Le nombre de cycles sera déterminé par le médecin référent du patient en fonction de l'évolution et de la tolérance clinique et de dernières données de la science.

Remarque : Ne jamais avancer une cure de chimiothérapie **sauf sur avis médical**

### *Point sur les associations radiothérapie – chimiothérapie*

Le développement des traitements de rattrapage dans les tumeurs cérébrales a permis de conserver la qualité de vie de certains patients voir de prolonger leur vie. Ces traitements font appel soit à des médicaments dont l'action reste peu connue en x<sup>ième</sup> ligne, soit à une radiothérapie plus sophistiquée mais dont l'évaluation ne peut pas être considérée comme optimale. L'association de ces deux traitements aux risques peu évalués doit conduire à la prudence. Si des associations de médicaments et de la radiothérapie sont possibles voire souhaitables certaines sont inutiles voire définitivement déconseillée.

#### *Bévacizumab (Avastin®) – Thalidomide*

La radiothérapie augmente de façon importante l'expression de VEGF via des facteurs transactivateurs comme p53 ou NFκB (Lund et al., 2004). Cibler le VEGF avec la radiothérapie semble donc pertinent (Niyazi et al., 2016). L'action du bévacizumab n'est pas de rendre normale la distribution vasculaire mais en l'associant à l'irradiation c'est la fenêtre d'opportunité comme le dit Jain et al. (Jain et al., 2007). C'est plus dans une relative normalisation de la fonction vasculaire que dans une normalisation anatomique qu'il faut juger l'intérêt de l'association. Cependant l'association semble produire des effets paradoxaux, d'une part en diminuant l'hypoxie tumorale et favorisant l'effet de la radiothérapie, et d'autre part entraînant une glycolyse anaérobie des cellules (Niyazi et al., 2016). L'association des deux traitements améliore significativement la survie sans progression des patients sans augmenter la survie globale (Fu et al., 2016). En termes de récurrence, l'action des deux traitements semble synergique localement et régionalement (Antoni et al., 2016). L'association ne semble pas augmenter de façon majeure les risques d'hémorragie.

La thalidomide plus ancienne que le bévacizumab a un effet anti-angiogénique. Son utilisation avec l'irradiation est donc logique dans le but, non clairement démontré, de régulation du VEGF puisque les tumeurs dont l'expression de VEGF est la plus importante ont les plus mauvais pronostics. L'utilisation concomitante a été essayée,

dans le cadre d'un essai de phase II avec le témozolomide et la radiothérapie, sans être convaincante en termes de survie sans progression et de survie globale (Chang et al., 2004) mais avec un taux de complication chez l'enfant relativement élevé (Chang et al., 2007).

### Carboplatine

La potentialisation des sels de platines fait appel à des mécanismes relativement comparables quel que soit le principe actif. Le carboplatine a un effet plus synergique qu'additif et l'interaction est optimale si le carboplatine est administré peu de temps avant ou peu de temps après la radiothérapie (Scalliet et al., 1999). Les interactions incluent de façon prépondérante l'augmentation de l'inhibition de la réparation des lésions sub-létales ou potentiellement létales et la radiosensibilisation des cellules hypoxiques. Par ailleurs d'autres mécanismes ont été décrits, augmentation des dommages de l'ADN inhibant sa réplication, blocage cellulaire en G2M, combinaison aux radicaux aqueux créant des intermédiaires hautement réactifs entraînant une altération des néo-vaisseaux tumoraux (Durdax C. 2004). Bien que synergique, la tolérance est plus acceptable qu'avec le cisplatine. Cependant, il faut noter des effets cutanés à type de dermites suintantes voire hémorragiques, d'autant plus si l'association combine des taxanes (ex : paclitaxel ou docétaxel). Dans le cadre des médulloblastomes, la phase de chimiothérapie doit avoir lieu avant la radiothérapie. En effet, l'irradiation cranio-spinale limite la récupération médullaire. Il est donc plus difficile de délivrer le nombre de cures adéquates si la chimiothérapie est faite après la radiothérapie.

### Témozolomide (Témodal®)

La potentialisation des gliomes par le témozolomide et la radiothérapie semble différer selon que les cellules sont déficientes en O-MéthylGuanine-AND-MéthylTransférase (MGMT) ou non. Cependant si le mécanisme de radiosensibilisation semble différent, les cellules MGMT+ et – bénéficient de cette association (Stupp et al., 2007). D'autre part, si les cellules qui présentent une

méthylation de la MGMT semblent mieux répondre à la combinaison, ce n'est pas systématiquement le cas (Hegi et al., 2005). L'association augmente l'apoptose dans les cellules déficientes sous forme de deux pics, alors qu'il n'y a qu'un seul pic précoce dans les cellules proficientes. Dans les cellules tumorales gliales la combinaison augmente les cassures double-brin de l'ADN. Cette augmentation n'est pas mise en évidence dans les cellules astrocytaires normales. L'augmentation du nombre de cassures double-brin serait due d'une part à la combinaison des deux traitements mais aussi du fait de la diminution de la réparation *per se* et de la présence concomitante des deux traitements (Chakravati et al., 2004). Une autre raison est que le témozolomide, non connu pour faire des doubles cassures de l'ADN, provoque des simples cassures à proximité de celles provoquées par la radiothérapie augmentant ainsi leur nombre (Reddy et al., 2005).

#### Irinotécan (Campto®)/étoposide

Concernant les inhibiteurs de la topoisomérase I ou II, il a été montré que l'association à la radiothérapie permettait une radiosensibilité doublant la mort cellulaire de cellules de gliome mais aussi retardant la repousse de tumeurs gliales xénogreffées sur des souris (Chastagner et al., 1999). Ces chimiothérapies ont une action sur la réparation et la réplication de l'ADN (Kingsbury et al., 1991; Pinel et al., 2006). L'action radiopotentialisatrice serait plus marquée pour les cellules en phase S (Lamond et al., 1996). La toxicité serait par ailleurs acceptable (Bernier-Chastagner et al., 2005). Une méta-analyse semble montrer que l'étoposide aurait de meilleurs résultats que l'irinotécan, mais l'étude ne sépare pas de façon spécifique les patients qui ont eu ou pas une irradiation, surtout pour des groupes de petit taille (Leonard et al., 2013).

#### Procarbazine (Natulan®)

La procarbazine a été montré comme un radiosensibilisateur, conduisant à un équivalent effet-oxygène d'environ 2,8 (Roberts PB, 1979). Cependant son utilisation

concomitamment à la radiothérapie n'a pas été explorée de façon extensive pour les tumeurs cérébrales.

#### Carmustine (Bicnu<sup>®</sup>, Gliadel<sup>®</sup>)/Fotémustine (Muphoran<sup>®</sup>)/Lomustine (Belustine<sup>®</sup>)

Agents alkylants de la famille des nitrosourées, ces traitements ont rarement été utilisés concomitamment à la radiothérapie du fait du nombre de traitement faisable sur la durée de 6 semaines de la radiothérapie. Le plus intéressant est la carmustine (Gliadel<sup>®</sup>) mis dans la cavité opératoire et présent lors de l'irradiation. Chez les patients atteints de glioblastomes et porteurs de l'implant, il a été montré un gain de survie globale lors d'un traitement de première intention ou lors de la récurrence, même associé au témozolomide (Gutenberg et al., 2013). Il n'est pas possible de conclure que cette association a un effet synergique ou supra-additif. Cependant il a été observé une augmentation des œdèmes réactionnels avec l'irradiation (Noel et al., 2012). Récemment, une étude a montré que l'association irradiation hypofractionnée en conditions stéréotaxiques / fotémustine était faisable sans toxicité rédhibitoire (Minniti et al., 2015).

#### Ifosfamide (Holoxan<sup>®</sup>)/cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>)

Agents alkylants de la famille des moutardes phosphoramiques, ils ont une action indépendante du cycle cellulaire. L'association concomitante est difficile à définir car le mécanisme exact de ces deux principes actifs est peu connu. La coopération doit être spatiale puisque ces chimiothérapies agissent en créant des ponts interbrins de l'ADN, dommages peu fréquents et différents de ceux de la radiothérapie. Du fait de l'absence de gain attendu de la combinaison des deux traitements et le risque de complications, l'association n'est pas recommandée.

### Vincristine (Oncovin®)/Vinblastine (Velbé®)

La vincristine et la vinblastine sont toutes les deux des vinca-alcaloïdes. Leur injection 24h00 avant l'irradiation entraîne une accumulation des cellules en phase G2/M particulière radiosensible. Théoriquement les deux médicaments pourraient être efficacement utilisés concomitamment dans les gliomes comme ils l'ont été dans d'autres cancers (Grau et al., 1994; Edelstein et al., 1996). Cependant, il a été décrit un risque d'accentuation des dermatites bien que cela n'ait pas été mis en évidence dans une étude associant radiothérapie et vincristine dans les médulloblastomes (Salama et al., 2006).

### Méthotrexate

Le méthotrexate inhibe de façon compétitive la dihydrofolate reductase (DHFR) qui bloque les cellules en phase G1/S, phase potentiellement radiosensible. Cependant, des expériences mettant en contact le méthotrexate 45 minutes avant l'irradiation ont montré une radiosensibilisation des cellules alors que celles-ci n'avaient clairement pas eu le temps d'être synchronisées dans une phase radiosensible. Une autre explication serait que l'inhibition de l'enzyme entraînerait une augmentation du dihydrofolate par lui-même toxique, la résultante serait une additivité simple des effets anti-tumoraux (Morris et al., 1983). Un des risques de l'association est l'apparition d'une leucoencéphalopathie qui est loin d'être rare. Cependant, celle-ci peut apparaître indépendamment de l'irradiation et il ne semble pas qu'il y ait un risque augmenté en fonction de la dose ou du volume d'irradiation, de la dose de méthotrexate (Kim et al., 2011) bien que ces constatations restent controversées (Batchelor et al., 2003 ; Thiel et al., 2010). La combinaison concomitante doit être évitée et l'ordre méthotrexate puis radiothérapie semble un peu moins délétère que radiothérapie puis méthotrexate.



### Cytarabine liposomale (Dépocyte®)

Du fait de l'absence de données précises sur l'interaction des deux traitements leur utilisation concomitante doit être évitée sauf cas particuliers notamment en cas de radiothérapie focalisée dans un contexte de méningite tumorale dont le pronostic est généralement sombre.

### Acide 13-cis-rétinoïque et Interféron

L'association a été testée dans les gliomes avec la radiothérapie sans montrer de gain majeur en termes de survie sans maladie ou de survie globale (Dillman et al., 2001). Cependant des expérimentations ont montré soit une augmentation de la radiosensibilité quand les principes actifs étaient administrés pendant la radiothérapie (Gerweck et al., 1998) soit au contraire une radiorésistance quand elles étaient données quelques jours avant la radiothérapie (Mason et al., 1994). Il semble, au vu de ces résultats, que la radiothérapie doit être retardée d'au moins six demi-vies après injection du principe actif à la plus longue demi-vie.

**PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES GLIOMES**

## BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg/14 jours**

**Ou Bévacizumab (Avastin®) 15 mg/kg/21 jours**

Bibliographie : Friedman 2009 ; Raizer et al., 2010; Chinot et al., 2014 ; Gilbert et al., 2014

### Rappels

Bévacizumab (Avastin®)

### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	25 mg/ml (4, 16 ml)	2 – 8°C

Présentation sous forme injectable, flacon de 100 et 400 mg.

Bévacizumab (Avastin®) est une thérapie ciblée dirigée contre le VEGF. C'est un anticorps monoclonal anti-VEGF uniquement disponible en pharmacie hospitalière.

**En cas d'[extravasation](#), le Bévacizumab (Avastin®) est non irritant, non vésicant.**

### Effets indésirables

Les plus fréquents :

- **Hypertension artérielle (HTA)**,
- **Retard de cicatrisation**, hémorragies,
- Protéinurie pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique (risque accru chez les personnes ayant des antécédents d'HTA), surveillance de la créatinine,
- Risque d'insuffisance rénale aiguë (microangiopathie thrombotique).

Egalement rapportés :

- accidents thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral AVC, accident ischémique transitoire AIT, infarctus du myocarde) ou veineux

(**phlébite ou thrombose veineuse profonde des membres inférieurs**, embolie pulmonaire),

- digestifs : mucite, aphtose, douleur abdominale, perforation intestinale, fistule digestive (rare), hémorragie digestive (rare),
- dysphonie,
- allergie,
- encéphalopathie postérieure réversible,
- arthralgies.

En raison du retard de cicatrisation qu'il induit, le Bévacicumab (Avastin®) est **incompatible avec une chirurgie** (sauf urgence). La cicatrice de la chambre-implantable doit être surveillée. Il est nécessaire d'observer une fenêtre thérapeutique pour toute chirurgie intercurrente ne pouvant pas attendre la fin du traitement.

Pour une chirurgie lourde (ex : neurochirurgie) attendre 4 semaines avant l'instauration de Bévacicumab (Avastin®), si le traitement est déjà commencé effectuer une fenêtre thérapeutique de 4 semaines sans Bévacicumab (Avastin®) avant la chirurgie et 4 semaines après la chirurgie (voire 14 jours après une biopsie cérébrale – protocole ATAG) pour reprendre le traitement.

Une petite chirurgie (par ex. extraction dentaire, pose de CCI), pourra toutefois être envisagée sous Bévacicumab (Avastin®) sans interruption du traitement mais sous surveillance rigoureuse. Dans l'idéal, la pose du CCI et les soins dentaires sont recommandés avant le début du traitement (idéalement 7 jours entre la pose de la CCI et le démarrage du traitement). L'ablation des fils ne se fera pas avant au moins J15 post-opératoire, et une surveillance accrue de la plaie sera nécessaire (Reyes-Botero, 2013).

## Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

### Conditions cliniques

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

- Surveillance particulière liée à l'utilisation du Bêvacizumab (Avastin®)

*Remarque : la constatation de la présence d'un de ces signes ne contre-indique pas forcément d'administration du traitement, mais doit être signalée au médecin référent.*

#### a) Hypertension artérielle

Prise de la tension artérielle (TA) après 5 minutes de repos (patient couché de préférence)

Si TA  $\leq$  150/100 mmHg : OK pour administrer le bêvacizumab (Avastin®)

Si TA > 150/100 mmHg :

- si hypertension artérielle connue (> 140 mm Hg / 90 mm Hg selon l'OMS), s'assurer que la personne est bien observante de son (ses) traitement(s) antihypertenseur(s), laisser la personne au calme et reprendre la tension 30 minutes après
- si hypertension artérielle non connue ou traitement(s) bien pris, mettre la personne au calme, proposer une relaxation par un toucher détente, reprendre la TA. Si la tension reste > 150/100 mmHg prévenir le médecin qui décidera de la conduite à tenir.
- Une surveillance de la TA peut être réalisée au domicile selon les recommandations de la société française d'HTA (règle des 3) et rapporter dans un carnet de suivi. En automesure tensionnelle (AMT), les mesures sont recommandées en position assise avec trois mesures le matin au petit-déjeuner, trois mesures le soir avant le

coucher, trois jours de suite (règle des 3), les mesures étant espacées de quelques minutes (SFHTA).

b) Epistaxis répétées

Noter alors la fréquence et la quantité, prévenir le médecin qui sera peut-être amené à demander une consultation auprès d'un ORL.

c) Douleur d'un (des) membre(s) inférieur(s) et/ou apparition d'un œdème

Mesure des pulsations au repos et de la température afin de détecter une dissociation pouls/température. Palpations des mollets à la recherche d'un signe de phlébite.

Si doute sur la présence d'une phlébite : allonger la personne, prévenir le médecin qui après auscultation pourra demander un écho doppler des membres inférieurs et un bilan sanguin.

d) Apparition ou aggravation d'une dyspnée de repos et/ou d'effort, d'une hémoptysie, d'une douleur thoracique ou d'une tachycardie faisant suspecter une embolie pulmonaire

Dans ce cas, allonger la personne, prendre sa saturation, prévenir le médecin.

Un gaz du sang pourra être prescrit associé à un bilan sanguin standard + CPK, troponine, BNP ( $\pm$  D-dimères), de même qu'un angioscanner en urgence (celui-ci pouvant être demandé d'emblée).

e) Douleur abdominale (accompagnée ou non d'une hyperthermie), rectorragies ou méléna (prévoir une consultation en gastro-entérologie). Il s'agit d'une urgence vitale potentielle. Un scanner digestif doit être demandé en urgence dans certains cas. Prévenir le médecin.

f) Douleur dentaire (accompagnée ou non d'une hyperthermie). Prévoir toutes les extractions dentaires si possible avant le démarrage du traitement. En cas d'intervention intercurrente, se référer au paragraphe sur la chirurgie.

g) Dysphonie

### Conditions biologiques

- Plaquettes :  $\geq 80\ 000$  voire  $50\ 000/\text{mm}^3$  (protocole EORTC 26101) laissé à discrétion du prescripteur et/ou des différents protocoles d'essai clinique (valeurs généralement proposées dans les essais cliniques),
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine (contrôle de la fonction rénale surtout en cas de protéinurie),
- Protéinurie : risque de syndrome néphrotique,
  - Bandelette urinaire :
    - Si absence de protéinurie : administration du traitement.
    - Si protéinurie (à partir de 1 croix sur la bandelette) : quantifier la protéinurie des 24 heures ou réaliser un rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon urinaire (spot urinaire). Surveillance toutes les 2 cures si le résultat reste stable ou plus rapprochée si on passe de 1 à 3 croix.
  - Protéinurie des 24h ou sur spot urinaire :
    - Si protéinurie  $< 1\ \text{g}/24\text{h}$  : administration du traitement,
    - Si protéinurie comprise entre 1 et 3  $\text{g}/24\text{h}$  : administration du traitement et demander l'avis d'un néphrologue.
  - Si protéinurie  $\geq 3\ \text{g}/24\text{h}$  : avis du néphrologue avant l'administration du traitement.

(Cf avis sur le site de la Société Francophone de Néphrologie :

<http://www.sfnfdt.org/sn/esociete/groupes/angiogeniques/antiangio2.htm>).

### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

**Particularité pour Bévacicumab** : s'assurer auprès du médecin référent de l'absence d'hémorragie cérébrale contre-indiquant l'administration du médicament.

### *Administration et surveillance*

Vérifier que la poche était au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) si la préparation n'est pas extemporanée,

La dose de Bévacicumab (Avastin®) administrée est de :

**•10 mg/kg toutes les 2 semaines**

**•15 mg/kg toutes les 3 semaines**

Il n'y a pas de dose maximale par administration (par ex. une personne de 120 kg recevra 1200 mg).

Le Bévacicumab (Avastin®) est **INCOMPATIBLE avec le G5%**. La ligne de perfusion se fera donc avec du **NaCl 0,9%**.

Le Bévacicumab (Avastin®) doit être administré **seul** et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

#### Administration de Bévacicumab (Avastin®) :

Juste avant la pose = H0,

Puis à H0+2 ± H0+4 selon prescription médicale.

Après quelques cycles, s'il n'y a eu aucun problème d'HTA, le médecin pourra décider de diminuer la surveillance à H0+2 aussi bien pour la dose de 10 mg/kg que pour la dose de 15 mg/kg.

Comme tout traitement médicamenteux et plus particulièrement les biothérapies, le Bévacicumab (Avastin®) peut provoquer **une réaction allergique**. Afin de limiter ce risque, les premières cures seront administrées sur un temps plus long que les suivantes. Ainsi, la dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.



**Cycle 1 en 1h30**

**Cycle 2 en 1h00** (si le 1<sup>er</sup> cycle a été bien supporté)

Et si la tolérance est bonne, **cycle 3 et suivants en 30 min**

Ne **jamais** administrer par **voie IV rapide ou en bolus**, l'utilisation d'une pompe est donc obligatoire.

### *Ordonnances de sortie*

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- hémogramme avec numération formule + plaquettes,
- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, clairance de la créatinine,
- protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie/ 24h sur demande particulière du médecin).

*Tableaux d'administration***PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES****CYCLE 1 : Bévacicumab (Avastin®) 10mg/kg en 1h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	01h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage <b>après</b> le Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**CYCLE 2 : Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg en 1h00**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	01h00	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h00		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**CYCLE 3 et suivants : Bêvacizumab (Avastin®) 10 mg/kg en 00h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00 h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bêvacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9%  100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bêvacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 15 mg/kg TOUTES LES 3 SEMAINES****CYCLE 1: Bévacizumab (Avastin®) en 01h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	01h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**CYCLE 2 : Bévacizumab (Avastin®) en 01h00**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	01h00	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h00		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**CYCLE 3 et suivants : Bévacicumab (Avastin®) en 00h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**BEVACIZUMAB – IRINOTECAN (AVASTIN® – CAMPTO®)****Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours +****Irinotécan (Campto®) à 125 mg/m<sup>2</sup> ou 340 mg/m<sup>2</sup> si association à un anti-épileptique inhibiteur enzymatique tous les 14 jours**

Bibliographie : Friedman et al., 2009 ; Kreisl et al, 2009, Vredenburgh 2007, Zhang et al., 2012

**Rappels**

Bévacizumab (Avastin®)

Cf. Chapitre [Bévacizumab \(Avastin®\) seul.](#)

Irinotécan (Campto®)

**Présentation**

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	20 mg/ml (2, 5, 15 ml)	2 – 8°C

L'irinotécan est un inhibiteur de la topoisomérase I. Présentation sous forme injectable, flacon de 100 et 400 mg uniquement disponible en pharmacie hospitalière.

**En cas d'[extravasation](#), l'irinotécan (Campto®) est irritant.**

**Effets indésirables**Les plus fréquents :

- **Neutropénie, anémie,**
- **Diminution de l'appétit,**
- **Mucite,**
- **Syndrome cholinergique,**
- **Diarrhées (immédiates et retardées), vomissements, nausées, douleur abdominale**
- Infections,

- Thrombocytopénie,

Egalement rapportés :

- candidose gastro-intestinale,
- hypomagnésémie,
- rash, signes cutanés,
- confusion, céphalées,
- thromboembolie.

En raison de la possible survenue de diarrhées retardées, les patients doivent être prévenus de ce symptôme pouvant être parfois sévère. Une prescription préventive de loperamide (Imodium®) doit être remise lors de la sortie de l'HDJ. En cas de diarrhées aqueuses profuses, le patient doit consulter son médecin traitant en urgence.

***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

Cf. Chapitre [Bévacizumab \(Avastin®\) seul](#).

La dose d'irinotécan (CAMPTO®) est fonction du type d'anti-épileptique pris par le patient. En effet, certains anti-épileptiques sont inducteurs enzymatiques (AEIE), tels que Carbamazépine (TEGRETOL®), Phénobarbital (GARDENAL®), Phénytoïne (DI-HYDAN®), Fosphénytoïne (PRODILANTIN®), Ethosuximide (ZARONTIN®) et Oxcarbazépine (TRILEPTAL®). Ils interagissent avec le métabolisme de l'irinotécan, dont la dose doit être augmentée à 340 mg/m<sup>2</sup>. En absence d'association avec un anti-épileptique inducteur enzymatique, la dose d'irinotécan est 125 mg/m<sup>2</sup>.

La bilirubine doit être également vérifiée avant de débiter une perfusion de CAMPTO®.

### *Administration et surveillance*

**Un cycle = 14 jours.**

Cf. les paragraphes d'administration et surveillance des chapitres [Bévacizumab \(Avastin®\)](#).

### *Ordonnances de sortie*

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville :

- hémogramme avec numération formule + plaquettes
  - ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie
  - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
  - Bilirubinémie libre et conjuguée
  - CRP
  - Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)
- Ordonnance NFS plaquettes, Bilan hépatique, bilirubinémie au minimum tous les 14 jours

### *Tableaux d'administrations*

Le plus souvent Campto est associé au Bévacizumab (Avastin®) en première ligne, d'où la durée de l'AVASTIN de 90 minutes lors du 1<sup>er</sup> cycle, 60 minutes lors du 2<sup>ème</sup> et 30 minutes à partir du 3<sup>ème</sup> cycle). Les durées de surveillance devront également être adaptées dans ce cas.



**PROTOCOLE IRINOTECAN (CAMPTO®) 125 mg/m<sup>2</sup> (ou 340 mg/m<sup>2</sup> SI ASSOCIATION A UN ANTIÉPILEPTIQUE INDUCTEUR ENZYMATIQUE) – BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES**

**C1 J1 Irinotécan (CAMPTO®) et Bévacicumab (AVASTIN®) (la première administration doit être faite durant 1h30)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche que méthylprednisolone
Atropine (à discuter selon avis oncologue)	0,25 mg	SC		00h00		
<b>Irinotécan (Campto®)</b>	<b>125 mg/m<sup>2</sup> (ou 340 mg/m<sup>2</sup> si AEIE)</b>	IVL	01h30	00h15	G5% 250 ml	Poche à l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15	01h45		Rinçage <b>après</b> Campto
Surveillance H0				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h30	03h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	03h40		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab
Surveillance H0+2				05h40		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				07h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**C2 J1 Irinotécan (CAMPTO®) et Bévacicumab (AVASTIN®) (avec perfusion du Bévacicumab sur  
1h00)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche que Méthylprednisolone
Atropine (à discuter selon avis oncologue)	0,25 mg	SC		00h00		
<b>Irinotécan (Campto®)</b>	<b>125 mg/m<sup>2</sup> (ou 340 mg/m<sup>2</sup> si AEIE)</b>	IVL	01h30	00h15	G5% 250 ml	Poche à l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15	01h45		Rinçage <b>après</b> campto
Surveillance H0				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h00	03h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	03h10		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab
Surveillance H0+2				05h10		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**A partir de C3 J1 Irinotécan (CAMPTO®) et Bévacicumab (AVASTIN®) (avec perfusion du Bévacicumab sur 0h30)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche que méthylprednisolone
Atropine (à discuter selon avis oncologue)	0,25 mg	SC		00h00		
<b>Irinotécan (Campto®)</b>	<b>125 mg/m<sup>2</sup> (ou 340 mg/m<sup>2</sup> si AEIE)</b>	IVL	01h30	00h15	G5% 250 ml	Poche à l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15	01h45		Rinçage <b>après</b> campto
Surveillance H0				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	00h30	02h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	02h40		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab
Surveillance H0+2				04h40		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

## BEVACIZUMAB – CARBOPLATINE (AVASTIN® – CARBOPLATINE)

---

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours +  
Carboplatine AUC5 tous les 28 jours**

Bibliographie : Thompson et al., 2010 ; Field et al., 2013

### *Rappels*

Bévacizumab (Avastin®)

Cf. Chapitre [Bévacizumab \(Avastin®\) seul.](#)

Carboplatine

Cf. Chapitre [Carboplatine seul.](#)

### *Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription*

Cf. Chapitre [Carboplatine seul](#) et [Bévacizumab \(Avastin®\) seul.](#)

### *Administration et surveillance*

**Un cycle = 28 jours avec injection à J1, le Carboplatine et le  
Bévacizumab (Avastin®) et à J15, le Bévacizumab (Avastin®) seul.**

Cf. les paragraphes d'administration et surveillance des chapitres  
[Bévacizumab \(Avastin®\)](#) et [Carboplatine.](#)

**Nous avons donc comme schéma :****C1 J1, C1 J15 avec Bévacicumab (Avastin®) en 10 mg/kg toutes les 2 semaines**

C1 J1 : Bévacicumab (Avastin®) + Carboplatine (cycle 1)

C1 J15 : Bévacicumab (Avastin®) seul

C2 J1 : Bévacicumab (Avastin®) + Carboplatine (cycle 2)

C2 J15 : Bévacicumab (Avastin®) seul

Poursuite jusqu'à progression

***Ordonnances de sortie***

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville :

- Hémogramme avec numération formule + plaquettes
- Ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Bilirubinémie libre et conjuguée
- CRP
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)
- Ordonnance NFS plaquettes tous les 14 jours

**Tableaux d'administrations**

Dans la plupart des situations, ce protocole est utilisé après une ou plusieurs autres lignes thérapeutiques. Dans ces cas, le patient aura déjà reçu plusieurs injections de Bévacicumab (Avastin®), d'où un passage possible en 30 min du Bévacicumab (Avastin®) et d'une manière générale une surveillance tensionnelle réduite à H0+2.

Par contre, s'il s'agit d'une première administration de Bévacicumab, il est nécessaire d'administrer celui-ci sur une durée de 1h30 lors de la première perfusion puis de 1h00 lors de la seconde perfusion, puis de 30 minutes pour les cures suivantes. Les durées de surveillance devront également être adaptées dans ce cas.

**Protocole Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg toutes les 2 semaines**  
**Carboplatine toutes les 4 semaines**

**C1 J1 Bévacicumab (Avastin®) 01h30 si première administration (le plus souvent en 00h30 si bevacizumab a déjà été administré)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00		Dilution possible dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00		Dilution possible dans la même poche que méthylprednisolone
<b>Carboplatine</b>	AUC 5	IVL	01h00	00h15	G5% 250 ml	Poche à l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15	01h15		Rinçage <b>après</b> Carboplatine
Surveillance H0				01h30		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	00h30	01h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	02h00		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab
Surveillance H0+2				03h30		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				05h30		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**C1 J15 Bévacizumab (Avastin®) 00h30 (si bevacizumab a déjà été administré)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

## BEVACIZUMAB – FOTEMUSTINE (AVASTIN® – MUPHORAN®)

**Induction : Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J8**

**Pause de 3 semaines ;**

**Maintenance : Bévacizumab (Avastin®) 15 mg/kg tous les 21 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours**

**ou**

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours + Fotémustine (Muphoran®) 80 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours**

**ou**

**Bévacizumab (Avastin®) 15 mg/kg tous les 21 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours**

Bibliographie : Bihan et al., 2012 ; Soffiatti et al., 2012 ; Lombardi et al., 2014; Soffiatti et al., 2014

### ***Rappels***

Bévacizumab (Avastin®)

[Cf. Chapitre Bévacizumab \(Avastin®\) seul.](#)

Fotémustine (Muphoran®)

[Cf. Chapitre Fotémustine \(Muphoran®\) seul](#)

### ***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

Cf. chapitres [Fotémustine \(Muphoran®\) seul](#) et [Bévacizumab \(Avastin®\) seul.](#)

### ***Administration et surveillance***

- **Traitement d'induction**

Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 et Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg à J1 et J15



Suivi d'une pause thérapeutique de 3 semaines avant le traitement d'entretien

**On a donc :**

Si le patient n'a jamais reçu auparavant de Bévacicumab (Avastin®) :

J1 : Bévacicumab (Avastin®) qui sera administré en 1h30 et Fotémustine (Muphoran®)

J8 : Fotémustine (Muphoran®)

J15 : Bévacicumab (Avastin®) qui sera administré en 1h00

Suivi d'une pause thérapeutique de 3 semaines (soit 21 jours)

Dans le cas où le patient a déjà reçu Bévacicumab (Avastin®) :

J1 : Bévacicumab (Avastin®) qui sera administré en 30 minutes et Fotémustine (Muphoran®)

J8 : Fotémustine (Muphoran®)

J15 : Bévacicumab (Avastin®) qui sera administré en 30 minutes

Suivi d'une pause thérapeutique de 3 semaines (soit 21 jours)

- **Traitement d'entretien (après la phase d'induction)**

A ce moment-là, le patient aura déjà reçu 2 injections de Bévacicumab (Avastin®) l'administration de ce dernier sera effectuée en 30 minutes (sauf avis médical)

Trois schémas d'administration peuvent être proposés.

- a) Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 21 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours
- b) Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours + Fotémustine (Muphoran®) 80 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours
- c) Bévacicumab (Avastin®) 15 mg/kg tous les 21 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours

Le choix du schéma de traitement est individualisé par le médecin selon la situation clinique du patient.

Tout comme pour le Bévacicumab (Avastin®), seul le médecin peut décider, après plusieurs cures, de diminuer la durée d'administration et la surveillance tensionnelle à H0+2.

### **Ordonnances de sortie**

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville :

#### **A effectuer 24 à 72 heures avant chaque injection de Bévacicumab (Avastin®) – Fotémustine (Muphoran®)**

- hémogramme avec numération formule + plaquettes,
- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie,
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
- Bilirubinémie libre et conjuguée,
- CRP,
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin).

#### **Ordonnance d'antiémétique (seulement après administration de Fotémustine)**

Ondansétron 8 mg (Zophren®) ou Granisétron 2 mg (Kytril®). Un traitement de 24 heures est généralement suffisant, cependant, la posologie et la durée du traitement sont adaptées au cas par cas sur décision de l'oncologue référent.

**Tableaux d'administration****PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) ET FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)****Cycle 1 : Bévacizumab (Avastin®) en 1h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	
<b>Fotémustine (Muphoran®)</b>	75 – 80 mg/m <sup>2</sup>	IV	1h00	00h15	G5% 250 ml	A l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	0h15	01h15		Rinçage <b>après</b> Fotémustine
Surveillance				01h30		Contrôle TA
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg ou 15 mg/kg	IV	1h30	01h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9%	100 ml	IV	0h15	03h00		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab
Surveillance H0+2				03h30		Contrôle TA
Surveillance H0+4				05h30		Contrôle TA

Sétron le soir type Ondansétron (Zophren®) 8mg ou Granisétron (Kytril®) 2mg

**Cycle 2 : Bévacizumab (AVASTIN®) n°2 en 01h00**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	
<b>Fotémustine (Muphoran®)</b>	75 – 80 mg/m <sup>2</sup>	IV	1h00	00h15	G5% 250 ml	A l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	0h15	01h15		Rinçage <b>après</b> Fotémustine
Surveillance				01h30		Contrôle TA
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg ou 15 mg/kg	IV	1h00	01h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9%	100 ml	IV	0h15	02h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab
Surveillance H0+2				03h30		Contrôle TA
Surveillance H0+4				05h30		Contrôle TA

Sétron le soir type Ondansétron (Zophren®) 8mg ou Granisétron (Kytril®) 2mg

**Cycle 3 et suivants: Bévacicumab (Avastin®) en 0h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	
<b>Fotémustine (Muphoran®)</b>	75 – 80 mg/m <sup>2</sup>	IV	1h00	00h15	G5% 250 ml	A l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 ml	IV	0h15	01h15		Rinçage <b>après</b> Fotémustine
Surveillance				01h30		Contrôle TA
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg ou 15 mg/kg	IV	0h30	01h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9%	100 ml	IV	0h15	02h00		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab
Surveillance H0+2				03h30		Contrôle TA
Surveillance H0+4				05h30		Contrôle TA

Sétron le soir type Ondansétron (Zophren®) 8mg ou Granisétron (Kytril®) 2mg

## BEVACIZUMAB – LOMUSTINE (AVASTIN®- BELUSTINE®)

**Lomustine 90 – 110 mg/m<sup>2</sup> (dose maximum à 200 mg) toutes les 6 semaines**

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg/14 jours ou 15 mg/kg/21 jours**

Bibliographie : Taal et al., 2013

### *Rappels*

Bévacizumab (Avastin®)

Cf. Chapitre [Bévacizumab \(Avastin®\) seul](#)

Lomustine (Bélustine®)

Cf. Chapitre [Lomustine \(Bélustine®\) seule](#)

### *Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription*

Cf. chapitre [Lomustine \(Bélustine®\) seule](#) et [Bévacizumab \(Avastin®\) seul](#).

### *Administration et surveillance*

**Un cycle = 6 semaines** (avec injection de Bévacizumab (Avastin®) toutes les 2 ou 3 semaines.

La Lomustine (Bélustine®) se donne le J1, à distance du repas (3h après un repas) et une heure après la prise de sétron, à n'importe quel moment par rapport à l'injection de Bévacizumab (Avastin®) (cf. [Lomustine \(Bélustine®\) seule](#) pour la prise).

**Nous avons donc comme schémas :****- SCHEMA avec Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg toutes les 2 semaines**

C1 J1 : Bévacicumab (Avastin®) + Lomustine (Bélustine®) (cycle 1)

C1 J15 : Bévacicumab (Avastin®) seul

C1 J29 : Bévacicumab (Avastin®) seul

Puis 14 jours plus tard (C2 J1) : Bévacicumab (Avastin®) + Lomustine (Bélustine®)  
(cycle 2)

Ainsi de suite

La durée d'administration de Bévacicumab (Avastin®) est identique au protocole Bévacicumab (Avastin®) seul.

**Dans le cas où le patient n'a jamais reçu de Bévacicumab (Avastin®) :**

C1 J1 : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 1h30

C1 J15 : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 1h00

C1 J29, C2 J1, C2 J15 et cures suivantes : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

**Dans le cas où le patient a déjà reçu Bévacicumab (Avastin®) :**

C1 J1, C1 J15, C1 J29, C2 J1 et suivantes : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes.

**- SCHEMA avec Bévacicumab (Avastin®) 15 mg/kg toutes les 3 semaines**

C1 J1 : Bévacicumab (Avastin®) + Lomustine (Bélustine®) (cycle 1)

C1 J21 : Bévacicumab (Avastin®) seul

Puis 21 jours plus tard (C2 J1) : Bévacicumab (Avastin®) + lomustine (Bélustine®)  
(cycle 2)

Ainsi de suite

La durée d'administration de Bévacicumab (Avastin®) est identique au protocole Bévacicumab (Avastin®) seul.

Si le patient n'a jamais reçu auparavant de Bévacicumab (Avastin®) :

C1 J1 : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 1h30

C1 J21 : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 1h00

C2 J1 et cures suivantes : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

Dans le cas où le patient a déjà reçu Bévacicumab (Avastin®) :

C1 J1, C1 J15, C1 J29, C2 J1 et cures suivantes, le médicament sera administré en 30 minutes.

Le schéma est décidé par le médecin selon chaque personne soignée.

Tout comme Bévacicumab (Avastin®), seul le médecin peut décider de diminuer la durée d'administration, après plusieurs cures sans problèmes, la surveillance à H0+2.

### **Ordonnances de sortie**

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville :

**A effectuer 24 à 72 heures avant chaque injection de Bévacicumab (Avastin®)**

- Hémogramme avec numération formule + plaquettes
- Ionogramme, urée, créatinémie, glycémie
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)

**NFS plaquettes à faire une fois par semaine voire tous les 14 jours**, à l'appréciation du médecin référent, durant toute la durée du traitement, à compter du jour de la prise de lomustine (Bélustine®).

- En pratique, on a donc en alternance toutes les semaines :
  - un bilan complet (NFS, plaquettes, ionogramme, urée, créatinémie, glycémie, ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine (semaines 1, 3, 5...))
  - un bilan NFS, plaquettes (semaines 2, 4, 6...)

Ordonnance de lomustine pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

### **Ordonnance d'antiémétique**

Type sétron : Ondansétron (Zophren®) et Granisétron (Kytril®) sur ordonnance pour médicaments d'exception.

### **Tableaux d'administrations**

NB : Protocole décrit ci-dessous correspond à Bévacicumab (Avastin®) et lomustine (Bélustine®) débutés en même temps.

Dans le cas où le patient a déjà reçu Bévacicumab (Avastin®) : débiter l'Avastin® en 30 minutes.



**PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES****LOMUSTINE (BELUSTINE®) TOUTES LES 6 SEMAINES****C1J1 Bévacizumab (Avastin®) en 1h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	01h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®) .....mg X h Lomustine (Bélustine®) <b>cycle 1</b> , ..... Gélules de 40 mg (si administration en HDJ, peut-être concomitant au Bévacizumab) X h Ondansétron (Zophren®) ..... mg						

**C1 J14 Bévacizumab (Avastin®) en 1h00**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	01h00	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h00		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**C1 J28 Bévacizumab (Avastin®) et Cn J14 / Cn J28 suivants en 00h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**C2 J1 Bévacicumab (Avastin®) et Cn J1 suivants**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®) .....mg X h Lomustine (Bélustine®) <b>cycle</b> ..... , ..... Gélules de 40 mg ce jour X h Ondansétron (Zophren®) ..... mg						

**PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 15 mg/kg TOUTES LES 3 SEMAINES**  
**LOMUSTINE (BELUSTINE®) TOUTES LES 6 SEMAINES**

**C1 J1 Bévacicumab (Avastin®) en 01h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	01h30	01h30	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®).....mg X h Lomustine (Bélustine®) <b>cycle 1</b> , ..... Gélules de 40 mg ce jour X h Ondansétron (Zophren®)..... mg						

**C1 J21 Bévacicumab (Avastin®) en 01h00**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	00h30	01h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h00		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

**C2 J1 Bévacicumab (Avastin®) et Cn J1 suivants en 00h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®) .....mg X h Lomustine (Bélustine®) <b>cycle .....</b> , ..... Gélules de 40 mg ce jour X h Ondansétron (Zophren®) ..... mg						

**C2 J21 Bévacicumab (Avastin®) et Cn J21 suivants en 00h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacicumab (Avastin®)</b>	15 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacicumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

## BEVACIZUMAB – TEMOZOLOMIDE (AVASTIN® – TEMODAL®)

---

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours**

**Témozolomide (Témodal®) 150 – 200 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 tous les 28 jours**

Bibliographie : Chinot et al., 2014 ; Gilbert et al., 2014

### *Rappels*

Bévacizumab (Avastin®)

Cf. Chapitre [Bévacizumab \(Avastin®\) seul](#)

Témozolomide (Témodal®)

Cf. Chapitre [Témozolomide \(Témodal® ou générique\) seul](#)

### *Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription*

Cf. chapitre [Témozolomide \(Témodal® ou générique\) seul](#) et [Bévacizumab \(Avastin®\) seul](#).

### *Administration et surveillance*

**Un cycle = 4 semaines (J1=J28)** avec injection de Bévacizumab (Avastin®) tous les 14 jours.

Témozolomide (Témodal®) sera pris le soir après l'injection de Bévacizumab (Avastin®) ou le lendemain matin.

### **Nous avons donc comme schéma :**

**C1J1 : Bévacizumab (Avastin®) en 10 mg/kg + Témozolomide (Témodal®) de J1 à J5**

**C1J15 : Bévacizumab (Avastin®) en 10 mg/kg seul**

La durée d'administration de Bévacicumab (Avastin®) est identique au protocole Bévacicumab (Avastin®) seul. Si le Bévacicumab a été déjà administré, il est possible de l'administrer d'emblée sur 30 minutes.

Dans le cas où le patient n'a jamais reçu de Bévacicumab (Avastin®) :

C1 J1 : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 1h30

C1 J14 : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 1h00

C2 J1, C2 J14 et suivantes : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

Dans le cas où le patient a déjà reçu Bévacicumab (Avastin®) :

C1 J1, C1 J14, C2 J1 et suivantes : Bévacicumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

Tout comme Bévacicumab (Avastin®) seul, le médecin peut décider de diminuer la durée d'administration, après plusieurs cures sans problèmes, la surveillance à H0+2

#### **SCHEMA 1 – Prise de Témzolomide le matin**

**J1 :**

- Injection de Bévacicumab (Avastin®) (cf. protocole Bévacicumab (Avastin®) seul)

**J1 à J 5 inclus OU J2 à J6 inclus :**

- Prise de Témzolomide (Témodal®) le matin à jeun au lever ([cf. paragraphe prise de Témzolomide \(Témodal®\) en monothérapie](#))

#### **SCHEMA 2 – Prise de Témzolomide le soir**

**J1 :**

- Injection de Bévacicumab (Avastin®)

**J1 à J5 inclus :**

- Prise de Témzolomide (Témodal®) le soir 3h après le repas (cf. [paragraphe prise de Témzolomide \(Témodal®\) en monothérapie](#))

### **Ordonnances de sortie**

Ordonnance de Témzolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- **A effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue de cure**
- hémogramme avec numération formule + plaquettes,
- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie,
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin).

### **Ordonnance d'antiémétique**

- **Type sétron** : Ondansétron (Zophren®) et Granisétron (Kytril®) sur une ordonnance de médicaments d'exception pour dispensation en ville.

Ordonnance d'un antiémétique autre qu'un sétron si nausées et/ou vomissements persistants pour la prise de Témzolomide (Témodal®).

Dans certains cas, les antidopaminergiques (ex : métoclopramide et dompéridone) peuvent être prescrits en première intention. En cas d'efficacité insuffisante, le sétron peut être ajouté secondairement.

*Tableaux d'administration***PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES****TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®) TOUTES LES 4 SEMAINES****C1J1 Bévacizumab (Avastin®) en 1h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	01h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®) .....mg X h Témzolomide (Temodal®) <b>cycle</b> ....., ..... Gélules de ..... mg et .....Gélules de ..... mg du ...../...../..... au ...../...../..... X h Ondansétron (Zophren®) .....mg						

**C1 J14 Bévacizumab (Avastin®) en 1h00**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	01h00	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	01h00		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)



**C2J1 et cures suivantes Bévacizumab (Avastin®) en 00h30**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	00h15	00h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®) .....mg X h Témazolomide (Temodal®) <b>cycle</b> ....., ..... Gélules de ..... mg et .....Gélules de ..... mg du ...../...../..... au ...../...../..... X h Ondansétron (Zophren®) .....mg						

## CARBOPLATINE

### Carboplatine AUC 5 tous les 28 jours

Bibliographie : Yung et al., 1991; Warnick et al., 1994 ; Thompson et al., 2010; Field et al., 2013

#### Rappels

##### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour usage parentéral (majoritairement)	10 mg/ml (5, 15, 45, 60 ml)	15 – 25°C

Le Carboplatine est un sel de platine disponible uniquement en milieu hospitalier. Il s'agit d'agent platinant agissant en interrompant la synthèse de l'ADN.

**En cas d'[extravasation](#), le Carboplatine est irritant. Des mesures spécifiques sont à mettre en œuvre dans ce cas (cf. procédure spécifique).**

Conservation après dilution : dans du G 5% : 96 heures entre +2°C et 8°C, 48 heures à 25°C. Après dilution, la solution se conserve entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière.

Instable dans du SSI.

#### Effets indésirables

##### Les plus fréquents :

- thrombopénie, leucopénie, neutropénie (nadir se situe entre le 14<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour),
- Anémie (cumulative, réversible),
- **Nausées, vomissements,**
- Néphrotoxicité modérée avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine.

##### Egalement rapportés :

- Réactions allergiques,
- Ototoxicité,
- Neuropathies.

## **Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription**

### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

### Conditions biologiques

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

**Particularités pour Carboplatine :** l'estimation du débit de filtration glomérulaire est nécessaire pour calculer la dose du Carboplatine et pour vérifier la fonction rénale avant chaque cure. Dans le cas de l'adaptation Dans les cas d'altérations de la fonction rénale, un avis néphrologique peut être demandé.

### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

## **Administration et surveillance**

### **Un cycle = 28 jours**

La dose de Carboplatine administrée est de : **AUC 5 tous les 28 jours à J1.**

La dose de Carboplatine est calculée dans ce cas à partir de la formule de Calvert (Calvert et al., 1989) :

$$\text{Dose} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times \text{Cl}_{\text{Carboplatine}} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{Cl}_{\text{créatinine}} + 25)$$

La clairance doit être calculée en ml/min.

Il peut être proposé de débiter le traitement par Carboplatine AUC 4 chez des patients préalablement traités par chimiothérapie et augmenter à AUC 5 aux cycles suivants si la tolérance est bonne.

Pour le calcul des doses de Carboplatine, diverses autres formules peuvent être proposées (Chatelut et al., 1995 ; Thomas et al., 2005). Dans les cas de corpulences extrêmes, la formule de Thomas peut être utilisée. Certains paramètres biologiques (ex : Cystatine C) doivent être mesurés.

La clairance doit être exprimée en ml/min. Si la formule de Cockcroft et Gault a été utilisée pour le développement initial de la formule sus-citée, il apparaît possible d'utiliser la formule aMDRD (Launay-Vaccher et al., 2007), voire le CKD-EPI (site Internet GPR).

Il est possible de fixer une limite maximale à la clairance de la créatinine ( $Cl_{\text{créatinine}} \leq 120$  ml/min).

Il est possible de fixer une limite maximale à la clairance de la créatinine ( $Cl_{\text{créatinine}} \leq 120$  ml/min). Pour les patients ayant une clairance < 20 ml/min, la posologie ne doit pas dépasser 200 mg/m<sup>2</sup>.

Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** le Carboplatine. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

Carboplatine se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.

Un point de vigilance est à porter au patient dénutri dont la créatininémie est basse, et qui est à risque de recevoir des doses trop élevées. Une précaution est donc à prendre sur la dose prescrite.

*Remarque : ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** le Carboplatine. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire. Le Carboplatine se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.*

## Ordonnances de sortie

### Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- **NFS plaquettes** à faire **une fois avant chaque administration selon décision du médecin** pendant toute la durée du traitement :
  - Hémogramme avec numération formule + plaquettes,
  - Ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie, clairance de la créatinine,
  - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
  - Si la créatinine se majore de plus de 25% par rapport aux valeurs de base, un avis néphrologique est souhaitable avant une nouvelle injection,
  - Un audiogramme et une surveillance de la fonction auditive peuvent être proposés.

## Tableau d'administration

### PROTOCOLE CARBOPLATINE

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	Dans la même poche que méthylprednisolone
<b>Carboplatine</b>	AUC 5	IVL	01h00	00h15	G5% 250 ml	
NaCl 0,9%	100 ml	IVL	00h15	01h15		Rinçage après Carboplatine

## FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)

---

### **Fotémustine (Muphoran®) 100 mg/m<sup>2</sup>**

Induction : 1 fois / semaine pendant 3 semaines

Pause de 5 semaines

Entretien : toutes les 3 semaines\*

### **D'autres schémas ont également été décrits dans la littérature**

#### **Fotémustine (Muphoran®)**

Induction : 60 mg/m<sup>2</sup> une fois / semaine pendant 3 semaines

Pause de 5 semaines

Entretien : 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines

**Ou**

#### **Fotémustine (Muphoran®) 75 – 80 mg/m<sup>2</sup>**

Induction : toutes les 2 semaines pendant 5 cures (intercure J1 = J14)

Pause de 4-5 semaines

Entretien : toutes les 3 – 4 semaines

**Ou**

#### **Fotémustine (Muphoran®) 100 mg/m<sup>2</sup>**

Entretien d'emblée : 1 fois / semaine toutes les 3 semaines

Bibliographie : Frenay et al., 1991 ; Scoccianti et al., 2008 ; Brandes et al., 2009 ;  
Fabrini et al., 2009 ; Addéo et al., 2010 ; Fabi et al. 2010 ; Santoni et al., 2013

## Rappels

### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Poudre pour usage parentéral	208 mg / 4ml	2 – 8°C

Fotémustine (Muphoran®) est un alkylant disponible en poudre pour solution injectable (solvant alcoolique).

En cas d'**extravasation** : il est irritant. Des mesures de prise en charge particulières sont à mettre en œuvre dans ce cas (cf. procédure spécifique).

**Conservation** après reconstitution : entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière, produit instable dans du NaCl 0,9%. La dilution doit être réalisée dans du G5%. Elle est stable 48h entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière.

### Effets indésirables

#### Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : leucopénie, thrombopénie cumulative (nadir plaquettes à J35),
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale,
- Toxicité hépatique : augmentation des ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, bilirubinémie, gamma GT,
- Toxicité locale : veinite,
- Toxicité neurologique : trouble de la conscience, paresthésies, agueusie.

### Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

Conditions biologiques

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

### **Administration et surveillance**

En monothérapie la dose d'administration est de **100 mg/m<sup>2</sup>**.

- **Traitement d'induction, une fois par semaine pendant 3 semaines**
- **Puis repos thérapeutique en 4 à 5 semaines**
- **Traitement d'entretien, une fois toutes les 3 semaines.**

*Remarque : Si chimiothérapie préalable, respecter un délai de 4 semaines avant de débuter le traitement par Fotémustine (Muphoran®). Fotémustine (Muphoran®) doit être administré **seul** et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus**, l'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.*

### **Ordonnances de sortie**

[Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville](#)

- NFS plaquettes à faire une fois par semaine pendant et après la phase d'induction,
- NFS plaquettes à faire avant 24 à 72 heures avant chaque injection d'entretien,
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) à faire 24 à 72 heures avant chaque cycle.



Ordonnance d'antiémétique

- de type sétron (par exemple : Ondansétron (Zophren®) 8 mg ou Granisétron (Kytril®) 2 mg) sur ordonnance de médicaments d'exception pour dispensation en ville.

*Tableau d'administration***PROTOCOLE MUPHORAN**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	
<b>Fotémustine (Muphoran®)</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	IVL	1h00	00h15	G5% 250 ml	A l'abri de la lumière
G5%	100 ml	IV	0h15	01h15		Rinçage après Fotémustine (Muphoran®)
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	Orale		12h00		

## LOMUSTINE (CCNU, BELUSTINE®)

**Lomustine : 90 – 110 mg/m<sup>2</sup>/jour toutes les 6 semaines**

Bibliographie : Wick et al., 2010 ; Batchelor et al., 2013 ; Taal et al., 2013

### Rappels

#### Présentation

Forme	Dosages	Conservation
pharmaceutique		
Gélules	40 mg (bte 5 gélules)	< 25°C

Lomustine (CCNU – Bélustine®) est un agent alkylant (nitroso-urée) uniquement disponible en pharmacie hospitalière.

### Effets indésirables

#### Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : retardée (nadir entre 4 et 6 semaines) et cumulative (la toxicité plaquettaire et leucocytaire s'accroît avec la répétition des doses), portant sur les trois lignées sanguines,
- Toxicité digestive : nausées, vomissements,
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques, des Gamma GT.

#### Egalement rapportés :

- **Rare alopecie**, stomatite,
- Aménorrhée et azoospermie,
- Troubles respiratoires (fibrose pulmonaire).

### **Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription**

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état clinique,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

#### Conditions biologiques

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

#### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

### **Administration et surveillance**

Lomustine (CCNU<sup>®</sup> ou Bélustine<sup>®</sup>) s'administre par voie orale **toutes les 6 semaines,**

**Un cycle = 6 semaines**

La dose de lomustine (CCNU<sup>®</sup> ou Bélustine<sup>®</sup>) administrée est en général de :

**•Cycle 1 : 90 mg/m<sup>2</sup> à 110 mg/m<sup>2</sup>**

**•Cycle 2 et suivants : 110 mg/m<sup>2</sup>**

**La surface corporelle est limitée à 2 m<sup>2</sup> et la dose maximale est de 5 gélules** par prise (soit 200 mg par prise).

Ces doses pourront être modifiées par le médecin selon la tolérance clinique et hématologique.

La dose nécessaire ne correspondra pas forcément à un nombre entier de gélules. La dose sera arrondie au multiple le plus proche de 40 mg.

La prise :

- 1) Donner un antiémétique type sétron (Ondansétron – Zophren®) 4 mg ou 8 mg ou Granisétron (Kytril®) 1 mg ou 2mg. La dose est adaptée à la tolérance.
- 2) **Environ 1 heure après la prise de l'antiémétique** et à une distance du repas (**au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après**) donner les gélules de lomustine (CCNU® ou Bélustine®) prescrites.
- 3) 12 heures après la première prise d'antiémétique, celle-ci pourra éventuellement être répétée.

EXEMPLES :

Repas à 7h00 ; antiémétique à 9h00 ; lomustine (CCNU® ou Bélustine®) à 10h00

Ou Repas à 12h30 ; antiémétique à 14h30 ; lomustine (CCNU® ou Bélustine®) à 15h30

Ou Repas à 19h00 ; antiémétique à 21h00 ; lomustine (CCNU® ou Bélustine®) à 22h00

### *Ordonnances de sortie*

#### Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- **NFS plaquettes** à faire **une fois par semaine** pendant toute la durée du traitement, et à **effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue du cycle.**
- **Bilan hépatique** (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) une fois toutes les 6 semaines avant la prise de lomustine (CCNU® ou Bélustine®) **24 à 72 heures avant la date prévue de cure.**

Ordonnance d'antiémétique

**Ordonnance d'antiémétique de type sétron** (par exemple : Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®) sur ordonnance pour produits d'exceptions pour dispensation en officine de ville.

## Protocole PCV : PROCARBAZINE (NATULAN®), CCNU ou LOMUSTINE (BELUSTINE®), VINCRISTINE (ONCOVIN®)

**Lomustine (CCNU ou Bélustine®) : 110 mg/m<sup>2</sup> per os J1**

**Procarbazine (Natulan®) : 60 mg/m<sup>2</sup> per os, de J8 à J21**

**Vincristine (Oncovin®) : 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg/administration) IV à J8 et J29**

Bibliographie : Buckner et al., 2016 ; Van den Bent et al., 2006 ; Wick et al., 2009

### Rappels

Lomustine (CCNU ou Bélustine®)

Cf. [Chapitre Lomustine \(CCNU ou Bélustine®\)](#)

Vincristine (Oncovin® ou génériques)

### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	1 mg/ml (1 mg ou 2 mg/flacon)	2 – 8°C

Vincristine (Oncovin®) est un poison du fuseau mitotique. En cas d'[extravasation](#), vincristine (Oncovin®) est **vésicant** et peut entraîner une cellulite voire une nécrose des tissus. Des mesures particulières sont à prendre dans ce cas (cf. procédure spécifique à chaque centre hospitalier).

Conservation après dilution : **à l'abri de la lumière, entre +2°C et +8°C (stable durant 7 jours). Instable à température ambiante.**

### Effets indésirables

Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : leucopénie (réversible entre J7 et J14),
- Toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements, constipation.

Egalement rapportés :

- Toxicité locale : veinite,

- Toxicité générale : hypersensibilité, alopecie (grade 2),
- Toxicité neurologique : myalgies, paresthésies, douleurs neuropathiques, douleurs maxillaires, iléus paralytique.

*Remarque : il est fortement recommandé d'administrer la vincristine à l'aide d'une CCI ou d'un PICC-line. L'organisation du circuit des vinca-alkaloïdes doit suivre les recommandations de l'ANSM (ANSM, 2009).*

### Procarbazine (Natulan®)

#### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Gélules	50 mg (boîte de 50 gélules)	15 – 25°C

Procarbazine (Natulan®) est un alkylant. La dispensation se fait uniquement en pharmacie de ville.

#### Effets indésirables

##### Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : thrombopénie, leucopénie (apparaît au bout de 2 à 4 semaines et dure pendant 2 semaines, réversible), leucémie secondaire, syndrome myélodysplasique,
- Toxicité digestive : nausées et vomissements, stomatite, anorexie, constipation, diarrhée.

##### Egalement rapportés :

- Toxicité générale : alopecie, hypersensibilité, rash cutané, bronchospasme,
- Toxicité neurologique : neuropathie périphérique (paresthésies), somnolence, confusion, agitation, dépression, ces troubles peuvent être exacerbés avec la prise d'alcool,
- Toxicité gonadique : azoospermie, aménorrhée.

### ***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

### ***Administration et surveillance***

Selon le protocole défini par le médecin référent, un cycle correspond à :

- 6 semaines : soit 28 jours de traitement suivis de 14 jours de pause (Van den Bent et al., 2006)
- 8 semaines : soit 28 jours de traitement suivis de 28 jours de pause (Buckner et al., 2016 ; Wick et al., 2009)

De plus, les doses de certains médicaments pourront être modifiées par le médecin selon la tolérance clinique et hématologique.



### Lomustine (CCNU ou Bélustine®)

Dans le protocole PCV, la dose de lomustine (CCNU ou Bélustine®) administrée est de 110 mg/m<sup>2</sup> à **J1 du cycle**.

- La posologie calculée ne correspond pas forcément au dosage des gélules, la dose sera arrondie au multiple le plus proche de 40 mg.
- L'administration de lomustine (CCNU ou Bélustine®) se fait au moins 3 heures après le repas et une heure après la prise d'un sétron par voie orale (ex : Ondansétron (Zophren®) 8 mg ou Granisétron (Kytril®) 2 mg).
- Le soir, 12 heures après la première prise d'antiémétique, reprendre un Ondansétron (Zophren®) 8 mg (ou Granisétron (Kytril®) 2mg).
- En cas de nausées, il est possible de poursuivre le traitement par Ondansétron (Zophren®) 8 mg (ou Granisétron (Kytril®)) pendant 24 à 36 heures ou si les nausées sont plus légères par Métopimazine (Vogalène®) ou Métoclopramide (Pimpéran®).

### Vincristine (Oncovin®)

- La dose de vincristine (Oncovin®) administrée est de 1,4 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale 2 mg/administration) à **J8 et J29** du cycle.
- En cas d'insuffisance hépatique et si la bilirubinémie est > 50µmol/L, les doses seront adaptées par le médecin.
- Vincristine (Oncovin®) doit être administrée **seul** et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Par ailleurs, comme tous les alcaloïdes, il est recommandé de le conditionner sous forme de poche à perfusion.

### Procarbazine (Natulan®)

- La dose de procarbazine (Natulan®) administrée est de 60 mg/m<sup>2</sup> de **J8 à J21** du cycle.
- La posologie calculée ne correspond pas forcément au dosage des gélules, la dose sera arrondie au plus proche d'un multiple de 50 mg (dose maxi = 100 mg/prise).

- La prise de procarbazine (Natulan®) se fait le soir au coucher, une heure après la prise de Métopimazine (Vogalène®) ou Métoclopramide (Primpéran®).
- Il est recommandé d'éviter les aliments riches en tyramine et histamine (ex : chocolat avec modération, fromages fermentés, bière pression, viande faisandées, charcuterie sèche, avocat...), et l'alcool. L'excès de tyramine risque de provoquer une hypertension artérielle ou des céphalées.

**PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU PCV A REMETTRE AU PATIENT****J1 : lomustine (CCNU ou Bélustine®) 110 mg/m<sup>2</sup>**

- En gélules, à jeun (au moins 3 heures après un repas) et une heure après la prise de 8 mg d'Ondansétron (Zophren®)

Le soir, reprendre 8 mg de Ondansétron (Zophren®) (12 heures après la 1<sup>ère</sup> prise).

En cas de nausées importantes, le traitement par Ondansétron (Zophren®) (ou par Métopimazine (Vogalène®) ou Métoclopramide (Primpéran®) si les nausées sont plus légères), peut être poursuivi pendant 48 heures.

Votre dose de lomustine (CCNU ou Bélustine®) : ..... gélules à 40 mg

**J8 : vincristine (Oncovin®) 1,4 mg/m<sup>2</sup> + procarbazine (Natulan®) 60 mg/m<sup>2</sup>**

- A l'hôpital :

En perfusion, à l'hôpital, à jeun (au moins 3 heures après un repas) et une heure après la prise de 8 mg d'Ondansétron (Zophren®)

- Au domicile :

Reprendre 8 mg d'Ondansétron (Zophren®), douze heures après la première prise d'Ondansétron (Zophren®)

Prendre le procarbazine (Natulan®) en gélules, à distance du repas (3 heures après le repas)

Votre dose de procarbazine (Natulan®) : ..... gélules à 50 mg

EXEMPLE :

Repas à 19h00

Prise de Zophren 21h00

Prise de Natulan à 22h00

**J9 à J21 : procarbazine (Natulan®) 60 mg/m<sup>2</sup>**

- Au domicile

Le soir, 2 heures après le repas, prendre 2 comprimés de Métopimazine (Vogalène®) ou Métoclopramide (Primpéran®) et attendre encore une heure puis prendre le procarbazine (Natulan®) pendant 14 jours consécutifs.

La prise d'Ondansétron (Zophren®) n'est pas nécessaire sauf en cas de nausées importantes de J9 à J21. Elle est recommandée à J8 en raison de la perfusion de vincristine (Oncovin®)

Votre dose de Natulan® : ..... gélules à 50 mg

## EXEMPLE :

Repas à 19h00

Prise de Métopimazine (Vogalène®) ou Métoclopramide (Primpéran®) à 21h00

Prise de Natulan® à 22h00

**J29 : vincristine (Oncovin®) 1,4 mg/m<sup>2</sup>**

En perfusion, à l'hôpital, à jeun (au moins 3 heures après un repas) et une heure après la prise de 8 mg d'Ondansétron (Zophren®)

Au domicile, reprendre 8 mg d'Ondansétron (Zophren®), douze heures après la première prise d'Ondansétron (Zophren®)

Puis 2 à 4 semaines de pause (selon la décision de votre neuro-oncologue)

**NFS plaquettes** à faire **une fois par semaine** par une infirmière pendant toute la durée du traitement et pendant les semaines de pause

***Ordonnances de sortie******Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville***

- **NFS plaquettes, urée, créatinine et bilan hépatique** (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) à faire 24 à 72 heures avant **J1, J8** et **J29**
- **NFS plaquettes** à faire **une fois par semaine** pendant toute la durée du traitement et pendant les semaines de pause et 24 à 72 heures avant la date prévue de cure

***Ordonnance de bélustine pour la rétrocession en pharmacie hospitalière******Ordonnance d'antiémétique***

**de type sétron**, par exemple : Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®) sur ordonnance pour produits d'exceptions pour dispensation en officine de ville. Si les nausées sont plus légères, prescrire Métoclopramide (Primpéran®) ou Métopimazine (Vogalène®).

## Tableaux d'administration

## PROCOLE PCV

## J1

DCI (médicament)	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)	8 mg 2 mg	Orale	00h00	Au moins 2 à 3 heures après le repas
<b>Lomustine (Bélustine®)</b>	110 mg/m <sup>2</sup>	Orale	01h00	Avec un grand verre d'eau. Ne pas ouvrir les gélules, ni les mâcher
Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)	8 mg	Orale	12h00	Possibilité de poursuivre Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®) pendant 24 à 48h

## J8 : matin

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Au moins 3 heures après le repas
<b>Vincristine (Oncovin®)</b>	1,4 mg/m <sup>2</sup>	IV	0h15	01h15	NaCl 0,9% 50 à 100 ml	<b>(max 2 mg/prise)</b>
NaCl 0,9% 100 ml		IV	0h15	01h30		Rinçage

## J8 : soir

DCI (médicament)	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)	8 mg 2 mg	Orale	00h00	Au moins 2 à 3 heures après le repas
<b>Procarbazine (Natulan®)</b>	60 mg/m <sup>2</sup>	Orale	01h00	Ne pas ouvrir les gélules ni les mâcher

## J9 à J21

DCI (médicament)	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Métoclopramide (Primpéran®) ou Métopimazine (Vogalène®)		Orale	00h00	
<b>Procarbazine (Natulan®)</b>	60 mg/m <sup>2</sup>	Orale	01h00	Ne pas ouvrir les gélules ni les mâcher

## J29

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Au moins 2 à 3 heures après le repas
<b>Vincristine (Oncovin®)</b>	1,4 mg/m <sup>2</sup>	IV	0h15	01h15	NaCl 0,9% 50 à 100 ml	<b>(max 2 mg/prise)</b>
NaCl 0,9% 100 ml		IV	0h15	01h30		Rinçage

## TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

**Témozolomide concomitant à la radiothérapie : 75 mg/m<sup>2</sup>/jour tous les jours de la semaine (y compris samedi, dimanche et jours fériés)**

**Témozolomide adjuvant : 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours**

Bibliographie : Stupp et al., 2005 ; Wick et al., 2009

### Rappels

#### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Gélules	5, 20, 100, 140, 180, 250 mg (bte 5 gélules)	< 30°C
Solution pour perfusion	2,5 mg/ml (100 mg)	2 – 8°C

Le Témozolomide (Témodal® ou générique) est un agent alkylant. Le médicament *per os* est uniquement disponible en pharmacie hospitalière en rétrocession.

### Effets indésirables

#### Les plus fréquents :

- Toxicité digestive : **nausées, vomissements**, perte d'appétit voire anorexie (perte de poids), **constipation**, stomatite, candidose buccale pouvant atteindre tout le tube digestif (surtout en association avec la radiothérapie),
- Toxicité hématologique : **thrombopénie**, leucopénie, neutropénie (nadir entre 21-28 jours), anémie,
- **Fatigue**, céphalées.

#### Egalement rapportés :

- dysgueusie,
- toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques (gamma GT, notamment), de la bilirubine (cholestase, cytolyse),
- troubles oculaires à type de vue brouillée,

- troubles respiratoires : toux, dyspnée, fibrose pulmonaire, pneumonie imputable à *Pneumocystis jiroveci* (surtout en association avec la radiothérapie et les corticoïdes),
- réactions allergiques, prurit, éruptions cutanées, rarement alopecie.

### ***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état clinique,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

## Administration et surveillance

### Protocole radiothérapie-chimiothérapie concomitante

Radiothérapie 5 jours / 7 (60 Grays en fractions de 2 Grays) pendant une durée théorique de 6 semaines.

**Témozolomide 75 mg/m<sup>2</sup>** de J1 à J42 pendant toute la durée de la radiothérapie.

#### **La surface corporelle est limitée à 2 m<sup>2</sup>.**

Il est généralement associé à une prévention de la pneumocystose par **Sulfaméthoxazole-Triméthoprim** (Bactrim forte<sup>®</sup>) 3 fois par semaine pendant 6 semaines (ou Bactrim<sup>®</sup> tous les jours) ou aérosols de Pentamidine (Pentacarinat<sup>®</sup>) (1 fois par mois) (ou en réserve Atovaquone (Wellvone<sup>®</sup>) 750 mg x 2/j)

L'administration de sétron concomitante au Témozolomide 75 mg/m<sup>2</sup> pendant la radiothérapie n'est pas systématique. En cas de nausées un antiémétique antidopaminergique (ex : Métopimazine ou Métopimazine) est généralement proposé en première intention.

#### **Prise de Témozolomide :**

Témozolomide (Témodal<sup>®</sup> ou générique) à prendre :

- **1 heure avant la séance de radiothérapie**
- **à prendre à distance d'un repas (au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après) avec un grand verre d'eau**
- **si un antiémétique de type sétron est nécessaire, celui-ci sera pris au moins 45 minutes avant la prise de Témozolomide**

#### **EXEMPLE :**

Radiothérapie à 14h = repas à 10h00, Témozolomide à 13h, (antiémétique type sétron à 12h si prescrit).

Pour les 2 jours sans radiothérapie prendre Témozolomide 24h après la dernière prise, à distance de 3h du repas (avec l'antiémétique si nécessaire 1h avant).



Après la phase de radiothérapie – Témzolomide concomitant, une pause de 4 semaines est réalisée avant le Témzolomide adjuvant.

**Un cycle = 28 jours (J1 = J29)**

**Différents schémas existent, le plus utilisé est le schéma 5 jours sur 28 :**

**Témzolomide 1 fois par jour pendant 5 jours consécutifs (J1 – J5) tous les 28 jours**

**Dose :** 150 mg/m<sup>2</sup> pour le cycle 1

200 mg/m<sup>2</sup> pour le cycle 2 et les suivants (si bonne tolérance du cycle 1)

Protocole Témzolomide (Témodal® ou générique) adjuvant ou monothérapie

D'autres schémas ont également été décrits, mais sont moins utilisés :

- 75 mg/m<sup>2</sup>/jour en continu,
- 150 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 et de J15 à J19 tous les 28 jours,
- 150 mg/m<sup>2</sup>, 7 jours de traitement – 7 jours de repos,
- 100 mg/m<sup>2</sup>, 21 jours sur 28.

(Wick et al., 2009 ; Perry et al., 2010 ; Weller et al., 2010 ; Gilbert et al. 2013, Wick et al., 2012)

**La surface corporelle est limitée à 2 m<sup>2</sup>.**

Les doses peuvent être diminuées, généralement par paliers de 50 mg/m<sup>2</sup>, ou la cure retardée selon les effets indésirables observés lors du cycle précédent (décision médicale).

**Prise de Témzolomide** : le matin à jeun ou le soir à distance du repas.

**Le matin à jeun :**

- 1) Prendre un antiémétique antidopaminergique (ex : Métopimazine ou Métoclopramide). Un antiémétique de type sétron (par exemple : Ondansétron (Zophren®) 4 mg ou Granisétron (Kytril®) 1 mg est proposé au premier jour, puis les autres jours en cas de nausées. La dose pourra être augmentée par le médecin si nécessaire au cycle suivant.
- 2) **Attendre au moins 45 minutes après la prise de l'antiémétique** et prendre les gélules de Témazolomide (Témodal®) prescrites avec un grand verre d'eau.
- 3) **Attendre au moins 30 minutes après** la prise de Témazolomide (Témodal®) prendre le petit déjeuner et les autres traitements.

**EXEMPLE :**

7h30 antiémétique antidopaminergique (ex : Métopimazine ou Métoclopramide) ; un sétron – Ondansétron 4 mg (Zophren®) ou Granisétron 1 mg (Kytril®) – peut être rajouté le 1<sup>er</sup> jour puis les jours 2 à 5 si nécessaire.

8h30 Témazolomide (Témodal®)

9h00 petit déjeuner et autres traitements

**Après le repas du soir :**

- 1) Prendre le repas et les traitements du soir.
- 2) Attendre 1 à 2 heures après le repas et prendre un antiémétique antidopaminergique. Un sétron – Ondansétron 4 mg (Zophren®) ou Granisétron 1 mg (Kytril®) – peut être ajouté si nécessaire. La dose pourra être augmentée par le médecin si nécessaire au cycle suivant.
- 3) **30 minutes après la prise de l'antiémétique** donner les gélules de Témazolomide (Témodal®)

**EXEMPLE :**

19h00 Repas et autres traitements

21h00 Métopimazine ou Métoclopramide ; un sétron – Ondansétron 4 mg (Zophren®) ou Granisétron 1 mg (Kytril®) – peut être ajouté si nécessaire

21h30 Témazolomide (Témodal®)

### ***Ordonnances de sortie***

Pendant la radiothérapie-chimiothérapie concomitante

Ordonnance de Témazolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- Numération formule sanguine (NFS), plaquettes : hebdomadaire
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) : tous les 28 jours

Pendant la chimiothérapie adjuvante

Ordonnance de Témazolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

NFS, plaquettes et bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) au bout de 21 jours après la première dose (nadir) ou dans un délai de 48 heures suivant ce jour, après chaque cure. La fréquence des bilans pourra être adaptée par le médecin référent.

Ordonnance d'antiémétiques

Antidopaminergique antidopaminergique (Métoclopramide ou Métopimazine) ;  
Antiémétique type sétron (par exemple : Ondansétron (Zophren®) 4 mg ou Granisétron (Kytril®) 1 mg sur ordonnance pour produits d'exceptions pour dispensation en officine de ville

*Tableaux d'administrations***PROTOCOLE TEMOZOLOMIDE ADJUVANT (prise le matin)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Ondansétron (Zophren®) Ou Granisétron (Kytril®)	4 mg 1 mg	Orale	00h00	Le matin à jeun
Témozolomide (Témodal®)	150 – 200 mg/m <sup>2</sup>	Orale	01h00	<b>Avec un grand verre d'eau Ne pas ouvrir les gélules, ni les mâcher</b>
			01h30	Possibilité de prendre un petit déjeuner 30 minutes après la prise du Témozolomide (Témodal®) et le traitement habituel

**PROTOCOLE TEMOZOLOMIDE ADJUVANT (prise le soir)**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
			00h00	Prise du repas et des traitements du soir
Ondansétron (Zophren®) Ou Granisétron (Kytril®)	4 mg 1 mg	Orale	02h00	
Témozolomide (Témodal®)	150 – 200 mg/m <sup>2</sup>	Orale	03h00	<b>Avec un grand verre d'eau Ne pas ouvrir les gélules, ni les mâcher</b>

## VINBLASTINE (VELBE®) hebdomadaire

**Vinblastine (Velbé®) 6 mg/m<sup>2</sup> (10 mg max) tous les 7 jours jusqu'à toxicité ou progression de la maladie**

Bibliographie : Bouffet et al., 2012

### Rappels

#### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Poudre pour solution injectable	10 mg / 10 ml	2 – 8°C

Vinblastine (Velbé®) est un poison du fuseau mitotique. En cas d'[extravasation](#), vinblastine (Velbé®) est **vésicant** et peut entraîner une cellulite voire une nécrose des tissus. Des mesures particulières sont à prendre dans ce cas (cf. procédure spécifique à chaque centre hospitalier).

Conservation après dilution : **à l'abri de la lumière, entre +2°C et +8°C pendant 7 jours maximum (instable à température ambiante).**

#### Effets indésirables

##### Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : leucopénie (réversible entre J7 et J14), neutropénie
- Toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements, constipation.

##### Egalement rapportés :

- Fragilité capillaire voire alopecie,
- Toxicité locale : veinite,
- Toxicité générale : hypersensibilité, alopecie (grade 2),
- Toxicité neurologique : myalgies, paresthésies, douleurs neuropathiques, douleurs maxillaires, iléus paralytique.

*Remarque : il est fortement recommandé d'administrer la vinblastine à l'aide d'une CCI ou d'un PICC-line. L'organisation du circuit des vinca-alcaloïdes doit suivre les recommandations de l'ANSM (ANSM, 2009).*

### **Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription**

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

#### Conditions biologiques

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

#### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

### **Administration et surveillance**

**Un cycle = 28 jours.**

Les cycles sont généralement enchaînés sans interruption entre eux (Bouffet et al, 2012). De ce fait, l'enchaînement des cures est : J1, J8, J15, J22, J29 = J1.

Les doses et durées de cycles peuvent néanmoins être modifiées par le médecin référent selon la tolérance clinique et hématologique.

Le « OK cure » peut être donné dès que le taux de polynucléaires neutrophiles  $> 1500/\text{mm}^3$ . Néanmoins la dose doit être réduite à  $5 \text{ mg}/\text{m}^2$  si le taux de polynucléaires neutrophiles est compris entre  $500$  et  $750/\text{mm}^3$ .

La vinblastine doit être administrée à 4 mg/m<sup>2</sup> pour les patients présentant une toxicité hématologique persistante ou récurrente après une première réduction de dose (Bouffet et al., 2012).

### **Ordonnances de sortie**

#### Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- Numération formule sanguine (NFS), plaquettes : hebdomadaire

### **Tableau d'administration**

#### **PROTOCOLE VELBE HEBDOMADAIRE**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	
<b>Vinblastine (Velbé®)</b>	6 mg/m <sup>2</sup>	IVD	0h10	00h15	NaCl 0,9% 50 ml	Maximum 10 mg/injection
NaCl 0,9% 100ml		IV	0h15	00h25		Rinçage après vinblastine (Velbé®)

**PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES  
MEDULLOBLASTOMES**



## CARBOPLATINE – ETOPOSIDE

### Carboplatine AUC 5 – Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours

Bibliographie : Oyharcabal-Bourden V et al, 2005

#### Rappels

Carboplatine

Cf. chapitre [Carboplatine seul](#)

#### Etoposide

##### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	20 mg/ml (5, 10 et 50 ml)	15 – 25°C
Capsule molle	25 ou 50 mg	< 25°C

L'Etoposide est un inhibiteur de la topo-isomérase II uniquement disponible uniquement en milieu hospitalier pour sa forme injectable. Le phosphate d'Etoposide (Etopophos®), sel d'Etoposide, peut également être utilisé à la même posologie que l'Etoposide. L'avantage est son utilisation possible en pédiatrie car il peut être plus concentré en solution aqueuse que l'étoposide.

Enfin, il est possible de prescrire la forme orale Celltop® (dose *per os* = 2 x dose IV car biodisponibilité relative de la forme orale –  $F_{PO/IV}$  –  $\approx$  50%). Le Celltop® est disponible en ville.

**En cas d'[extravasation](#), l'Etoposide est irritant. Des mesures spécifiques sont à mettre en œuvre dans ce cas (cf. procédure spécifique).**

Conservation après reconstitution :

- pour l'Etoposide, dans du G5% ou dans du NaCl 0,9% à température ambiante ne dépassant pas 25°C, **ne pas mettre au réfrigérateur** et à utiliser dans les 24 à 48 heures selon la concentration (48h si concentration < 0,4 mg/ml).
- Pour l'Etopophos®, dans du G5% ou dans du NaCl 0,9%, entre 2 et 8° C (plus stable que l'Etoposide sans concentration cible)

**Effets indésirables**Les plus fréquents :

- **leucopénie**, neutropénie pouvant nécessiter la prescription de G-CSF, thrombopénie, le nadir se situe entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour après le traitement, anémie,
- **Nausées, vomissements. L'Aprépitant (Emend®) peut être indiqué dans ce cas selon la posologie standard (125 mg J1 et 80 mg de J2 – J3 pouvant être étendu à J5 en cas de nausées/vomissements sévères),**
- Néphrotoxicité avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine,
- **Réactions allergiques,**
- Alopecie pouvant nécessiter la prescription de prothèse capillaire,
- Mucite.

Egalement rapportés :

- Toxicité hépatique : l'Etoposide contient de l'alcool, son utilisation peut modifier les effets d'autres médicaments. Des précautions sont à prendre chez les personnes alcooliques, épileptiques. Attention lors de la conduite automobile.
- Hypotension si le produit est passé trop rapidement (moins de 60 min)

***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

**Particularités pour le Carboplatine :** La clairance de la créatinine est nécessaire pour calculer la dose du Carboplatine et pour vérifier la fonction rénale.

### *Administration et surveillance*

**Un cycle = 21 jours avec injection à J1, J2, J3 pour C1 et C2 et J1, J2 pour C3 et C4 après radiothérapie.**

•La dose de Carboplatine administrée est de : **AUC 5 tous les 21 jours à J1. Pour les cures 3 et 4, la dose doit être diminuée de 1/3.**

La dose de Carboplatine est calculée dans ce cas à partir de la formule de Calvert (Calvert et al., 1989) :

$$\text{Dose} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times \text{Cl}_{\text{Carboplatine}} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{Cl}_{\text{créatinine}} + 25)$$

La clairance doit être exprimée en ml/min. Si la formule de Cockcroft et Gault a été utilisée pour le développement initial de la formule sus-citée, il apparaît possible d'utiliser la formule aMDRD (Launay-Vaccher et al., 2007), voire le CKD-EPI (site Internet GPR).

Il est possible de fixer une limite maximale à la clairance de la créatinine ( $\text{Cl}_{\text{créatinine}} \leq 120 \text{ ml/min}$ ).

Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** le Carboplatine. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

Carboplatine se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.

•La dose d'Etoposide administrée est de : **100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours à J1, J2, J3 pour C1 et C2, J1 et J2 pour C3 et C4.**

La **dose maximale** à ne pas dépasser est de **200 mg**, correspondant à une **SC limitée à 2 m<sup>2</sup>**. Si la SC n'est pas limitée, Pour des doses supérieures, il peut être envisagé de prescrire de l'Etopophos<sup>®</sup> ou d'augmenter le volume de dilution de l'Etoposide (1L de G5% à perfuser sur 2 heures).

Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** l'Etoposide. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

L'Etoposide se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne. Comme tout traitement médicamenteux le Carboplatine et l'Etoposide peuvent provoquer **une réaction allergique (plus risqué avec l'Etoposide)**. Afin de limiter ce risque une injection de Dexchlorphéniramine (Polaramine®) (5 mg/prise) peut être faite sur avis médical avant le début du traitement.

### Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville :

- **NFS plaquettes à faire une fois par semaine à une fois toutes les 3 semaines selon la décision du médecin** pendant toute la durée du traitement
- **24 à 72 heures avant la date prévue du cycle :**
  - hémogramme avec numération formule + plaquettes,
  - ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie, clairance de la créatinine,
  - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
  - CRP.

### Tableau d'administration

#### PROTOCOLE CARBOPLATINE – ETOPOSIDE J1

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Methylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IVL	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Dans la même poche qu'Ondansétron (Zophren®)
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IVL	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Dans la même poche que le Solumédrol sur robinet proximal
<b>Carboplatine</b>	AUC 5	IVL	01h00	00h15	G5% 250 ml	
NaCl 0,9%	100 ml		00h15	01h15		Rinçage <b>après</b> le Carboplatine
<b>Etoposide</b>	100 mg/m <sup>2</sup> *	IVL	02h00	01h30	NaCl 0,9% 500 ml	
NaCl 0,9%	100 ml		00h15	03h30		Rinçage <b>après</b> l'Etoposide

\* dose max = 200 mg si SC limitée à 2 m<sup>2</sup>

## Protocole COMBAT : CELECOXIB – TEMOZOLOMIDE – ETOPOSIDE – ACIDE 13-CIS-RETINOIQUE

**Celecoxib (Celebrex®) 200 mg/m<sup>2</sup>/j tous les jours pendant 77 jours**

**Etoposide oral (Celltop®) 50 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 21 jours**

**Temozolomide (Temodal®) 60 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 30 jours après 14 jours de pause après la dernière prise d'Etoposide**

**Isotrétinoïne (Procuta®) 100 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 14 jours tous les 28 jours**

Bibliographie : Sterba et al., 2006 ; Sterba et al., 2010

### Rappels

Celecoxib (Celebrex®)

#### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Gélules	100 ou 200 mg	< 30°C

Celecoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), hautement sélectif de la cyclo-oxygénase de type 2. Il a des propriétés antiangiogéniques.

#### Effets indésirables

Les plus fréquents :

- **Céphalées**, infections respiratoires hautes,
- **Dyspepsies, diarrhées, douleurs abdominales**
- Nausées, douleurs dorsales, syndrome pseudo-grippal

Egalement rapportés :

- Sinusites, rhinites, pharyngites,

- Insomnies,
- Rash, œdèmes périphériques

Etoposide (Celltop®)

Cf. [Chapitre sur l'Etoposide oral \(Celltop®\)](#)

Temozolomide (Témodal®)

Cf. [Chapitre sur le Temozolomide](#)

Isotrétinoïne (Procuta®)

### **Présentation**

<b>Formes pharmaceutiques</b>	<b>Dosages</b>	<b>Conservation</b>
Capsules molles	5, 10, 20 ou 40 mg	< 25°C

L'isotrétinoïne est utilisée en pratique courante pour le traitement de l'acné juvénile. Son mécanisme d'action exact n'est pas déterminé. Sur les cellules tumorales, il aurait un rôle d'agent différenciant.

### **Effets indésirables**

#### Les plus fréquents :

- Sécheresse cutanée et muqueuse,
- Irritation cutanée,
- Perturbations hépatiques (élevations des ALAT, ASAT, GGT),
- Perturbations du bilan lipidique.

#### Egalement rapportés :

- Perturbations des phanères

### ***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

### ***Administration et surveillance***

#### **Un cycle = 77 jours.**

Les cycles sont enchaînés sans pause. Tous les médicaments sont administrés par voie orale. Le célécoxib est administré en continu durant toute la durée du protocole. L'Etoposide est administré durant les trois premières semaines du cycle (J1–J21). Le Témzolomide est administré de J36 à J77.

Enfin, l'isotrétinoïne est administré de manière fractionnée en trois périodes dans le cycle : J1–J14, J29–J42 et J57–J70.

**PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU COMBAT À REMETTRE AU PATIENT****CYCLE ....**

- Celecoxib (Celebrex®) 200 mg/m<sup>2</sup>/j tous les jours pendant 77 jours (J1-J78)

soit \_\_\_\_ cp ou gel à \_\_\_\_ mg à prendre tous les jours en continu du ..... au .....

- Etoposide oral (Celltop®) 50 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 21 jours (J1-J21)

soit \_\_\_\_ cp ou gel à \_\_\_\_ mg à prendre 21 jours en continu du ..... au .....

- Temozolomide (Temodal®) 60 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 30 jours après 14 jours de pause après l'Etoposide (J36-J77)

soit \_\_\_\_ cp ou gel à \_\_\_\_ mg à prendre 30 jours en continu du ..... au .....

- Isotrétinoïne (Procuta®) 100 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 14 jours tous les 28 jours (J1-J14, J29-J42, J57-J70)

soit \_\_\_\_ cp ou gel à \_\_\_\_ mg à prendre tous les jours

de ..... à .....

de ..... à .....

de ..... à .....



### *Ordonnances de sortie*

Ordonnance de Témzolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la pharmacie d'officine de ville  
Prescription pour Celebrex, Celltop et Procuta.

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- Une fois par semaine : NFS, plaquettes
- A effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue de cure :
  - Hémogramme : NFS, plaquettes
  - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, glycémie
  - ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine,
  - CRP

## Protocole MEMMAT : BEVACIZUMAB - CELECOXIB - FENOFIBRATE - THALIDOMIDE - ETOPOSIDE - CYCLOPHOSPHAMIDE - CYTARABINE LIPOSOMALE

---

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours**

**Celecoxib (Celebrex®) 400 mg tous les jours pendant 43 jours (J1 – J43)**

**Fénofibrate (Lipanthyl®) 90 mg/m<sup>2</sup> tous les jours pendant 43 jours (J1 – J43)**

**Thalidomide (Thalidomide®) 200 mg tous les jours pendant 43 jours (J1 – J43)**

**Etoposide (Celltop®) 50 mg/m<sup>2</sup> pendant 21 jours en alternance avec (J1 – J21)**

**Cyclophosphamide (Endoxan®) 100 mg pendant 21 jours (J22 – J43)**

**Etoposide (Vepeside®) 0,5 mg en intra-rachidien 5 jours consécutifs tous les 28 jours (J1 à J5 puis J29 à J33)**

**Cytarabine liposomale (Dépocyte®) 50 mg en intra-rachidien tous les 28 jours (J15 et J43)**

Bibliographie : Peyrl et al., 2012

Attention, l'Etoposide intra-rachidien n'est pas toujours disponible en France.

### **Rappels**

Bévacizumab

Cf. chapitre [Bévacizumab seul.](#)

Etoposide

Cf. chapitre [Carboplatine - Etoposide](#)

Celecoxib (Celebrex®)

Cf. chapitre [Celecoxib](#)

## Fénofibrate (Lipanthyl®)

**Présentation**

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Comprimés	145 ou 160 mg	< 30°C
Gélules de poudre micronisée	67 ou 200 mg	< 25°C et abri de l'humidité

Fénofibrate est une prodrogue analogue du clofibrate. Il agit en diminuant les triglycérides sériques et le cholestérol sanguin en activant les récepteurs PPAR (*Peroxisome proliferator-activated receptor*) nucléaires. Les PPAR sont membres de la superfamille des récepteurs aux stéroïdes et agissent comme ligands d'activation de facteurs transcriptionnels.

**Effets indésirables**Les plus fréquents :

- **Élévation des enzymes hépatiques**, diarrhées, nausées,
- **Troubles respiratoires**, rhinites,
- Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, et ALAT) et musculaires (CPK),

Egalement rapportés :

- Douleurs abdominales, douleurs dorsales,
- Céphalées,
- Asthénie.

## Thalidomide (Thalidomide Celgène®)

**Présentation**

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Capsules	50 mg	< 25°C

Il s'agit d'un dérivé de l'acide glutamique avec des activités immunomodulatrices, anti-angiogéniques et promotrices de sommeil.

**Effets indésirables**Les plus fréquents :

- Constipation, confusion, somnolence, nausées,
- Neutropénie, **immunosuppression**, infections sévères, hypotension, risque
- **Neuropathies périphériques**

Egalement rapportés :

- Syndrome pseudo-grippal,
- Crampes des membres inférieurs,
- Syndrome de Stevens-Johnson (nécrolyse épidermique),
- Tératogénicité (phocomélie).

**Plan de gestion des risques encadrant la prescription de thalidomide :**

La prescription de Thalidomide est soumise à l'obligation de vérifier l'absence de grossesse en cours chez les patientes ainsi qu'à l'obligation d'utilisation d'une contraception efficace, y compris chez les hommes traités par ce médicament (**passage de thalidomide dans le liquide séminal**) pendant le traitement et durant une période pouvant aller jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement.

Chez une femme, une contraception efficace doit être démarrées 4 semaines avant le traitement et arrêtée 4 semaines après la fin du traitement.

Chez un homme, le port d'un préservatif est obligatoire durant toute la durée du traitement et jusqu'à une semaine après arrêt ou interruption du traitement pour tout rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de l'être.

La dispensation pharmaceutique est conditionnée par l'absence de grossesse objectivée par un dosage de la bêta-HCG plasmatique (datant de moins de 7 jours).

Un kit d'information pour les patients, les prescripteurs et les pharmaciens est mis à disposition par le laboratoire.

Pour plus d'information, vous pouvez consulter le site de [l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé \(ANSM\)](#).

## Cyclophosphamide (Endoxan®)

**Présentation**

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Comprimés	50 mg	< 25°C
Poudre pour perfusion	500 et 1000 mg	< 25°C

Il s'agit d'une prodrogue de moutarde phosphoramique. Son mécanisme d'action consiste en l'alkylation de l'ADN.

**Effets indésirables**Les plus fréquents :

- Cystite hématurique,
- Nausées, vomissements,
- Thrombocytopénie, neutropénie, infections,
- Neuropathie périphérique.

Egalement rapportés :

- Réactivation du virus zona-varicelle (VZV),
- Hypokaliémie, hypophosphorémie,
- Cardiotoxicité (à forte dose),
- Hépatotoxicité.

**Etoposide intra-rachidien (Vepeside®)****Présentation**

<b>Formes pharmaceutiques</b>	<b>Dosages</b>	<b>Conservation</b>
Seringue pré-remplie	0,5 mg (= 2 ml)	< 25°C

L'Etoposide est un inhibiteur de topoisomérase 2.

Attention, la présentation commerciale pour administration intra-rachidienne n'est toujours pas disponible.

**Effets indésirables**Les plus fréquents :

- Céphalées passagères,
- Méningites,
- Vomissement, confusion.

Egalement rapportés :

- Vomissement,
- Epilepsie, coma transitoire,
- Hyponatrémie.

## Cytarabine liposomale intra-rachidien (Dépocyte®)

**Présentation**

<b>Formes pharmaceutiques</b>	<b>Dosages</b>	<b>Conservation</b>
Suspension prête à l'emploi	50 mg/5 ml	2-8°C

La cytarabine est un agent antimétabolite analogue pyrimidique et agit en perturbant la biosynthèse des bases pyrimidiques.

Ce médicament est à utiliser dans les 4 heures suivant la préparation.

**Effets indésirables****Les plus fréquents :**

- Céphalées, arachnoïdite (céphalées, nausées, vomissement, fièvre, raideur de la nuque ou dans le dos, méningisme, convulsions, hydrocéphalie, pléïocytose du LCR, avec ou sans altération de la conscience)
- Neutropénie.

Si une neurotoxicité se développe, la dose peut être réduite à 25 mg/injection. Si elle persiste, le traitement doit être interrompu.

*Remarques concernant l'utilisation des corticoïdes pour les injections intrarachidiennes:*

**Per os :** dexaméthasone (DXM) : 8 mg/j pendant 5 jours à partir du jour de l'injection IT (peut parfois être débuté la veille pour améliorer la tolérance)

*Règle d'équivalence pharmacologique des glucocorticoïdes :*

20 mg de cortisol  $\Leftrightarrow$  5 mg de predniso(lo)ne  $\Leftrightarrow$  4 mg de méthylprednisolone  $\Leftrightarrow$  0,75 mg de dexaméthasone

Donc DXM 8 mg/j équivaut à prednisolone (Solupred®) 50 mg/j et à méthylprednisolone (Médrol®) 40 mg/j.

**Intra-rachidien :** les spécialités contenant des conservateurs (notamment des ammoniums quaternaires, des sulfites ou de l'alcool benzylique ne doivent pas être employés par voie intra-rachidienne (ou intrathécale) à cause du risque de majoration des effets indésirables neurologiques (Hetherington et al. 2000).

Sont donc à éviter : Hydrocortancyl® - prednisolone acétate qui contient de l'alcool benzylique et Dépomédrol® - méthylprednisolone acétate qui contient du miripirium

Il est préférable de prescrire la méthylprednisolone sans conservateur (Solumédrol® 40 mg poudre pour solution injectable ou générique) au décours de l'injection de chimiothérapie, généralement à la dose de 40 mg (1 ml), ou d'utiliser des formes orales, plus simples à gérer par le patient.



## *Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription*

### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

### Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

## *Administration et surveillance*

### **Un cycle = 43 jours.**

Les médicaments injectables sont administrés comme suit : injection à J1 de Bévacicumab (Avastin®) et de Vépésidé® en intra-rachidien (pendant 5 jours consécutifs), J15 Bévacicumab (Avastin®) et Cytarabine en intra-rachidien, J29 de Bévacicumab (Avastin®) et de Vépésidé® en intrarachidien (pendant 5 jours consécutifs), J43 Bévacicumab (Avastin®) et Cytarabine en intra-rachidien.

Les médicaments per os sont administrés comme suit : Célécoxib, Fénofibrate et Thalidomide en continu durant les 43 jours du cycle. Etoposide et Cyclophosphamide sont administrés en traitement métronomique par périodes de 21 jours Etoposide de J1 à J21 et Cyclophosphamide de J22 à J43.

**PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU MEMMAT A REMETTRE AU PATIENT**

Cycle \_\_\_\_\_

Nom du produit	Dose / jour	Voie et Date d'administration
<b>Bévacizumab</b>	10 mg/kg tous les 14 jours	En perfusion à l'hôpital à J1 = ..... J15 = ..... J29 = .... J43 = ....
<b>Célécoxib 100 mg</b>	... mg/ jour	Voie orale, à prendre <u>en continu</u> du 1 <sup>er</sup> jour ou dernier jour du cycle de 43 jours, soit de J1 = .... à J43 = ....
<b>Fénofibrate 67 mg</b>	... mg/ jour	Voie orale, à prendre <u>en continu</u> du 1 <sup>er</sup> jour ou dernier jour du cycle de 43 jours, soit de J1 = .... à J43 = .... A prendre pendant le repas
<b>Thalidomide</b>	... mg/ jour	Voie orale, à prendre <u>en continu</u> du 1 <sup>er</sup> jour ou dernier jour du cycle de 43 jours, soit de J1 = .... à J43 = .... A prendre de préférence le soir au coucher car risque de somnolence
<b>Etoposide (VP16)</b>	... mg/ jour	Voie orale, à prendre <u>en continu</u> du 1 <sup>er</sup> jour à J21, soit de J1 = .... à J21 = .... A prendre tous les jours pendant <u>21 jours</u> <u>consécutifs</u> , le matin ou le soir
<b>Cyclophosphamide</b>	... mg/ jour	Voie orale, à prendre <u>en continu</u> de J22 à J43, soit de J22 = .... à J43 = .... A prendre tous les jours pendant <u>21 jours</u> <u>consécutifs</u> , le matin
<b>Etoposide</b>	0.5 mg/injection pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours	en injection dans le liquide céphalo-rachidien à l'hôpital J1 à J5, soit de .... à .... puis J29 à J33, soit de .... à ....
<b>Cytarabine liposomale</b>	50 mg/injection tous les 28 jours	en injection dans le liquide céphalo-rachidien à l'hôpital à J15 = .... et à J43 = .... Ne pas oublier de prendre les corticoïdes pour la prévention des effets secondaires pendant 5 jours à partir du jour de l'injection

### *Ordonnances de sortie*

#### Ordonnance de thalidomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière.

La thalidomide est un médicament immunomodulateur qui est utilisé dans certaines indications telles que le myélome multiple ou encore l'aphtose sévère. L'histoire malheureuse de ce médicament (multiples accouchements d'enfants phocomèles) dans les années 1950 a conduit au développement d'un plan de gestion des risques particulier comprenant :

- l'information au patient des risques liés à l'utilisation de ce médicament,
- l'obtention de la signature de l'accord de soins du patient et de la soumission à l'obligation de contraception (pilule contraceptive pour les femmes et préservatifs pour les hommes) pendant la durée totale du traitement et après l'arrêt du traitement,
- le contrôle de l'absence de grossesse chez les patientes à chaque dispensation (dosage des bêta-HCG sanguines 7 jours avant la dispensation pharmaceutique),
- la remise d'un carnet d'information au patient et d'un carnet de suivi permettant au pharmacien d'effectuer sa dispensation,
- le remplissage d'un protocole de RTU (disponible sur le site de l'ANSM) pour demander le remboursement du traitement.

#### Ordonnance pour la pharmacie d'officine de ville Prescription pour Celebrex, Lipanthyl et Endoxan.

### Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

#### **A effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue de cure de bevacizumab (tous les 14 jours)**

- hémogramme avec numération formule + plaquettes,
- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie,
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin),
- Bêta-HCG tous les mois (délai de 7 jours impératifs avant dispensation du thalidomide).

Tableau d'administration

DCI (médicament)	Dose	Voie	Jour	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0					00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Bévacizumab (Avastin®)</b>	10 mg/kg	IVL	J1,J15, J29,J43	01h30*	00h00	NaCl 0,9% 100 ml	
NaCl 0,9 %	100 ml	IV	J1,J15, J29,J43	00h10	01h30		Rinçage <b>après</b> Bévacizumab
Surveillance H0+2					02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4					04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
<b>Celecoxib (Celebrex®)</b>	400 mg	PO	J1 à J43		Le matin au petit-déjeuner		A prendre tous les jours <u>en continu</u> au milieu du repas
<b>Fénofibrate (Lipanthyl®)</b>	90 mg/m <sup>2</sup>	PO	J1 à J43		Le soir		A prendre tous les jours <u>en continu</u> pendant le repas
<b>Thalidomide (Thalidomide®)</b>	200 mg	PO	J1 à J43		Le soir		A prendre tous les jours <u>en continu</u> au coucher**
<b>Etoposide (Celltop®)</b>	50 mg/m <sup>2</sup>	PO	J1 à J21				A prendre en continu jusqu'à J21 inclus le matin ou le soir
<b>Cyclophosphamide (Endoxan®)</b>	100 mg	PO	J22 à J43				A prendre en continu le matin jusqu'à J43
<b>Etoposide (Vepeside®)</b>	0,5 mg/j	IR***	J1 à J5 puis J29 à J33				A administrer tous les 28 jours, en alternant avec cytarabine liposomale intra LCR
<b>Cytarabine liposomale (Depocyte®)</b>	50 mg	IR***	J15, J43				attention prévention méningite chimique par corticoïdes

\* Durée de perfusion à J1. Cette durée peut être réduite à 1h00 à J15 et 0h30 à J29 puis aux cures suivantes selon la tolérance du traitement.

\*\* Médicament conduisant à une somnolence. Une information au patient est à transmettre sur une prévention du risque tératogène, avec des mesures de contraceptions particulières pour les hommes ou les femmes (cf. infra)

\*\*\* Injection intrarachidienne

## Protocole TOTEM : TOPOTECAN (HYCAMTIN®) – TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

**Topotécan 1,5 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 tous les 28 jours**

**Temozolomide (Temodal®) 150 – 200 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 tous les 28 jours**

Bibliographie : Rubie et al, 2010

### Rappels

Temozolomide (Témodal®)

Cf. chapitre [Temodal® seul](#)

Topotécan (Hycamtin®)

### Présentation

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Poudre à diluer pour perfusion	4 mg	< 25°C à l'abri de la lumière
Gélules	0,25 et 1 mg	2 – 8°C

Le Topotécan est un inhibiteur de la topoisomérase de type I. **En cas d'[extravasation](#)**, c'est un agent **irritant**. La solution diluée peut être conservée 30 jours à 25°C en éclairage normal ou 30 jours entre 2 et 8°C s'il est protégé de la lumière.

### Effets indésirables

Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : neutropénie (parfois neutropénie fébrile), thrombocytopénie, anémie,
- Toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs intestinales (colites neutropéniques),
- Anorexie,

- Alopécie,
- Asthénie.

Egalement rapportés :

- Sepsis,
- Rash cutané, prurit,
- Hyperbilirubinémie,
- Malaise.

***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

Conditions cliniques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

*Remarque : le Topotécan ne peut être administré si Hémoglobine < 9 g/dL*

***Administration et surveillance***

**Un cycle = 28 jours.**

J1 à J5 inclus : Prise de Témazolomide (Témodal®) le matin à jeun au lever (cf. paragraphe « Prise de Témazolomide » en monothérapie.

Injection du Topotécan en HDJ.



### *Ordonnances de sortie*

#### Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- Une fois par semaine : NFS, plaquettes
- A effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue de cure :
  - Hémogramme : NFS, plaquettes
  - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, glycémie
  - ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine,
  - CRP

#### Ordonnance d'antiémétiques

Type sétron : Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)

Ordonnance d'un antiémétique autre qu'un sétron (ex : Dompéridone) si nausées et/ou vomissements retardés ou persistants pour la prise de Témazolomide ou Topotécan.

*Tableaux d'administration***Protocole Topotécan (Hycamtin®) 1,5 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 tous les 28 jours****Témozolomide (Témodal®) J1 à J5 tous les 28 jours****C1 Témozolomide à 150 mg/m<sup>2</sup>**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	PO		00h00		
<b>Témozolomide</b>	150 mg/m <sup>2</sup>	PO		01h00		
<b>Topotécan</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	30 min	01h00	NaCl 0,9% ou G5%	Dilué dans 50 ou 100 ml de solvant
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage après Topotécan

**A partir du cycle 2 inclus (Cycle 2 et suivants) : Témozolomide à 200 mg/m<sup>2</sup>**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	PO		00h00		
<b>Témozolomide</b>	200 mg/m <sup>2</sup>	PO		01h00		
<b>Topotécan</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	30 min	01h00	NaCl 0,9% ou G5%	Dilué dans 50 ou 100 ml de solvant
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15	01h30		Rinçage après Topotécan

## VINCRIStINE – CARBOPLATINE

---

### Phase d'induction (cycle de 84 jours) :

Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> (2 mg maximum), 1 injection/semaine pendant 10 semaines (10 administrations)

Carboplatine 175 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire 2 blocs de 4 semaines séparés de 3 semaines

### Phase de maintenance (cycle de 42 jours) :

Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> (2 mg maximum), 1 injection/semaine pendant 3 semaines puis 4 semaines de pause

Carboplatine 175 mg/m<sup>2</sup>, 1 injection/semaine pendant 4 semaines puis 3 semaines de pause

Bibliographie : Packer et al., 1993

### *Rappels*

Carboplatine

Cf. [Chapitre Carboplatine](#)

Vincristine (Oncovin® ou génériques)

Cf. [Chapitre Protocole PCV](#)

### *Effets indésirables*

Les plus fréquents :

- thrombopénie, leucopénie, neutropénie (nadir se situe entre le 14<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour),
- Anémie (cumulative, réversible),
- **Nausées, vomissements,**
- Néphrotoxicité modérée avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine,
- Neuropathie.

Egalement rapportés :

- Réactions allergiques,
- Ototoxicité,

- Neuropathies,
- Constipation, iléus paralytiques

### *Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription*

#### Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

#### Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

**Particularités pour Carboplatine** : un avis néphrologique est souhaitable si la créatinine est supérieure à la norme du laboratoire AVANT la première cure et si clairance de la créatinine < 60 ml/min en cours de traitement.

#### Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM,
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin).

### Administration et surveillance

Le cycle d'induction dure 84 jours comme suit :

Jour	1	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
VCR*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
C-Pt*	X	X	X	X				X	X	X	X		

Le cycle de maintenance dure 42 jours comme suit :

Jour	1	7	14	21	28	35	42
VCR*	X	X	X				
C-Pt*	X	X	X	X			

\*VCR : vincristine

\*C-Pt : Carboplatine

*Remarque : ne **jamais** administrer le Carboplatine par voie **IV rapide ou en bolus**. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire. Carboplatine se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.*

*Les vinca-alcaloïdes doivent être préparés en préférentiellement en poche pour perfusion. Le circuit des vinca-alcaloïdes doit être identifié à part de celui des autres chimiothérapies, notamment des chimiothérapies à visée intrarachidiennes.*

### Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- **NFS plaquettes** à faire **une fois avant chaque administration selon décision du médecin** pendant toute la durée du traitement,
- Créatininémie une semaine après la première cure puis avant chaque cure, et de façon hebdomadaire si la créatinine est initialement anormale,

- **Une fois par mois, 24 à 72 heures avant la date prévue de cure :**
  - hémogramme avec numération formule + plaquettes,
  - ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie, clairance de la créatinine,
  - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
  - Si la créatinine se majore de plus de 25% par rapport aux valeurs de base, un avis néphrologique est souhaitable avant une nouvelle injection,
  - Un audiogramme et une surveillance de la fonction auditive peuvent être proposés.

**Tableaux d'administration****PROTOCOLE VINCRIStINE – CARBOPLATINE****Les jours d'administration de la vincristine et du Carboplatine**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h10	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h10	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	Dans la même poche que Méthylprednisolone
<b>Vincristine</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV rapide	00h15	00h10	NaCl 0,9% 50 ou 100 ml	Dose maxi = 2 mg
G5%	100 ml	IVL	00h15	00h25		Rinçage après vincristine
<b>Carboplatine</b>	175 mg/m <sup>2</sup>	IVL	01h00	00h40	G5% 250 ml	Dose maxi = 1000 mg
G5%	100 ml	IVL	00h15	01h40		Rinçage après Carboplatine

**Les jours d'administration de la vincristine**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h10	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h10	00h00	NaCl 0,9% 50 ml	Dans la même poche que Méthylprednisolone
<b>Vincristine</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV rapide	00h15	00h10	NaCl 0,9% 50 ou 100 ml	Dose maxi = 2 mg
NaCl 0,9%	100 ml	IVL	00h15	00h25		Rinçage après vincristine

## **PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS GERMINALES PRIMITIVES**

Rappels : la classification histologique distingue plusieurs grands groupes :

- les séminomes (ou germinomes),
- les tumeurs non séminomateuses,
- les tératomes matures ou dysembryomes.



## Protocole SIOP CNS GCT II : CARBOPLATINE – ETOPOSIDE – IFOSFAMIDE (Germinomes)

---

**Cycles de 21 jours, alternant**

**Pour le C1 et C3**

**Carboplatine 600 mg/m<sup>2</sup> à J1 + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3**

**Pour le C2 et C4**

**Ifosfamide 1800 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3**

Bibliographie : Calaminus G et al., 2013

### *Rappels*

Carboplatine

Cf. [Chapitre Carboplatine](#)

Etoposide

Cf. [Chapitre Etoposide](#)

### *Effets indésirables*

Les plus fréquents :

- **Leucopénie**, neutropénie pouvant nécessiter la prescription de G-CSF, thrombopénie, le nadir se situe entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour après le traitement, anémie,
- **Nausées, vomissements. Attention association déconseillée Ifosfamide et Aprépitant, risque d'augmenter la neurotoxicité de l'Ifosfamide.**
- Néphrotoxicité avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine,
- **Réactions allergiques,**
- Alopecie,
- Mucite.

Egalement rapportés :

- Toxicité hépatique : l'Etoposide contient de l'alcool, son utilisation peut modifier les effets d'autres médicaments, précautions chez les personnes alcooliques, épileptiques. Attention lors de la conduite automobile.
- Hypotension si le produit est passé trop rapidement (moins de 60 min)

## Ifosfamide

***Effets indésirables***Les plus fréquents :

- **Cystite hémorragique,**
- Nausées, vomissements, diarrhée,
- Perturbation du bilan hépatique,
- Troubles hématologiques.

Egalement rapportés :

- Perturbations de l'ionogramme,
- Complications infectieuses,
- Céphalées,
- Hémorragie cérébrale.

***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription*****Conditions cliniques**

- Surveillance de l'état général,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

Attention, le risque de diabète insipide peut nécessiter de surveiller le bilan hydrique.

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

Conditions biologiques

[\\* Se reporter au chapitre généralités \(1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie\)](#)

### ***Administration et surveillance***

#### **Un cycle = 21 jours**

Les cycles 1 et 3 consistent en une administration de Carboplatine et Etoposide. Le Carboplatine (600 mg/m<sup>2</sup>) est administré à J1 et l'Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J2 et J3. Il peut être proposé de passer à la forme per os à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup>.

Les cycles 2 et 4 consistent en une administration d'Ifosfamide et d'Etoposide. L'Ifosfamide est administré à 1800 mg/m<sup>2</sup> à J1, J2, J3, J4 et J5 et l'Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J2 et J3.

L'administration d'Ifosfamide impose l'administration concomitante d'uromitexan (Mesna) et d'une hydratation.

L'utilisation prophylactique de cotrimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprime) est optionnelle, et dépend des pratiques locales.

Une décontamination prophylactique par antibiotiques/antifongiques peut être utilisée selon les pratiques locales.

### *Ordonnances de sortie*

#### Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville

- Une fois par semaine : NFS, plaquettes
- A effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue de cure :
  - Hémogramme : NFS, plaquettes,
  - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, glycémie,
  - ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine,

### *Ordonnance d'antiémétiques*

Type sétron : Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)

*Tableaux d'administration***PROTOCOLE CARBOPLATINE 600 mg/m<sup>2</sup> – ETOPOSIDE 100 mg/m<sup>2</sup> –  
IFOSFAMIDE 1800 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3****Cycle 1 J1 et Cycle 3 J1**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	PO	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Dans la même poche que la méthylprednisolone (Solumédrol®)
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IVL	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Dans la même poche qu'Ondansétron (Zophren®)
<b>Etoposide</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 à 4 heures selon les pratiques locales		NaCl 0,9%	Dilué dans du NaCl 0,9% pour atteindre une concentration < 0,4 mg/ml
G5%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Etoposide
<b>Carboplatine</b>	600 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 heure		G5%	
G5%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Carboplatine

**Cycle 1 J2 et J3 et Cycle 3 J2 et J3**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	PO		00h00		
<b>Etoposide</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 à 4 heures selon les pratiques locales		NaCl 0,9%	Dilué dans du NaCl 0,9% pour atteindre une concentration < 0,4 mg/ml
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Etoposide

**Cycle 2 J1 et Cycle 4 J1**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	PO		00h00		
<b>Etoposide</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 à 4 heures selon les pratiques locales		NaCl 0,9%	Dilué dans du NaCl 0,9% pour atteindre une concentration < 0,4 mg/ml. Administré de <b>J1 à J3</b>
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Etoposide
<b>Ifosfamide</b>	1800 mg/m <sup>2</sup>	IV	1,5 heure		NaCl 0,9%	Dans 250 ou 500 ml Administré de <b>J1 à J5</b>
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Ifosfamide
<b>Mesna</b>	2200 mg/m <sup>2</sup> /j	IV			NaCl 0,9%	1/3 de la dose perfusée en même temps que l'Ifosfamide, 1/3 de la dose 4h après la première dose et 1/3 de la dose 8 après la première dose

Une hydratation doit débuter 3 heures avant l'administration de l'Ifosfamide et doit être poursuivie au moins 12 heures après la fin de la dernière perfusion d'Ifosfamide.

**PROCOLES DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS  
NON GERMINALES**

## Protocole SIOP CNS GCT II : CISPLATINE – ETOPOSIDE – IFOSFAMIDE (PEI-Non germinomes)

**Cycles de 21 jours, alternant**

**Cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5**

**Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3**

**Ifosfamide 1500 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5**

Bibliographie : Calaminus G et al., 2013

### Rappels

#### Cisplatine

Forme pharmaceutique	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	1 mg/ml (10, 25, 50 ou 100 ml)	15 – 25°C

Cisplatine est un sel de platine disponible uniquement en milieu hospitalier. Il s'agit d'agent platinant agissant en interrompant la synthèse de l'ADN. **En cas d'[extravasation](#)**, Cisplatine est irritant. **Des mesures spécifiques sont à mettre en œuvre dans ce cas.**

Après dilution, se conserve à température ambiante à l'abri de la lumière, médicament stable dans du NaCl 0,9%. Après dilution, le médicament se conserve dans du NaCl 0,9% pendant 7 jours à 25°C.

### Effets indésirables

#### Les plus fréquents :

- Thrombopénie, leucopénie, neutropénie (nadir se situe entre le 14<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour),
- Anémie (cumulative, réversible),
- **Nausées, vomissements,**



- Néphrotoxicité modérée avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine,
- Alopecie pouvant nécessiter la prescription de prothèse capillaire,

Egalement rapportés :

- Réactions allergiques,
- Ototoxicité,
- Neuropathies.

Etoposide

Cf. [Chapitre Etoposide](#)

Ifosfamide

Cf. [Chapitre Ifosfamide](#)

***Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription***

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

*\* Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

### *Administration et surveillance*

#### **Un cycle = 21 jours**

La pose d'une chambre implantable est recommandée pour l'administration de ce protocole.

L'administration de cisplatine impose une surveillance de la diurèse, voire d'une hydratation.

L'administration d'Ifosfamide impose l'administration concomitante de Mesna (uromitexan) et d'une hydratation.

Les drogues néphrotoxiques, incluant les antibiotiques aminoglycosides, doivent être utilisées avec précaution avec le cisplatine et l'Ifosfamide.

En cas de diabète insipide : bilan ces entrées et des sorties.

### *Ordonnances de sortie*

#### *Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ville*

- Une fois par semaine : NFS, plaquettes
- A effectuer 24 à 72 heures avant la date prévue de cure :
  - Hémogramme : NFS, plaquettes,
  - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, glycémie,
  - ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine,

### *Ordonnance d'antiémétiques*

Type sétron : Ondansétron (Zophren®) ou Granisétron (Kytril®)

*Tableaux d'administration***PROTOCOLE CISPLATINE 20 mg/m<sup>2</sup> – ETOPOSIDE 100 mg/m<sup>2</sup> – IFOSFAMIDE  
1500 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche que méthylprednisolone
<b>Etoposide</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 à 4 heures		NaCl 0,9%	Dilué dans du NaCl 0,9% pour atteindre une concentration < 0,4 mg/ml
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Etoposide
<b>Cisplatine</b>	20 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 heure		NaCl 0,9%	Surveillance diurèse
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après cisplatine
<b>Ifosfamide</b>	1500 mg/m <sup>2</sup>	IV	1,5 h		NaCl 0,9%	Hydratation +++
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Ifosfamide
<b>Mesna</b>	1800 mg/m <sup>2</sup>	IV			NaCl 0,9%	1/3 de la dose perfusée en même temps que l'Ifosfamide, 1/3 de la dose 4h après la première dose et 1/3 de la dose 8h après la première dose

**CISPLATINE 20 mg/m<sup>2</sup> – IFOSFAMIDE 1500 mg/m<sup>2</sup> J4 à J5**

DCI (médicament)	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche qu'Ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche que méthylprednisolone
<b>Cisplatine</b>	20 mg/m <sup>2</sup>	IV	1 heure		NaCl 0,9%	Surveillance diurèse Mannitol pour diurèse forcée si nécessaire.
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après cisplatine
<b>Ifosfamide</b>	1500 mg/m <sup>2</sup>	IV	1,5 h			Hydratation +++ Mesna (uromitexan) à la dose de 1800 mg/m <sup>2</sup> 1/3 de la dose perfusée en même temps que l'Ifosfamide, 1/3 de la dose 4h après la première dose et 1/3 de la dose 8 après la première dose
NaCl 0,9%	100 ml	IV	00h15			Rinçage après Ifosfamide

## GESTION DES PRINCIPALES TOXICITES

### *Nausées – vomissements*

Tous les protocoles évoqués dans ce guide ont un potentiel émétisant. Le potentiel émétisant du protocole correspond au potentiel émétisant du principe actif le plus émétisant :

<i>Faiblement émétisant</i>	<i>Modérément émétisant</i>	<i>Hautement émétisant</i>
Etoposide	Carboplatine	Cisplatine
Vincristine	Cyclophosphamide	Procarbazine
Topotécan	Fotémustine	
	Ifosfamide	
	Lomustine	
	Témozolomide	
	Irinotécan	

Extrait de Roila et al, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v232–v243, 2010

La prise en charge prophylactique des nausées – vomissements dans la phase aiguë et dans la phase retardée est généralement réalisée selon les dernières recommandations de l'*European Society of Medical Oncology* (Roila et al., 2010; Bash et al., 2011), adaptées si nécessaire par l'oncologue référent du patient.

**Recommandations pour les agents moyennement émétisant :**

Principe actif	Médicament	Dose à J1 (mg)	Dose à J2 (mg)	Dose à J3 (mg)
<b>Ondansétron</b>  <b>Ou</b> <b>Granisétron</b>	ZOPHREN	8 mg x 2	-	-
	KYTRIL	2 mg x 2	-	-
<b>Méthylprednisolone*</b>	SOLUMEDROL	120 mg en une injection		
<b>Prednisolone*</b>	SOLUPRED	-	40 mg matin et midi	40 mg matin et midi

\* ou autre corticoïde à dose pharmacologique équivalente

**Recommandations pour les agents hautement émétisant :**

Principe actif	Médicament	Dose à J1 (mg)	Dose à J2 (mg)	Dose à J3 (mg)	Dose à J4 (mg)
<b>Ondansétron</b>  <b>Ou</b> <b>Granisétron</b>	ZOPHREN	8 mg x 2	-	-	
	KYTRIL	2 mg x 2	-	-	
<b>Aprépitant</b>	EMEND	125 mg	80 mg	80 mg	
<b>Méthylprednisolone*</b>	SOLUMEDROL	120 mg en une injection			
<b>Prednisolone*</b>	SOLUPRED	-	40 mg matin et midi	40 mg matin et midi	40 mg matin et midi

La prescription concomitante d'aprépitant et d'ifosfamide est une association déconseillée. En effet, certains cas rapportés laissent supposer une possible implication de l'aprépitant dans l'exacerbation de la neurotoxicité de l'ifosfamide (Séjourné et al.,

2014). Dans l'attente de la confirmation définitive de l'impact d'une telle interaction, cette association nécessite d'être prudent (Dushenkov et al., 2016).

La prise en charge de ces effets indésirables doit se faire de manière optimale dès la première administration de façon à ne pas potentialiser la survenue d'effets indésirables anticipés pour les cures suivantes. A ce titre, les symptômes peuvent être traités par l'utilisation d'antidopaminergiques.

Exemples :

- Métopimazine VOGALENE 7,5 mg 15 minutes avant chaque repas (dose maxi 30 mg/j) jusqu'à J3 si besoin
- Métoclopramide PRIMPERAN 10 mg 15 minutes avant chaque repas (dose maxi 30 mg/j) jusqu'à J3 si besoin

La prise en charge des nausées – vomissements anticipés se fait de deux manières complémentaires :

- optimisation du traitement prophylactique
- prescription possible d'une benzodiazépine anxiolytique la veille au soir de la chimiothérapie et le matin avant l'entrée en hospitalisation (ex : alprazolam XANAX®) ou générique 0,25 ou 0,5 mg/prise)

Pour la lomustine, les corticoïdes peuvent être réduits ou arrêtés si le médicament est bien toléré.

Pour l'association Fotémustine-Bévacizumab, ne pas ajouter de corticoïdes si la dose en traitement de base est suffisante.

**Toxicité hématologique****Thrombopénie**

	GRADE				
	1	2	3	4	5
<b>Diminution du taux de plaquettes</b>	< LLN *- 75 000/mm <sup>3</sup>	< 75 000 – 50 000/mm <sup>3</sup>	< 50 000- 25 000/mm <sup>3</sup>	< 25 000/mm <sup>3</sup>	-

Classification CTC-AE v 4.03

\*LLN= limite inférieure de la norme (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

**Conseils à donner pour éviter saignements :**

Utiliser une brosse à dents souple, pas d'utilisation d'objets tranchants (ex. éviter le couteau à steak pour éplucher un fruit, utiliser un rasoir électrique), éviter les sports violents à risque de coups, etc....

En cas de saignement des gencives en présence d'une thrombopénie sévère (< 50 000/mm<sup>3</sup>), l'usage de la brosse à dents doit être proscrit. Un lavage des dents après chaque repas est recommandé à l'aide d'un coton tige imbibé de bain de bouche (sans alcool). Un dentifrice adapté peut également être recommandé.

**Conduite à tenir en cas de thrombopénie**

**- Si le taux de plaquettes est inférieur à 20 000 éléments par mm<sup>3</sup>**

Transfusion de plaquettes **en urgence** dans l'hôpital le plus proche

**- Si le taux de plaquettes est compris entre 20 000 - 50 000 éléments /mm<sup>3</sup>**

- **Et pas de signes de saignements** : contrôler les prises de sang tous les 1 à 3 jours selon décision médicale jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à 50 000/mm<sup>3</sup>



- **Et signes de saignements** (Ex : saignements anormaux des gencives lors du brossage des dents, saignements du nez, apparition inhabituelle de bleus (appelées ecchymoses) ou de petites taches rouges ou mauves sur la peau (appelées pétéchie), présence de sang dans les selles ou les urines) : Transfusion de plaquettes doit être faite en urgence dans l'hôpital le plus proche.

## Neutropénie

	GRADES				
	1	2	3	4	5
<b>Diminution des neutrophiles</b>	< LLN *- 1 500/mm <sup>3</sup>	< 1 500 – 1 000/mm <sup>3</sup>	< 1 000 – 500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	
<b>Neutropénie fébrile</b>			ANC* < 1000/mm <sup>3</sup> + température > 38,3°C ou une température ≥ 38°C durant depuis plus d'1 heure	Conséquences mortelles, intervention urgente	Décès

\*LLN = limite inférieure de la norme (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

\*ANC = nombre de neutrophiles absolus (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

**Conduite à tenir en cas de neutropénie:**

En cas d'hyperthermie entre 38°C et 38,5°C : contrôler la température dans les 1 à 2 heures, si persistance d'une hyperthermie entre 38° et 38,5°C,

Ou en cas d'hyperthermie supérieure à 38,5°C :

- Faire une NFS plaquettes en urgence
- Si le taux de polynucléaires neutrophiles est à inférieur 500/mm<sup>3</sup>, consultation médicale en urgence (hospitalisation à envisager).

## Toxicité hépatique

### Généralités sur la toxicité hépatique des thérapies systémiques en neuro-oncologie

#### Témozolomide

Des cas d'hépatotoxicité survenus lors du traitement par témozolomide ont été rapportés après la commercialisation du produit.

Le spectre de toxicité est polymorphe (cf tableau 1) allant de la simple augmentation de l'activité enzymatique jusque l'insuffisance hépatique aiguë grave. Dans la très grande majorité des cas, la toxicité hépatique reste biologique mais des insuffisances hépatiques fatales ont été signalées chez des patients traités.

Tableau 1 : Notifications à la FDA d'hépatotoxicité associée au témozolomide durant la période 2007 – 2010 (d'après Sarganas et al., 2012)

<b>Termes MedDRA préférentiels</b>	<b>Nombre de cas rapportés</b>
Insuffisance hépatique aiguë	3
Insuffisance hépatique	13
Hépatite	14
Hépatite aiguë	1
Fonction hépatique anormale	48
Hépatotoxicité	21
Hépatite cholestatique	2
Cholestase	14
Stéatose hépatique	12
Élévation des enzymes hépatiques	18
Nécrose hépatique	2
Lithiase cholédocienne	10
Lésion hépatique	1
Jaunisse	12
Désordres hépatiques	16
Domages hépatiques	8
Hépatite fulminante	1
Encéphalopathie hépatique	2
<b>Total</b>	<b>198</b>

Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines après l'administration du dernier traitement avec le témozolomide.

En l'absence d'études formelles, menées chez des patients présentant une altération grave de la fonction hépatique (patient cirrhotique), le médecin doit exercer sa discrétion en pesant les risques et les bénéfices du traitement chez ces personnes.

La physiopathologie précise de l'hépatotoxicité de la témozolomide reste inconnue, elle est vraisemblablement d'origine idiosyncrasique (théorie des haptènes) et donc non prévisible.

### Lomustine

Des élévations modérées et transitoires de l'activité sérique des aminotransférases et/ou de la phosphatase alcaline sont détectées chez une proportion de patients traités par la lomustine.

Ces anomalies sont généralement purement biologiques, les symptômes cliniques sont rares et ne justifient pas de modification de la dose.

Des cas d'atteintes hépatiques symptomatiques ont été décrits mais ils sont inhabituels.

Le profil de toxicité le plus fréquent est le développement d'une cholestase biologique anictérique apparaissant 3 à 4 mois après le début du traitement.

La lomustine est métabolisée par le système du cytochrome P450 mais la cause précise de l'hépatotoxicité de la lomustine de nature idiosyncrasique est inconnue.

### Check-list des médicaments hépatotoxiques par protocole

Protocole	Principes actifs connus pour être hépatotoxiques	Mécanisme d'action envisagé
	Témozolomide Lomustine	Idiosyncrasique Idiosyncrasique

	GRADES				
	1	2	3	4	5
<b>ASAT= SGOT = TGO &amp; ALAT = SGPT = TGP</b>	> ULN* – 3 x ULN	> 3,0 - 5,0 x ULN	> 5,0 - 20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
<b>PAL &amp; Gamma GT</b>	> ULN – 2,5 x ULN	> 2,5 - 5,0 x ULN	> 5,0 - 20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
<b>Bilirubine totale</b>	> ULN – 1,5 x ULN	> 1,5 – 3,0 x ULN	> 3,0 – 10,0 x ULN	> 10,0 x ULN	

\*ULN = limite supérieure de la norme (limite variant selon les laboratoires)

### Concept de « loi de Hy » (Temple R, 2006).

Augmentation des transaminases + ictère = **Gravité**

#### Définition Cas de Hy's law

**Augmentation ALAT > 3 LSN**

**ET bilirubine totale > 2 LSN**

**ET phosphatase alcaline normale**

Dans la littérature portant sur la toxicité idiosyncrasique des médicaments, il est rapporté qu'environ 10% des patients remplissant la définition de la « loi de Hy » présenteront des événements hépatiques graves (insuffisance hépatique, hépatite fulminante, décès)

En cas de perturbation hépatique, en particulier si présence d'ictère (signe de gravité), contrôler le TP et le facteur V.

Si TP < 50% = hépatite sévère, transfert en Unité de Soins Intensifs

Si TP < 50% et signes d'encéphalopathie hépatique = hépatite fulminante

### **Conduite à tenir**

- Si transaminases entre 2,5 et 5 fois la norme : administrer le traitement, mais débiter les investigations hépatiques :
  - bilan sanguin spécifique :
    - sérologie hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBs et HBc),
    - sérologie hépatite C,
    - sérologie VHE,
    - IgM anti-VHA,
    - électrophorèse des protéines sériques,
    - anticorps anti-muscle lisse,
    - anticorps anti-nucléaires, ENA
    - anticorps anti-mitochondries,
    - anticorps anti-LKM1,
    - anticorps anti-actine,
    - anticorps anti-cytosol
    - TP et **facteur V**

à rediscuter également selon le contexte : intérêt de la sérologie VIH, VZV, HSV, EBV, CMV, Parvovirus B19.

- **Une imagerie hépatique par échographie hépatique et des voies biliaires doit être systématique**, bili-IRM à discuter avec l'hépatologue après échographie
- surveillance régulière (**hebdomadaire au départ**) du bilan hépatique et avis spécialisé en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies

- Si transaminases supérieures à 5 fois la norme :
  - ne pas administrer le traitement, débiter les investigations hépatiques,

- bilan sanguin spécifique (cf ci-dessus),
- échographie, bili-IRM,
- avis spécialisé en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies.

- Si cholestase anictérique

- administrer le traitement, mais débiter les investigations hépatiques,
- surveillance régulière du bilan hépatique et avis spécialisé en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies.

- Si ictère

- ne pas administrer le traitement, débiter les investigations hépatiques
- avis spécialisé urgent en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies.

*Toxicité rénale*

	GRADES				
	1	2	3	4	5
<b>Protéinurie</b>	< 1,0 g/24h	1,0 – 3 g/24h	≥ 3 g/24h  Syndrome néphrotique, si également : Protidémie < 60g/l et Albuminémie < 30g/l	-	-
<b>Créatinine</b>	> ULN* – 1,5 x ULN	> 1,5 - 3,0 x ULN	> 3,0 - 6,0 x ULN	> 6,0 x ULN	-

\*ULN = limite supérieure de la norme (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

Dans les 48-72 heures avant chaque administration de Bévacicumab (Avastin®) une protéinurie sur échantillon ou une bandelette urinaire sera faite.

En cas de protéinurie, bilan à compléter par un dosage de la créatininémie.

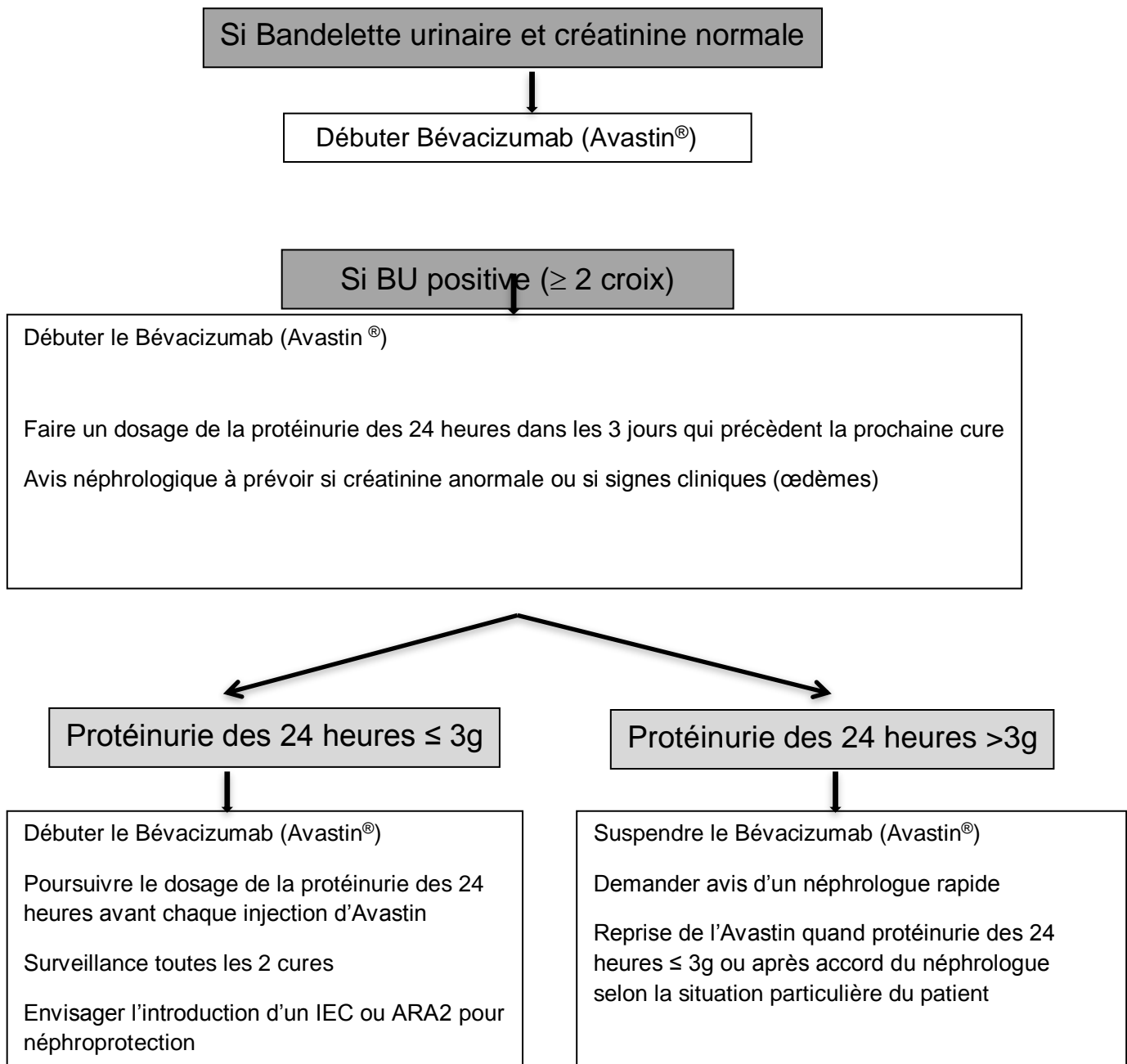
Les patients traités par Bévacicumab (Avastin®) et ayant des antécédents d'hypertension artérielle ont un risque plus élevé de développer une protéinurie. Une protéinurie peut être observée dans 21 à 64% des cas et peut parfois faire discuter une Ponction Biopsie Rénale. Les protéinuries > 3g/24 heures restent cependant rares (1,8% à 6,5%).

Bévacicumab (Avastin®) doit être interrompu temporairement lorsque le patient présente une protéinurie de Grade 3 et/ou associé à un syndrome néphrotique.

Un avis auprès d'un néphrologue habitué à la gestion des toxicités du Bévacicumab doit être envisagé dès que la protéinurie des 24 heures est



supérieure ou égale à 3 grammes afin de discuter de l'intérêt d'une ponction biopsie rénale selon le contexte. La poursuite du traitement est envisageable en fonction du contexte carcinologique. Cependant, le patient doit être tenu informé du risque de développer une insuffisance rénale terminale.



La poursuite de l'Avastin est possible même en cas de syndrome néphrotique après avis néphro-oncologique **car le risque de détérioration de la fonction rénale est important**. Le rapport risque bénéfice doit être discuté entre les équipes de neuro-oncologie et de néphrologie.

## *Hypertension artérielle*

### **Définition :**

**HTA : PAS > 140 mm Hg et/ou PAD > 90 mm Hg**

### **Exemple du bevacizumab**

Sous Bévacicumab (Avastin®), il existe un risque d'hypertension artérielle de novo ou déséquilibre tensionnel en cas d'hypertension existante.

**En pratique :** Prendre la tension artérielle (TA) après 5 minutes de repos (patient couché de préférence)

Si TA ≤ 14/9 : OK Avastin®

Si TA > 14/9 :

si hypertension artérielle connue s'assurer que la personne a bien pris son (ses) traitement(s) antihypertenseur(s), laisser la personne au calme et reprendre la tension 30 minutes après,

si hypertension artérielle non connue ou traitement(s) bien pris, mettre la personne au calme, proposer un soin de détente, reprendre la TA. Si la tension reste > 14/9 prévenir le médecin qui décidera de la conduite à tenir.

Les recommandations de la Société Française d'HTA doivent être suivies pour la prise en charge<sup>1</sup> et le suivi (y compris d'automesure<sup>2</sup>) pour la prise en charge des patients.

---

<sup>1</sup> <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-l'Adulte.pdf>

<sup>2</sup> [http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2015/11/SFHTA\\_Recommandations\\_Mesure-nov2011.pdf](http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2015/11/SFHTA_Recommandations_Mesure-nov2011.pdf)

## LES RISQUES EN CAS D'EXTRAVASATION

Les risques d'extravasation doivent systématiquement être prévenus lors de la pose d'une perfusion d'un médicament anticancéreux injectable, notamment la perméabilité de la voie de perfusion (reflux sanguin), la position de l'aiguille de Huber. Les dispositifs d'accès veineux doivent être rincés abondamment avant et après chaque administration pour éviter qu'ils ne se bouchent. Se référer au protocole de l'institution pour connaître la procédure à suivre.

	GRADES				
	1	2	3	4	5
<b>Extravasation au site d'injection</b>	-	Erythème avec symptômes associés (œdème, douleur, induration, phlébite)	Ulcération ou nécrose, sévère dommage tissulaire : intervention chirurgicale indiquée	Conséquences mortelles, intervention urgente	Décès

### Produits utilisés dans ce guide d'administration (classés selon le risque)

Non irritant	Irritant	Vésicant
Bévacizumab (Avastin®) Etoposide phosphate (Etopophos®)	Carboplatine Cisplatine Etoposide Fotémustine (Muphoran®) Ifosfamide (Holoxan®) Irinotécan (Campto®) Topotécan (Hycamtin®)	Vinblastine (Velbé®) Vincristine (Oncovin®)

En cas d'extravasation par un agent vésicant ou par un grand volume d'un agent non vésicant, (10 ml), un avis de chirurgie plastique doit être recommandé.

**Trousse d'extravasation** : selon le protocole en vigueur dans l'établissement

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;102(3):417-24.
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé. Rappel des recommandations visant à prévenir les risques d'administration intratéchale de vinca-alcaloïdes. Disponible en ligne ([ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)). 2009
- Antoni D, Jastaniah Z, Haoming QC, Gaultier C, Ahle G, Couchot J, et al. Patterns of relapse in patients with high grade glioma receiving combined treatments including stereotactic re-irradiation for a first relapse. *Cancer Radiother.* 2016; 20: 282-91.
- Basch B, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract.* 2011; 7(6): 395–398.
- Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1044-9.
- Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3212-8.
- Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, Bracard S, Gentet JC, Marie-Cardine A et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas: results of a French Society of Paediatric Oncology Phase II Study. *Cancer.* 2005; 104: 2792-7.
- Bihan C, Foscolo S, Boone M, Blonski M, Coutte A, Darlix A et al. Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis. *Case Rep Oncol.* 2012;5(3):530-6.
- Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, Hargrave D, Hawkins C, Shroff M et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1358-63.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(4):769-75.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2016;374:1344–55.

- Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson JC, Alapetite C, Garrè ML et al. SIOG CNS GCT 96 : final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro-Oncology* 2013;15(6):788-96.
- Calvert AH, Newell DR, Grumbell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748-56.
- Chakravarti A, Erkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4738-46.
- Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 353-7.
- Chastagner P, Taghian A, Marchal C, Kozin SV, Hoffstetter S, Merlin JL et al. effets de l'association de la radiothérapie et du topotécan sur quatre tumeurs xénogreffées. Chimioradiothérapie concomitante: présent et futur. F. Mornex, J.J. Mazon, J.P. Droz, M. Marty Eds - Elsevier, Paris. 1999;
- Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:573-80.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):709-22.
- Dillman RO, Shea WM, Tai DF, Mahdavi K, Barth NM, Kharkar BR et al. Interferon-alpha2a and 13-cis-retinoic acid with radiation treatment for high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2001; 3: 35-41.
- Durdix C. [Cisplatin and derivatives with radiation therapy: for what clinical use?]. *Cancer Radiother.* 2004; 8 Suppl 1: S88-94.
- Dushenkov A, Kalabalik J, Carbone A, Jungsuwadee P. Drug interactions with aprepitant or fosaprepitant: Review of literature and implications for clinical practice. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 Feb 25. pii: 1078155216631408.
- Edelstein MP, Wolfe LA, Duch DS. Potentiation of radiation therapy by vinorelbine (Navelbine) in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23: 41-7.
- Fabi A, Metro G, Vidiri A et al., "Low-dose fotemustine for recurrent malignant glioma: a multicenter phase II study," *J Neuro-oncol* 2010;100(2):209–215.
- Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V et al. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2009;92(1):79-86.

- Field KM, Simes J, Wheeler H, Hovey EJ, Nowak AK, Cher L et al. A randomized phase II study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme (CABARET), 2013 Cabaret Study (ASCO 2013, à compléter)<http://meetinglibrary.asco.org/content/82451>
- Frenay M, Giroux B, Khoury S, Derlon JM, and Namer M. "Phase II study of fotemustine in recurrent supratentorial malignant gliomas," *Eur J Cancer* 2011;27(7):852–856.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733–40.
- Fu P, He YS, Huang Q, Ding T, Cen YC, Zhao HY, et al. Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Mol Clin Oncol.* 2016; 4: 833-838.
- Gerweck LE, Zaidi ST, Delaney TF. Enhancement of fractionated-dose irradiation by retinoic acid plus interferon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42: 611-5.
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708.
- Grau C, Hoyer M, Overgaard J. The in vivo interaction between vincristine and radiation in a C3H mammary carcinoma and the feet of CDF1 mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30: 1141-6.
- Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WE, Sabel M, Mehdorn HM, Westphal M et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol.* 2013; 113: 163-74.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997-1003.
- Hetherington N, Dooley M. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust.* 2000, 173(3):141–3.
- Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 610-22.
- Kim JY, Kim ST, Nam DH, Lee JI, Park K, Kong DS. Leukoencephalopathy and disseminated necrotizing leukoencephalopathy following intrathecal methotrexate chemotherapy and radiation therapy for central nerve system lymphoma or leukemia. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011; 50: 304-10.
- Kingsbury WD, Boehm JC, Jakas DR, Holden KG, Hecht SM, Gallagher G et al. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl)camptothecin analogues: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. *J Med Chem.* 1991; 34: 98-107.

- Lamond JP, Mehta MP, Boothman DA. The potential of topoisomerase I inhibitors in the treatment of CNS malignancies: report of a synergistic effect between topotecan and radiation. *J Neurooncol.* 1996;30:1-6.
- Launay-Vaccher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. 2007;110(6): 1376–1384.
- Leonard A, Wolff JE. Etoposide improves survival in high-grade glioma: a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2013; 33: 3307-15.
- Lombardi G, Farina P, Della Puppa A, Cecchin D, Pambuku A, Bellu L et al. An Overview of Fotemustine in High-Grade Gliomas: From Single Agent to Association with Bevacizumab. *Biomed Res Int.* 2014;2014:698542.
- Lund EL, Hog A, Olsen MW, Hansen LT, Engelholm SA, Kristjansen PE. Differential regulation of VEGF, HIF1alpha and angiopoietin-1, -2 and -4 by hypoxia and ionizing radiation in human glioblastoma. *Int J Cancer.* 2004; 108: 833-8.
- Mason KA, Tofilon PJ. Unexpected radiation protection with 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha-2a. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33: 435-7.
- Minniti G, Agolli L, Falco T, Scaringi C, Lanzetta G, Caporello P et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2015; 122: 559-66.
- Morris AD, Hopewell JW. Combined effects of radiation and methotrexate on the cells of the rat subependymal plate. *J R Soc Med.* 1983; 76: 848-52.
- Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L, El Bédoui S, Mallet Y, Houpeau JL et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(10):913-8.
- Niyazi M, Harter PN, Hattingen E, Rottler M, von Baumgarten L, Proescholdt M et al. Bevacizumab and radiotherapy for the treatment of glioblastoma: brothers in arms or unholy alliance? *Oncotarget.* 2016; 7: 2313-28.
- Noel G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, Boyer P, Fischer-Lokou D et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:749-55.
- Packer RJ, Lange B, Ater J, Nicholson HS, Allen J, Walker R, Prados M, Jakacki R, Reaman G, Needles MN, et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol.* 1993;11(5):850-6.
- Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P et al. Standard risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4726-4734.



- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051-7.
- Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, Azizi AA, Prucker C, Czech T et al. Angiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:511-7.
- Pinel S, Chastagner P, Merlin JL, Marchal C, Taghian A, Barberi-Heyob M. Topotecan can compensate for protracted radiation treatment time effects in high grade glioma xenografts. *J Neurooncol.* 2006; 76: 31-8.
- Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K et al. A phase 2 trial of single agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patient with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2010;116(22):5297-805.
- Reddy MC, Vasquez KM. Repair of genome destabilizing lesions. *Radiat Res.* 2005; 164: 345-56.
- Reyes-Botero G, Honnorat J, Chinot OL, Taillandier L, Catry-Thomas I, Barriere J, et al. Temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: An Anocéf phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 31, 2013 (suppl; abstr 2020).
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballaton E et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy – and radiotherapy – induced nausea and vomiting : results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncology.* 2010;21(s5):v232-v243.
- Rubie H, Georger B, Frappaz D, Schmitt A, Leblond P, Ndiaye A et al. Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. *Eur J Cancer.* 2010;46(15):2763-70.
- Salama MM, Ghorab EM, Al-Abyad AG, Al-Bahy KM. Concomitant weekly vincristine and radiation followed by adjuvant vincristine and carboplatin in the treatment of high risk medulloblastoma: Ain Shams University Hospital and Sohag Cancer Center study. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006; 18: 167-74.
- Santoni M, Scoccianti S, Lollilet al., Efficacy and safety of second-line fotemustine in elderly patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* 2013; 113(3): 397-401.
- Sarganas G, Orzechowski HD, Klimpel A et al., Severe sustained cholestatic hepatitis following temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme: case study and review of data from the FDA adverse event reporting system. *Neuro Oncol.* 2012; 14(5): 541-546.
- Scoccianti S, Detti B, Sardaro A et al., Second-line chemotherapy with fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience. *Anticancer Drugs* 2008; 19(6): 613-620.
- Scalliet P, De Pooter C, Hellemans PW, De Bruijn EA, Van Oosterom AT. [Interactions of carboplatin, cisplatin, and ionizing radiation on a human cell line of ovarian cancer]. *Cancer Radiother.* 1999; 3: 30-8.

- Séjourné A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassier M, Andrejak M et al. Two cases of fatal encephalopathy related to Ifosfamide: an adverse role of aprepitant? *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):669-72.
- Soffietti R, Trevisan E, Bosa C, Bertero L, R. Ruda R. "Phase II trial of bevacizumab and fotemustine in recurrent grade III gliomas". *J Clin Oncol* 2012; 30: Abstract 2075.
- Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, Cassoni P, Morra I, Fabrini MG et al. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol*. 2014;116(3):533-41.
- Sterba J, Valik D, Mudry P, Kepak T, Pavelka Z, Bajciova V et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie*. 2006;29:308–13.
- Sterba J, Pavelka Z, André N, Ventruba J, Skotakova J, Bajciova V et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:616–7.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–96.
- Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4127-36.
- Taal W, Sleijfer S, Van Heuvel I, Sillevius Smitt PAE, Bromberg JEC, Vernhout R et al. Toxicity of combined bevacizumab-lomustine treatment in patients with recurrent glioblastoma (BELOB study). *Neuro-Oncology* 2013;12:iv37–iv57.
- Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006;15:241–243.
- Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1036-47.
- Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladiéff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(12): 1305-16.
- Thompson EM, Dosa E, Kraemer DF, Neuwelt EA. Treatment with bevacizumab plus carboplatin for recurrent malignant glioma. *Neurosurgery*. 2010;67(1):87-93.
- Turner CD, Chi S, Marcus KJ, MacDonald T, Packer RJ, Poussaint TY et al. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2007; 82: 95-101.
- van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European

Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715–22.

- Warnick RE, Prados MD, Mack EE, Chandler KL, Doz F, Rabbitt JE et al. A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol*. 1994;19(1):69-74.
- Wick W, Platten M, Weller M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol*. 2009;11(1):69-79.
- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1168–74.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):707–15.
- Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D, Herrlinger U, Gorlia T, Bähr O et al. Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):670–6.
- Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1991;9(5):860–4.