

# GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX : CE QUE DOIT SAVOIR TOUT HEPATO GASTRO ENTEROLOGUE

## Objectifs pédagogiques :

- **Savoir identifier les situations d'urgence**
- **Savoir prévenir et gérer les complications hématologiques**
- **Savoir prévenir et gérer les complications digestives**
- **Savoir gérer les perturbations des tests biologiques hépatiques**

*J Desrame, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon*



## **Conflits d'intérêt :**

- aucun

# Quelques chiffres : « le poids du cancer en France » en 2019

- Mortalité en France : 610 000
- Mortalité liée au cancer : 157 000  
*29 % de la mortalité ; première cause de décès*
- 382 000 nouveaux cas de cancer / an
- Prise en charge du cancer : 25 % de l'activité hospitalière en France
- 2 700 000 séances de chimiothérapie en 2019 en France

## **Cancers digestifs : fréquents**

- Cancer colo-rectal :
  - 43 000 nouveaux cas / an ;
  - 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme / 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme
- Cancer du pancréas :
  - 14 000 nouveaux cas / an

## **Toxicité digestive des chimiothérapies : fréquente, quelque soit les drogues utilisées**

- Kc sein n = 1443 patientes : 28 à 72 % diarrhée tout grade / 8 à 37 % grade 2

*Swain SM et al, Ann Oncol 2017*

- Drogues émétisantes :
  - Hautement (> 90 %) : cisplatine, anthracycline + cyclophosphamide, carboplatine (AUC 4)
  - Moyennement (30 – 90 %) : anthracyclines, oxaliplatine, irinotécan,
  - Faiblement (10 – 30 %) : taxanes, 5 Fu, capecitabine, gemcitabine, pertuzumab, pemetrexed

*Roila F et al, Ann Oncol 2016*

***Tout hépato-gastroentérologue,  
qu'il soit ou non oncologue digestif,  
va être impliqué dans la prise en charge des effets secondaires des  
chimiothérapies***

# Complications des chimiothérapies : impact pronostique

- **Conséquences potentielles des complications des chimiothérapies :**

- Dégradation de l'état général et de la qualité de vie des patients
- Retard de cure
- Diminution de la dose-intensité
- Au maximum arrêt du traitement



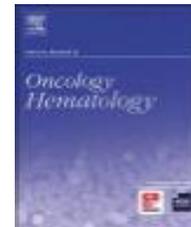
***Impact pronostique péjoratif démontré***

Review

Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data

Yassine Lalami\*, Jean Klastersky

Critical Reviews in Oncology / Hematology 120 (2017) 163–179



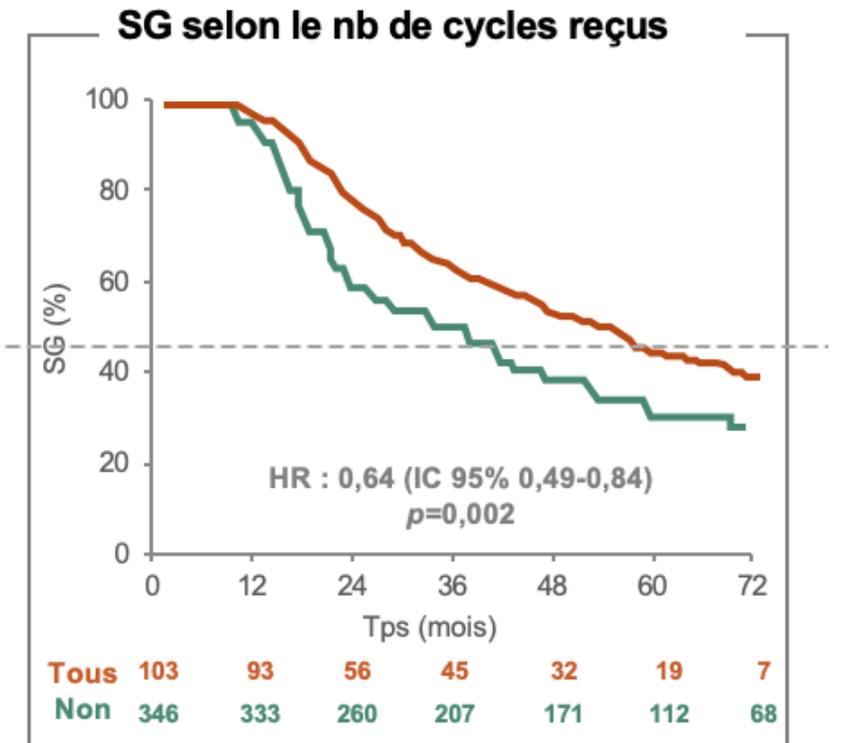
**Traitement adjuvant du cancer du sein : survie à 10 ans en fonction du % de la dose planifiée de CT reçue**

**< 95 % RDI = 73.9 % vs ≥ 95 % RDI = 84.2 %**

# En oncologie digestive : des données récentes

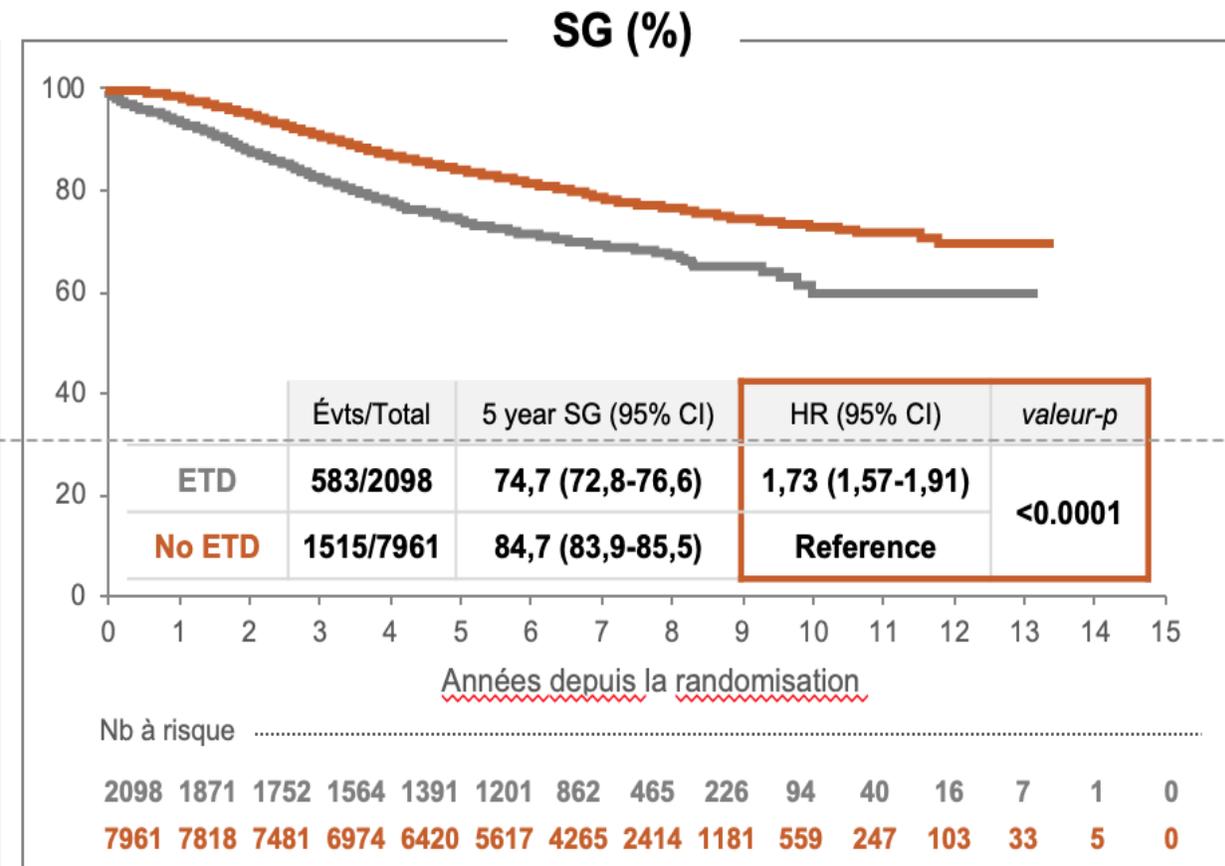
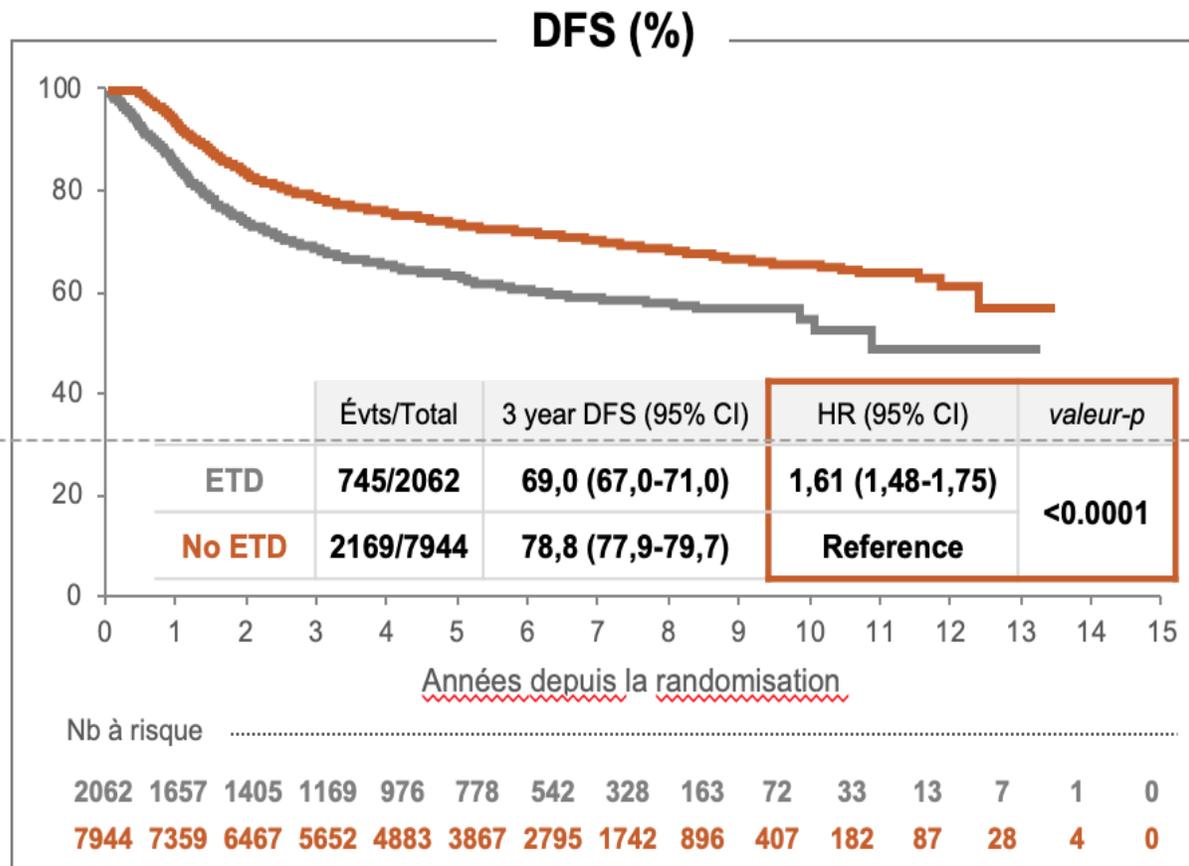
- TT adjuvant du cancer du pancreas : mFOLFIRINOX vs gemcitabine

#=449 #Evts=285 Facteur		SG à 5 ans	HR (95%CI)	p
Dose intensité > 80% pour toutes les molécules	Non	39,2%	1	0,93
	Oui	38,2%	1,01 [0,80-1,28]	
Durée du traitement	< 6 mois	38,0%	1	0,44
	≥ 6 mois	46,1%	0,85 [0,57-1,29]	
Tous les cycles reçus	Non	27,4%	1	<b>0,002</b>
	Oui	41,9%	<b>0,64 [0,49-0,84]</b>	



# En oncologie digestive : des données récentes

- TT adjuvant du cancer du colon : analyse poolée ACCENT-IDEA
  - Survie en fonction du nombre de cycles planifiés de CT reçus :  
ETD = < 75 % vs no ETD = ≥ 75 %



# Principes de la prise en charge des toxicités des CT

- Démarche clinique et thérapeutique classique, en s'appuyant sur :

## 1. Echelles standardisées de sévérité :

- NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) V5

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)

- FFCD : traduction française V4



### CRITERES DE TOXICITE

#### NCI-CTC Version 4.0

[https://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC\\_4.pdf](https://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf)

### Toxicité :

**Grade 1** : légère ; ne nécessite pas de TT

**Grade 2** : modérée, avec retentissement sur les activités quotidiennes ; traitement minimal

**Grade 3** : sévère, avec retentissement sur les activités élémentaires ; hospitalisation

**Grade 4** : mise en jeu du pronostic vital ; traitement urgent

**Grade 5** : décès

# Principes de la prise en charge des toxicités des CT

- Démarche clinique et thérapeutique classique, en s'appuyant sur :

## 2. Recommandations des sociétés savantes :



ESMO > Guidelines

**ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE**

**ASCO** Supportive Care and Treatment Related Issues



MASCC Guidelines

# Principes de la prise en charge des toxicités des CT

- Démarche clinique et thérapeutique classique, en s'appuyant sur :

## 3. Évaluation du statut oncologique du patient :

- **Type de chimiothérapie : CR de RCP**
  - Neo-adjuvante, adjuvante ?
  - Métastatique à visée curative / palliative ?
- **Contexte social +++**
- **Souhait du patient : patient / personne de confiance**



*J'exprime par écrit mes volontés pour ma fin de vie.*

Directives anticipées



***Prise en charge adaptée***

# Prise en charge des principales toxicités :

- **Les complications digestives :**

1. Nausées et vomissements (N/V)
2. Diarrhée et colites post-chimiothérapies
3. Mucite
4. Constipation

- **Les complications hématologiques :**

1. Anémie
2. Thrombopénie
3. Neutropénie / neutropénie fébrile

- **Les perturbations des tests biologiques hépatiques :**



## Perturbation du bilan hépatique et traitement anticancéreux

 Eleonora DE MARTIN

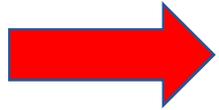
Page 125-32

# Prise en charge des principales toxicités :

- **Les complications digestives :**
  1. Nausées et vomissements (N/V)
  2. Diarrhée et colites post-chimiothérapies

# Nausées et vomissements (N/V)

- Effet secondaire connu et redouté par tous les patients
- Très fréquents :
- Source de complications potentiellement graves : troubles métaboliques, IRA, dénutrition...



**Il faut y être attentif et ne pas les négliger**

## Vomissements :

<b>Anticipés</b>	Surviennent avant la chimiothérapie
<b>Aigus</b>	Surviennent <b>au cours des 24 premières H</b> après injection de la CT
<b>Retardés</b>	Surviennent <b>après la 24<sup>ième</sup> H</b> de la CT (CT sur plusieurs jours : chaque J=J1 )
<b>Réfractaires</b>	N/V malgré un traitement bien mené

# Nausées et vomissements (N/V)

Evaluation de la gravité :

	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte d'appétit	1 épisode de vomissement / 24h
Grade 2	Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation Sans dénutrition	2 à 5 épisodes de vomissements / 24h
Grade 3	Apports insuffisants (calorique et/ou hydrique) Nutrition par sonde, parentérale et/ou hospitalisation requise	≥ 6 épisodes de vomissements / 24h
Grade 4	-	Risque vital
Grade 5	-	Décès

*D'après NCI-CTCAE V4*

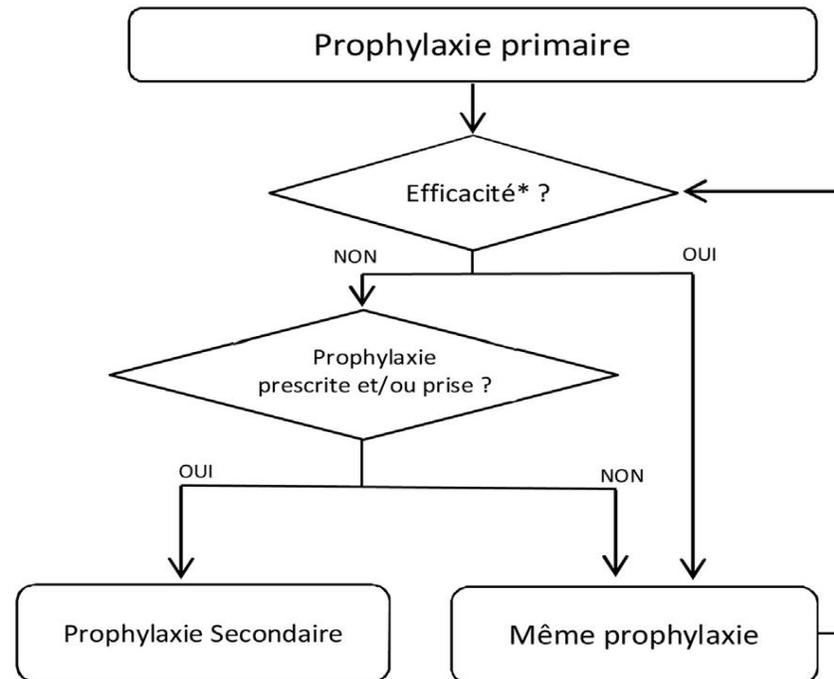
# Nausées et vomissements (N/V)

## Principes de la prise en charge :

**Prophylaxie primaire**      Traitement préventif mis en place dès le 1<sup>er</sup> cycle de CT

**Prophylaxie secondaire**    Traitement préventif mis en place suite à la survenue de N/V lors du précédent cycle de CT

**Traitements de secours**    Traitement mis en place en cas de N/V malgré une prophylaxie bien conduite



# Nausées et vomissements (N/V)

- Les médicaments :
- **Corticoïdes :**

## Equivalence de doses de corticoïdes

Nom de la molécule	Posologie (mg)	Posologie (mg)	Posologie (mg)
Dexaméthasone	8	12	20
Méthylprednisolone	40	60	100
Prednisone/prednisolone	50	75	125
Hydrocortisone	200	300	500

- Prévention des N/V aiguës et retardées
- Effets secondaires : insomnie, troubles de l'humeur, bouffées vaso-motrices de la face
- **Sétrons (anti-5-HT3) :**
  - Pas d'indication reconnue dans les N/V retardées / en pratique : oui  
*Geling et al. J Clin Oncol 2005*
  - Référentiel AFSOS :
    - ECG avant prescription (CI QT long) ;
    - capecitabine en continu : Anti-D2 +/- sétron
  - Effets secondaires : céphalées, constipation

# Nausées et vomissements (N/V)

- Les médicaments :

- **Anti NK-1 :**

Aprepitant : J1 : 125 mg / J2, J3 (Boîte complémentaire 80 mg J4, J5) ; attention aux interactions médicamenteuses +++

Anti NK-1 + sétron : NEPA (nétupitan 300 + palonosetron 0.5) x 1 prise unique à J1 ; efficacité 5 jours ; remboursé pour CT hautement émétisante à base de cisplatine

- **Anti-D2**

- Métopropramide : somnolence, syndrome extra-pyramidal ; 3 cp / J / 3 amp / J 3 suppos/J (jusqu'à fin 2023)
- alizapride : moins de toxicité neurologique / métopropramide ; 2 à 4 cp / J (non remboursé) ; 5 mg/Kg en IV (2 à 6 amp/24h) ; possibilité d'utilisation en perfusion continue
- *Domperidone : Pb du QT +++++ : x 1 à 4 cp/J*

- **Psychotropes**

- Benzodiazépines : utiliser des demi-vie courte (alprazolam) ; efficacité dans la prophylaxie des N/V anticipés
- Neuroleptiques :
  - Mirtazapine, halopéridol : en cas de N/V non contrôlés
  - Attention aux effets sédatifs du Mirtazapine en perfusion continue (debuter 0,5 amp/24h)*

# Nausées et vomissements (N/V)

- Neuroleptiques

- Le nouveau venu : **olanzapine**

ORIGINAL ARTICLE

## Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Navari RM et al. *N eng J Med* 2016

Etude Phase III ; CT hautement émétisante n = 380

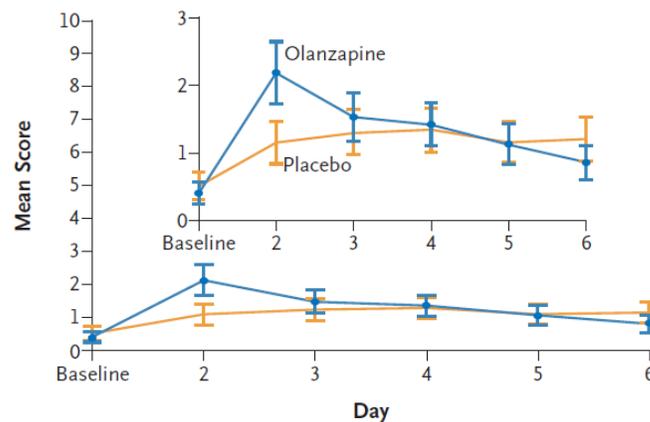
J1 (Corticoïdes, anti NK1, anti 5-HT3) + olanzapine 10 mg/J de J1 à J4 ou placebo

Objectif : absence de nausées à J1, de J2 à J5, de J0 à J5

Supériorité olanzapine pour l'absence de nausées (J0 à J5 : 37,3 vs 21,9, p=0,002)

Pb : sédation :

A Undesired Sedation



# Nausées et vomissements (N/V)

## • Neuroleptiques

- Le nouveau venu : **olanzapine**

JAMA Oncology | Brief Report

### Olanzapine for the Treatment of Advanced Cancer-Related Chronic Nausea and/or Vomiting A Randomized Pilot Trial

Navari RM et al JAMA Oncol 2020

Etude randomisée : N/V persistants 14 jours après une Ct ou Rxther ; n = 30

olanzapine 5 mg/J pendant 7 jours ou placebo

Objectif : evolution des nausées de J1 à J7

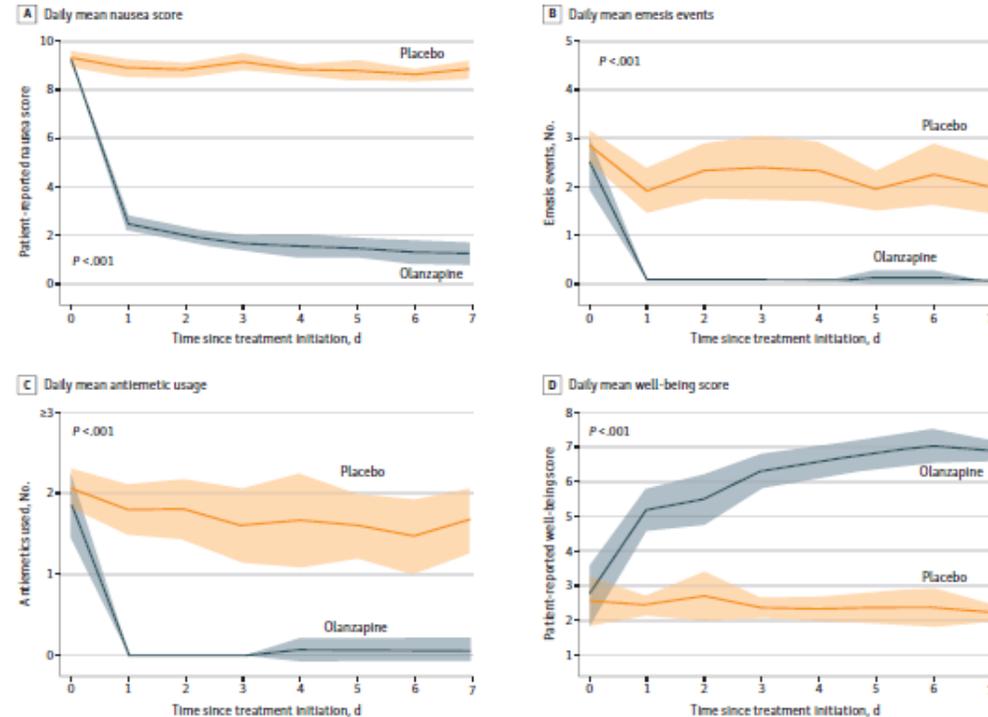
Efficacité et bonne tolérance à 5 mg/J

**Attention :**

**Information du patient, du pharmacien**

**(notice du médicament : TT de la Schizophrénie)**

Figure 2. Plots of Daily Data Over Time



# Choix de la prophylaxie primaire :

- Évaluer le potentiel émétisant de la chimiothérapie : prendre en compte la molécule la plus émétisante

- Rechercher des facteurs de risque individuels :

- Age < 55-60 ans
- Sexe féminin
- Antécédent :nausées matinales, nausées gravidiques, mal des transports
- Nausées anticipées
- Sommeil < 7 heure la veille de la chimio
- Sujet anxieux
- Sujet qui pense être à haut risque de N/V
- Antécédent de N/V lors de précédents cycles de CT

## Émétogénicité des médicaments anti-tumoraux, en l'absence de prophylaxie antiémétique.

Très faiblement Risque de NVCI < 10 %	Faiblement Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Moyennement Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Hautement Risque de NVCI > 90 %
<i>Avastin</i> <i>Erbitux</i> <i>Bléomycine</i> <i>Melphalan-Prednisone</i> <i>Navelbine I.V.</i> <i>Nexavar</i> <i>Sutent</i> <i>Torisel</i> <i>Vectibix</i>  <i>Alemtuzumab</i> <i>Interféron alpha</i> <i>L-asparaginase</i> <i>Bévacizumab</i> <i>Bléomycine</i> <i>Bortézomib</i> <i>Busulfan</i> <i>Cétuximab</i> <i>Chlorambucil</i> <i>Cladribine</i> <i>Dasatinib</i> <i>Décitabine</i> <i>Denileukin diftitox</i> <i>Erlotinib</i> <i>Fludarabine i.v.</i> <i>Gefitinib</i> <i>Gemtuzumab - ozogamycine</i> <i>Hydroxyurée</i> <i>Lapatinib</i> <i>Lénalidomide</i> <i>Melphalan per os</i> <i>Méthotrexate &lt; 50 mg/m<sup>2a</sup></i> <i>Nélarabine</i> <i>Panitumumab</i> <i>Pentostatine</i> <i>Rituximab</i> <i>Sorafénib</i> <i>Sunitinib</i> <i>Temsirolimus</i> <i>Thalidomide</i> <i>Thioguanine</i> <i>Trastuzumab</i> <i>Vinblastine</i> <i>Vincristine</i> <i>Vinorelbine i.v.</i>	<i>Alimta</i> <i>CYTA-BOM</i> <i>Hycantin</i> <i>LV5FU2</i> <i>LV5FU2-Navelbine</i> <i>5FU-Navelbine</i> <i>Gemzar</i> <i>Gemzar -navelbine</i> <i>Gemzar-taxotère</i> <i>Herceptin</i> <i>Méthotrexate</i> <i>Muphoran</i> <i>Mitoxantrone</i> <i>Navelbine-xeloda</i> <i>Paclitaxel</i> <i>Taxol-avastin</i> <i>Taxotère</i> <i>Taxotère-Navelbine</i> <i>Xeloda</i> <i>Xeloda-avastin</i>  Bexarotène Capécitabine Cytarabine 100-200 mg/m <sup>2a</sup> Docétaxel Doxorubicine liposomale Étoposide i.v. Fludarabine per os 5-fluorouracile Gemcitabine Ixabépilone Méthotrexate 50-250 mg/m <sup>2a</sup> Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Paclitaxel Pemétréxed Topotécan i.v. et per os Vorinostat	<i>ACVPP</i> <i>Al standard et Intensifié</i> <i>Alimta-Eloxatine</i> <i>Campto</i> <i>Campto-Eloxatine</i> <i>CAPOX-Erbitux</i> <i>Carboplatine AUC 6 &amp; 7</i> <i>Carboplatine[ Etoposide,</i> <i>Gemzar, LV5FU2, Navelbine, Taxol</i> <i>ou Taxotère]</i> <i>CHOP ou RCHOP</i> <i>CMF</i> <i>COP</i> <i>COPADEM</i> <i>EC ou AC</i> <i>Eloxatine-endoxan</i> <i>Eloxatine-paclitaxel</i> <i>EOX</i> <i>Etoposide-Holoxan</i> <i>FEC ou FAC</i> <i>Folfiri</i> <i>Folfirinox</i> <i>Folfox</i> <i>Gemox</i> <i>Holoxan</i> <i>Navelbine-Doxorubicine</i> <i>NAVOX</i> <i>Taxotère-Doxorubicine</i> <i>TC ou TAC</i> <i>TOPOX</i> <i>VAD</i> <i>XELOX</i>  Aldesleukine > 12-15 MU <sup>b</sup> /m <sup>2a</sup> Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m <sup>2a</sup> Cisplatine < 50 mg/m <sup>2a</sup> Cyclophosphamide < 1,5 g/m <sup>2a</sup> Cyclophosphamide per os Cytarabine > 1 g/m <sup>2a</sup> Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Irinotécan Imatinib Lomustine Melphalan i.v. > 50 mg/m <sup>2a</sup> Méthotrexate 250-1 000 mg/m <sup>2a</sup> Oxaliplatine > 75 mg/m <sup>2a</sup> Témozolomide Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os	<i>5-FU-strptozotocine</i> <i>ABVD</i> <i>API-AI</i> <i>BEACOPP</i> <i>BEAM</i> <i>BEP</i> <i>BEP-paclitaxel</i> <i>CBV</i> <i>Cisplatine-(étoposide, gemzar, LV5FU2, 5FU-taxotère, navelbine, alimta, taxol, taxotère ou xeloda)</i> <i>Déticène</i> <i>Doxorubicine hautes doses</i> <i>Doxorubicine-Steptozocine</i> <i>ECF</i> <i>ECX</i> <i>EP</i> <i>Holoxan hautes doses</i> <i>ICE</i> <i>IVAP-IVA</i> <i>Méthotrexate hautes doses</i> <i>VIP</i> <i>VIDE</i>  Altrétamine Carmustine > 250 mg/m <sup>2a</sup> Cisplatine > 50 mg/m <sup>2a</sup> Cyclophosphamide > 1,5 g/m <sup>2a</sup> Dacarbazine Méchloréthamine Procarbazine Streptozocine

Importance d'une bonne tolérance du premier cycle de CT

Prévention des N/V anticipés +++

Être plus tôt maximaliste au premier cycle de CT

Place du NEPA en prophylaxie primaire ???

# Nausées et vomissements (N/V)

## Prophylaxie primaire : recommandations

### Règles hygiéno-diététiques :

- Repas froids, fractionnés pour éviter les fortes odeurs
- Manger lentement
- Boissons selon le gout, en abondance
- Si besoin, une paille dans une tasse fermée pour éviter les odeurs
- Maintenir une position debout/assise pendant 30 min après le repas

## Médicaments

Tableau 1 : Prophylaxie primaire en fonction du risque émétisant du protocole de chimiothérapie

	Traitement J1	Traitement jours suivants
Risque émétisant élevé sans Cisplatine	- Aprepitant 125 ou Rolapitant 180 - Setron - Corticoïde*	- Aprepitant 80 J2, J3 si Aprepitant à J1 - Corticoïde* J2 à J4
Risque émétisant élevé avec Cisplatine	- NEPA** - Corticoïde	- Corticoïde J2 à J4
Risque émétisant modéré	- Aprepitant 125 ou Rolapitant 180 - Setron - Corticoïde*	- Aprepitant 80 J2, J3 si Aprepitant à J1
Risque émétisant faible	- Au choix : Metoclopramide ou Setron ou Corticoïde***	

\*J1 Methylprednisolone 60 mg ; J2 à J4 Methylprednisolone 40 mg ou prednisone/prednisolone 50 mg

\*\*NEPA : Netupitant 300-Palonosetron 0.5, en prise unique à J1

\*\*\* Methylprednisolone 20 à 40 mg ou prednisone/prednisolone 25 à 50 mg

# Cas clinique :

- **Femme 48 ans ; cancer colique stade 3 faible risque de récurrence ; RCP : Xelox 3 mois**
- Poids de référence : 60 kg ; créatinine sérique : 63 micromol/L
- **C1 : Prophylaxie primaire N/V :**
  - J1 methylprednisolone 60 mg
  - J1-J3 : aprepitant 125/80/80
  - J1-J21 : metoclopramide 10 mg ALD
  - mesures hygiéno-diététiques
- **Consultation J7 au service des urgences :**
  - Nausées limitant les apports par voie orale ; 5 vomissements / 24h
  - Cliniquement : OMS 2 ; apyrétique, soif, sécheresse muqueuse, Tachycardie 90/min
- **Questions :**
  - **Vous estimez que la prophylaxie primaire des N/V prescrite est :**
    - Conforme aux référentiels ?
    - Conforme aux référentiels mais non adaptée à la patiente
    - Non conforme aux référentiels ?
  - **Quel bilan prescrire ?**
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, urée, créatinine ?
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, calcémie corrigée, urée, créatinine ?
    - Imagerie : TDM TAP, TDM cérébrale ?

# Cas clinique :

- **Femme 48 ans ; cancer colique stade 3 faible risque de récidence ; RCP : Xelox 3 mois**
- Poids de référence : 60 kg ; créatinine sérique : 63 micromol/L
- **C1 : Prophylaxie primaire N/V :**
  - J1 methylprednisolone 60 mg
  - J1-J3 : aprepitant 125/80/80
  - J1-J21 : metoclopramide 10 mg ALD
  - mesures hygièno-diététiques
- **Consultation J7 au service des urgences :**
  - Nausées limitant les apports par voie orale / 5 vomissements / 24h
  - Cliniquement : OMS 2 ; poids 57 ; apyrétique, soif, sécheresse muqueuse, Tachycardie 90/min
- **Questions :**
  - **Vous estimez que la prophylaxie primaire des N/V prescrite est :**
    - Conforme aux référentiels
    - Conforme aux référentiels mais non adaptée à cette patiente
    - Non conforme aux référentiels
  - **Quel bilan prescrire ?**
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, urée, créatinine sérique
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, calcémie corrigée, urée, créatinine
    - Imagerie : TDM TAP, TDM cérébrale

# Cas clinique :

- **Femme 48 ans ; cancer colique stade 3 faible risque de récurrence ; RCP : Xelox 3 mois**
- Poids de référence : 60 kg ; créatinine sérique : 63 micromol/L
- **C1 : Prophylaxie primaire N/V :**
  - J1 methylprednisolone 60 mg
  - J1-J3 : aprepitant 125/80/80
  - J1-J21 : metoclopramide 10 mg ALD
  - mesures hygiéno-diététiques
- **Consultation J7 au service des urgences :**
  - Nausées limitant les apports par voie orale / 5 vomissements / 24h
  - Cliniquement : OMS 2 ; poids 57 ; apyretique, soif, sécheresse muqueuse, Tachycardie 90/min
  - Biologie : Na 130 mmol/L, K 3.2 mmol/L, Cl 90 mmol/L, créatinine 100 micromol/L
- **Quel traitement proposez-vous ?**
  - Retour à domicile ? Hospitalisation ?
  - Réhydratation IV avec serum physiologique + Kcl + Mgcl
  - Corticoïdes ?
  - Metoclopropamide 10 mg IV x 3/24h ?
  - Benzodiazepine type alprazolam 0.25 mg en sublingual ?
  - Setrons si persistance de nausées : ondansetron 8 mg IV, x 1 à 2 / 24h ?

# Cas clinique :

- **Femme 48 ans ; cancer colique stade 3 faible risque de récurrence ; RCP : Xelox 3 mois**
- Poids de référence : 60 kg ; créatinine sérique : 63 micromol/L
- **C1 : Prophylaxie primaire N/V :**
  - J1 methylprednisolone 60 mg
  - J1-J3 : aprepitant 125/80/80
  - J1-J21 : metoclopramide 10 mg ALD
  - mesures hygiéno-diététiques
- **Consultation J7 au service des urgences :**
  - Nausées limitant les apports par voie orale / 5 vomissements / 24h
  - Cliniquement : OMS 2 ; poids 57 ; apyretique, soif, sécheresse muqueuse, Tachycardie 90/min
  - Biologie : Na 130 mmol/L, K 3.2 mmol/L, Cl 90 mmol/L, créatinine 100 micromol/L
- **Quel traitement proposez-vous ?**
  - **Retour à domicile.** Hospitalisation
  - Rehydratation IV avec serum physiologique + Kcl + Mgcl
  - **Corticoides**
  - Metoclopropamide 10 mg IV x 3/24h
  - Benzodiazepine type alprazolam 0.25 mg en sublingual x 3 / 24h
  - **Setrons si persistance de nausées : ondansetron 8 mg IV, x 1 à 2 / 24h**

# Nausées et vomissements (N/V)

En cas d'échec de la prophylaxie primaire :

- **Evaluer la gravité et le retentissement clinique et biologique :**

- Impossibilité d'apports par voie orale satisfaisants
- Déshydratation clinique
- Troubles hydroélectrolytiques +/- insuffisance rénale,

***Hospitalisation***

- **Eliminer une cause autre que la CT :**

métastases cérébrales,

hypercalcémie, hyponatrémie,

syndrome occlusif, stase gastrique favorisée par une ascite ou une hépatomégalie,

introduction récente d'un traitement morphinique +++ (cause fréquente : y penser ++++).

- **S'informer de la prophylaxie primaire prescrite et de l'adhérence au traitement.**

- **Prise en charge : niveau de preuve faible ++**

Réhydratation

Corticoïdes peu efficaces

Anti D2 / Setrons ? / Psychotropes : Benzodiazepines ou neuroleptiques **Penser à l'olanzapine**

# Cas clinique :

- **Après 24h de traitement :**
  - Evolution favorable ; normalisation du ionogramme sanguin
  - Quel traitement proposez-vous ?
    - Retour à domicile. Poursuite hospitalisation.
    - Association :
      - Metoclopropamide 10 mg PO x 3/24h, en systématique, 15 minutes avant chaque repas
      - Benzodiazepine type alprazolam 0.25 mg en sublingual, x 1 à 3/24h
      - Setrons si persistance de nausées : ondansetron 8 mg lyoph oral, x 1 à 2 / 24h
  - Monothérapie par Olanzapine 5 mg, x 1/24h
  - Poursuite de la chimiothérapie par voie orale, à dose identique, après appel de l'oncologue référent ?
  - Arrêt de la chimiothérapie par voie orale et consultation à distance avec l'oncologue référent ?

# Cas clinique :

- **Après 24h de traitement :**
  - Evolution favorable ; normalisation du ionogramme sanguin
  - Quel traitement proposez-vous ?
    - Retour à domicile. **Poursuite hospitalisation.**
    - Association :
      - Metoclopropamide 10 mg PO x 3/24h, en systématique, 15 minutes avant chaque repas
      - Benzodiazepine type alprazolam 0.25 mg en sublingual, x 1 à 3/24h
      - Setrons si persistance de nausées : ondansetron 8 mg lyoph oral, x 1 à 2 / 24h
  - Monothérapie par Olanzapine 5 mg, x 1/24h
  - Poursuite de la chimiothérapie par voie orale, à dose identique, après appel de l'oncologue référent
  - **Arrêt de la chimiothérapie par voie orale et consultation à distance avec l'oncologue référent.**

# Nausées et vomissements (N/V)

## Prophylaxie secondaire : recommandations

- Surclasser le potentiel émétisant de la CT :  
utiliser une classe médicamenteuse non utilisée en prophylaxie primaire

Tableau 1 : Prophylaxie primaire en fonction du risque émétisant du protocole de chimiothérapie

	Traitement J1	Traitement jours suivants
Risque émétisant élevé sans Cisplatine	- Aprepitant 125 ou Rolapitant 180 - Setron - Corticoïde*	- Aprepitant 80 J2, J3 si Aprepitant à J1 - Corticoïde* J2 à J4
Risque émétisant élevé avec Cisplatine	- NEPA** - Corticoïde	- Corticoïde J2 à J4
Risque émétisant modéré	- Aprepitant 125 ou Rolapitant 180 - Setron - Corticoïde*	- Aprepitant 80 J2, J3 si Aprepitant à J1
Risque émétisant faible	- Au choix : Metoclopramide ou Setron ou Corticoïde***	

\*J1 Methylprednisolone 60 mg ; J2 à J4 Methylprednisolone 40 mg ou prednisone/prednisolone 50 mg

\*\*NEPA : Netupitant 300-Palonosetron 0.5, en prise unique à J1

\*\*\* Methylprednisolone 20 à 40 mg ou prednisone/prednisolone 25 à 50 mg

1. Aprepitant J4,J5 ?
2. Setron ?
3. NEPA +++
4. Olanzapine 5 mg/J le soir +++

# Prise en charge des principales toxicités :

- **Les complications digestives :**
  1. Nausées et vomissements (N/V)
  2. Diarrhée et colites post-chimiothérapies

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- Diarrhée : plus de 3 selles/J.
- Aiguë : apparition brutale, évoluant depuis moins de 2 semaines
- Complication fréquente, notamment en oncologie digestive :
  - FOLFIRINOX, FOLFIRI-Aflibercept, Gemcitabine Nab-paclitaxel, FLOT : Tout grade : 30/40 % ; grade 3 / 4 : 10 à 20 %
- **Priorité de la prise en charge : identifier les diarrhée graves**
  - **Grades de toxicité de la diarrhée chimio-induite**

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre de selles supplémentaires/normale	< 4/J	5 à 6/J	>7/J ou incontinence	Collapsus hémodynamique

- **Signes de gravité de la diarrhée**

*D'après NCI-CTCAE V4*

- . Atcd récent d'hospitalisation, d'antibiothérapie
- . Nombre de selles/J
- . Signes cliniques associés : déshydratation, douleurs abdominales, rectorragies, nausées, vomissements, fièvre...
- . Signes biologiques associés : troubles ioniques, insuffisance rénale fonctionnelle, syndrome inflammatoire, neutropénie

## Diarrhée grave :

- **Diarrhée grade 3 / 4**
- **Diarrhée grade 1 / 2 avec au moins 1 signe clinique ou biologique de gravité associé**

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Prise en charge de la diarrhée :**

- **Prophylaxie primaire :**

- Aucun TT n'a montré une efficacité (probiotiques, budesonide, octreotid....)

*Dischl-Antoniono I et al. Rev Med Suisse 2016*

- 5 Fu : dépistage déficit en DPD
- Irinotecan : recherche du polymorphisme UGT1A1\*28 ? non associé à la toxicité digestive

## **Information du patient :**

- **sur le risque de diarrhée**
- **Sa gravité potentielle**
- **le traitement de première intention, avec remise d'une ordonnance adaptée +++**

## En cas de diarrhée :

- Hydratation abondante, fractionnement des repas en privilégiant les féculents et en limitant les apports en fibres et en lactose
- lopéramide : 2 gélules à la première selle liquide puis 1 gélule à chaque selle liquide ; maximum 8/J. Arrêt en l'absence de selles liquides depuis plus de 12 heures
- diosmectite : 1 à 2 sachets, trois fois par jour
- Si diarrhée non contrôlée après 24h de traitement par lopéramide, prendre : racecadotril : 1 gélule trois fois par jour
- En l'absence d'amélioration en 48 à 72h, prendre un avis médical

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Prise en charge de la diarrhée :**
  - **Diarrhée grade 1 / 2 : prise en charge ambulatoire ; cf ordonnance précédente**
  - **Diarrhée grave : prise en charge hospitalière**  
*distinguer diarrhée grave « isolée » et « colite post-chimiothérapie »*

# Cas clinique :

- **Homme 75 ans ; cancer colique gauche non occlusif avec métastases hépatiques non resecables**
- **RCP : FOLFIRINOX-bevacizumab**
- Poids de référence : 76 kg ; Transit habituel : x 2S/J créatinine sérique : 75 micromol/L ; Uracilémie : 12
- Vit avec son épouse ; domicile à proximité de l'hôpital ; 2 enfants aidants
- **C1 en hospitalisation** : bonne tolérance du traitement
- **Traitement prescrit en cas de diarrhée** :
  - lopéramide 2 mg : x 1 gélule en cas de selles liquides ; maximum x 4/J
- **Consultation J8 – C2 au service des urgences** :
  - AEG / diarrhée avec 7 selles / 24h
  - Cliniquement : OMS 1 ; Poids 76 kg ; T° 37°3 ; absence de signes de déshydratation ; sensibilité à la palpation abdominale
- **Vous estimez que le traitement prescrit en cas de diarrhée est** :
  - suffisant ?
  - Insuffisant, notamment au vu du protocole de CT utilisé ?
- **Quelle(s) question(s) pensez-vous à poser d'emblée au patient ?**
  - Des personnes de votre entourage ont-elles eu la diarrhée ?
  - Avez-vous pris le lopéramide ? À quelle dose ?
  - Avez-vous pris récemment des antibiotiques ?
  - Avez-vous été récemment hospitalisé

# Cas clinique :

- **Homme 75 ans ; cancer colique gauche non occlusif avec métastases hépatiques non resecables**
- **RCP : FOLFIRINOX-bevacizumab**
- Poids de référence : 76 kg ; Transit habituel : x 2S/J créatinine sérique : 75 micromol/L ; Uracilémie : 12
- Vit avec son épouse ; domicile à proximité de l'hôpital ; 2 enfants aidants
- **C1 en hospitalisation** : bonne tolérance du traitement
- **Traitement prescrit en cas de diarrhée** :
  - lopéramide 2 mg : x 1 gélule en cas de selles liquides ; maximum x 4/J
- **Consultation J8 – C2 au service des urgences** :
  - AEG / diarrhée avec 7 selles / 24h
  - Cliniquement : OMS 1 ; Poids 76 kg ; T° 37°3 ; absence de signes de déshydratation ; sensibilité à la palpation abdominale
- **Vous estimez que le traitement prescrit pour la diarrhée est** :
  - **suffisant**
  - **Insuffisant, notamment au vu du protocole de CT utilisé**
- **Quelle question pensez-vous à poser d'emblée au patient ?**
  - **Des personnes de votre entourage ont-elles eu la diarrhée ?**
  - **Avez-vous pris le lopéramide ? À quelle dose ?**
  - **Avez-vous pris récemment des antibiotiques ?**
  - **Avez-vous été récemment hospitalisé ?**

# Cas clinique :

- **Anamnèse** : pas de prise de lopéramide
  - **Quel bilan prescrire ?**
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, créatinine, CRP ?
    - Coproculture avec recherche de C Difficile ?
    - Imagerie : TDM AP
    - Aucun bilan
  - **Vous recommandez pour ce patient :**
    - Une hospitalisation compte tenu de son âge
    - Une prise en charge ambulatoire avec adaptation du traitement et nouvelle consultation aux urgences en l'absence d'amélioration ou d'aggravation de la diarrhée dans les 48 à 72h
- Ordonnance de sortie :**
- Hydratation abondante, fractionnement des repas en privilégiant les féculents et en limitant les apports en fibres et en lactose
  - lopéramide : 2 gélules à la première selle liquide puis 1 gélule à chaque selle liquide ; maximum 8/J. Arrêt en l'absence de selles liquides depuis plus de 12 heures
  - diosmectite : 1 à 2 sachets, trois fois par jour
  - Si diarrhée non contrôlée après 24h de traitement : racecadotril : 1 gélule trois fois par jour
  - Réévaluation quotidienne : en l'absence d'amélioration en 48 à 72h, prendre un avis médical

# Cas clinique :

- **Anamnèse** : pas de prise de lopéramide
  - **Quel bilan prescrire ?**
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP
    - Coproculture avec recherche de C Difficile
    - **Imagerie : TDM AP**
    - **Aucun bilan**
  - **Vous recommandez pour ce patient :**
    - Une hospitalisation compte tenu de son âge
    - Une prise en charge ambulatoire avec adaptation du traitement et nouvelle consultation aux urgences en l'absence d'amélioration ou d'aggravation de la diarrhée dans les 48 à 72h
- Ordonnance de sortie :**
- Hydratation abondante, fractionnement des repas en privilégiant les féculents et en limitant les apports en fibres et en lactose
  - lopéramide : 2 gélules à la première selle liquide puis 1 gélule à chaque selle liquide ; maximum 8/J. Arrêt en l'absence de selles liquides depuis plus de 12 heures
  - diosmectite : 1 à 2 sachets, trois fois par jour
  - Si diarrhée non contrôlée après 24h de traitement : racecadotril : 1 gélule trois fois par jour
  - Réévaluation quotidienne : en l'absence d'amélioration en 48 à 72h, prendre un avis médical

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Prise en charge de la diarrhée :**
  - **Diarrhée grave : prise en charge hospitalière**  
*distinguer diarrhée grave « isolée » et « colite post-chimiothérapie »*
  - **Bilan complémentaire : orienté par la clinique**
    - Biologie : NFS-Plq, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP
    - Coproculture avec recherche de C Difficile
    - +/- Imagerie si douleurs abdominales, rectorragies, ... : TDM AP

## **Diarrhée grave « isolée » :**

- Rehydratation IV
- TT symptomatique id diarrhée grade 1 / 2
- Fct (terrain, gravité) : antibiothérapie ciprofloxacine-metronidazole
- En l'absence d'amélioration : octreotide

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Prise en charge de la diarrhée :**

- octreotide : antisécrétoire et diminution du péristaltisme intestinal
  - Rationnel : fort
  - Niveau de preuve : faible

**Octreotide Versus Loperamide in the Treatment of Fluorouracil-Induced Diarrhea: A Randomized Trial**

By Stefano Cascinu, Anna Fedeli, Stefano Luzi Fedeli, and Giuseppina Catalano

*Journal of Clinical Oncology*, Vol 11, No 1 (January), 1993: pp 148-151

N = 41 patients

Octreotide 100 microgr SC x 2/J vs loperamide  
Diarrhée < 0 72h : 19 vs 3 p < 0.005

Octreotide LAR resolves severe chemotherapy-induced diarrhoea (CID) and allows continuation of full-dose therapy

S.H. ROSENOFF, MD, *Cancer Center of Western Virginia, Roanoke, VA, Roanoke, USA*

ROSENOFF S.H. (2004) *European Journal of Cancer Care* 13, 380-383

Essais randomisés pour la prévention de la diarrhée CT-induite avec formes retard octreotide : <0  
STOP trial

*Rosenoff F, J Support Oncol 2006*

**Randomized Phase III Trial Exploring the Use of Long-Acting Release Octreotide in the Prevention of Chemotherapy-Induced Diarrhea in Patients With Colorectal Cancer: The LARCID Trial**

*Hoff PM, J Clin Oncol 2014*

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- octreotide : anti sécrétoire et diminution du péristaltisme intestinal

Original Article

## Octreotide treatment of cancer chemoradiotherapy-induced diarrhoea: a meta-analysis of randomized controlled trials

De-Jian Ma<sup>1,2</sup>, Zeng-Jun Li<sup>2</sup>, Xi-Yan Wang<sup>3</sup>, Xian-Jun Zhu<sup>4</sup>, Yan-Lai Sun<sup>2</sup>

*Transl Cancer Res* 2019;8(6):2284-2294

**Background:** Patients receiving radiotherapy and chemotherapy have a high risk developing to an acute chemoradiotherapy-induced diarrhea (RID). The clinical efficacy of octreotide in controlling chemoradiotherapy-induced diarrhea remains controversial. We performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the efficacy of octreotide for treatment the chemoradiotherapy-induced diarrhoea.

**Methods:** Relevant RCTs studies assessing the effect of octreotide on clinical outcomes compared with placebo were searched in Cochrane Library, PubMed, EMBASE and Web of Science (up to December 2018). Heterogeneity was assessed with  $I^2$ , and publication bias was evaluated using sensitive analysis.

**Results:** Eight trials, a total of 594 participants. We found octreotide was significantly effective compared with the control group (OR =3.17; 95% CI, 1.28–7.85;  $P<0.0001$ ). The overall effect of octreotide was 62.5% (220/352), while that of the control group was 49.3% (168/341). We found octreotide group was effective compared with the control group in 24, 48, and 96 h (OR =16.02; 95% CI, 3.51–73.15;  $P=0.0003$ ), (OR =4.70; 95% CI, 1.65–13.42;  $P=0.004$ ) and (OR =14.49; 95% CI, 6.24–33.65;  $P<0.00001$ ).

**Conclusions:** Octreotide is superior to conventional therapy in the duration and effectiveness for chemoradiotherapy-induced diarrhea.

**Utilisation octreotide à visée curative recommandée par tous les référentiels en cas de diarrhée réfractaire  
100 à 150 microgr SC x 3 / J ou de 25-50 microgr à 500 microgr x 3 / J IV**

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Prise en charge de la diarrhée :**

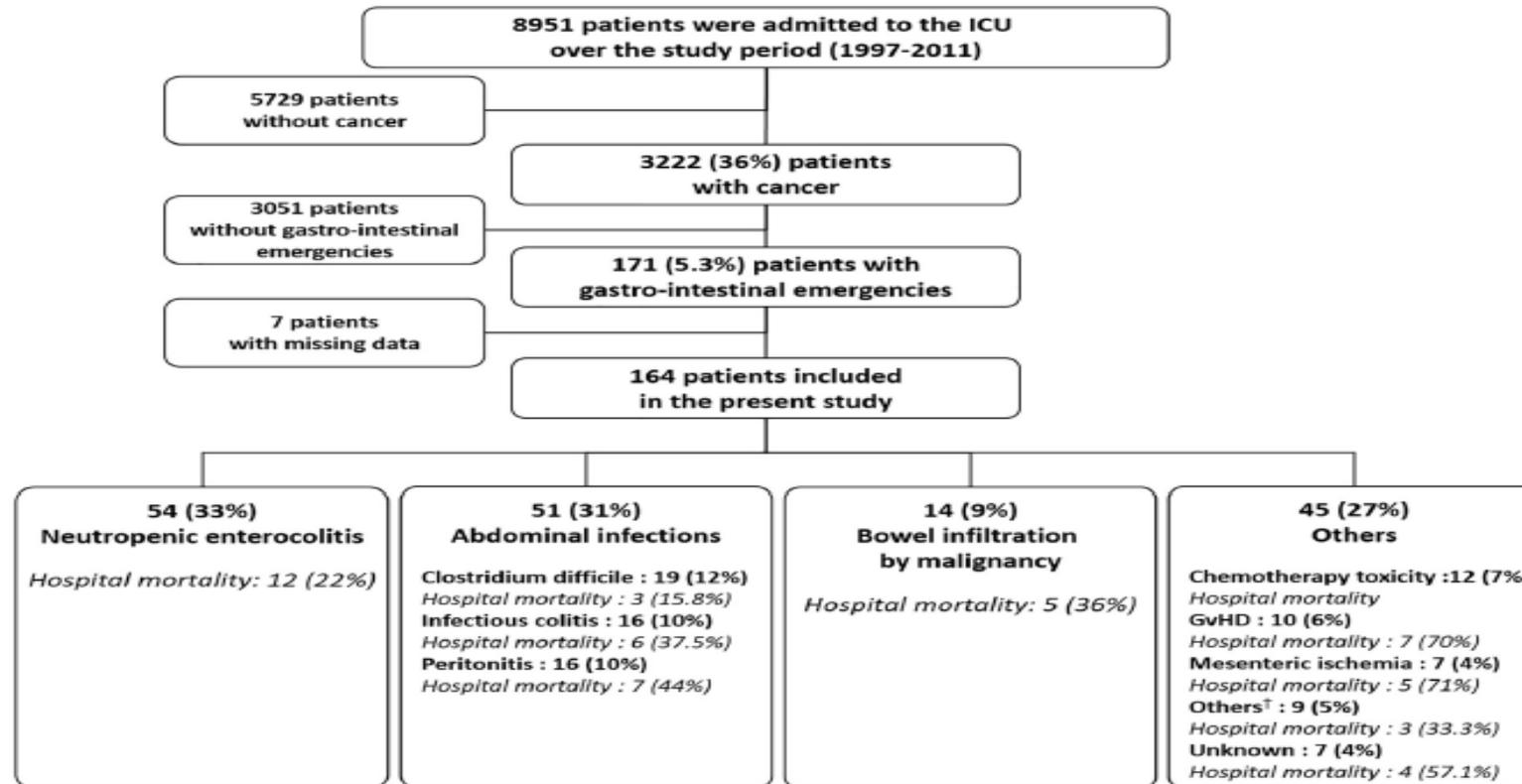
- **colite post-chimiothérapie :**

Tableau de diarrhée grave, le plus souvent associé à (T°, SIRS, « abdomen aigu chirurgical ») :

***gravité du pronostic +++***

Gastrointestinal emergencies in critically ill cancer patients

Delphine Lebon, MD<sup>a</sup>, Lucie Biard, MD, PhD<sup>b</sup>, Sophie Buyse, MD<sup>a</sup>, David Schnell



**Fig. 1.** Flow chart of the study. GvHD: bowel graft versus host disease; ICU: intensive care unit; Others †: gastrointestinal bleeding n = 5 (esophageal varices n = 3, gastric ulcer n = 2, small bowel angiodysplasia n = 1), ileus related to morphine overdose n = 1, appendicitis = 1, cholecystitis n = 1).

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies



- **Colite à *C Difficile* :**

- Incidence plus élevée de la diarrhée à *C Difficile* chez les patients TT par CT :
  - *Facteurs de risque : hospitalisation, AB, IPP, laxatifs, immunodépression...*
  - *Drogues de CT : Taxanes*

- Tableau de gravité variable : de la diarrhée simple résistante au TT symptomatique à la colite grave (colite fulminante, megacolon toxique)

*Être attentif à de petits signes : état sub-fébrile, syndrome inflammatoire, hyperleucocytose à PNN*

- Diagnostic : coproculture **avec recherche de toxines de *C Difficile***

- Traitement :

**Vancomycine** : 125 mg x 4/J par voie orale pendant 10 jours

Option : **Fidaxomicine** : 200 mg x 2/J par voie orale pendant 10 jours

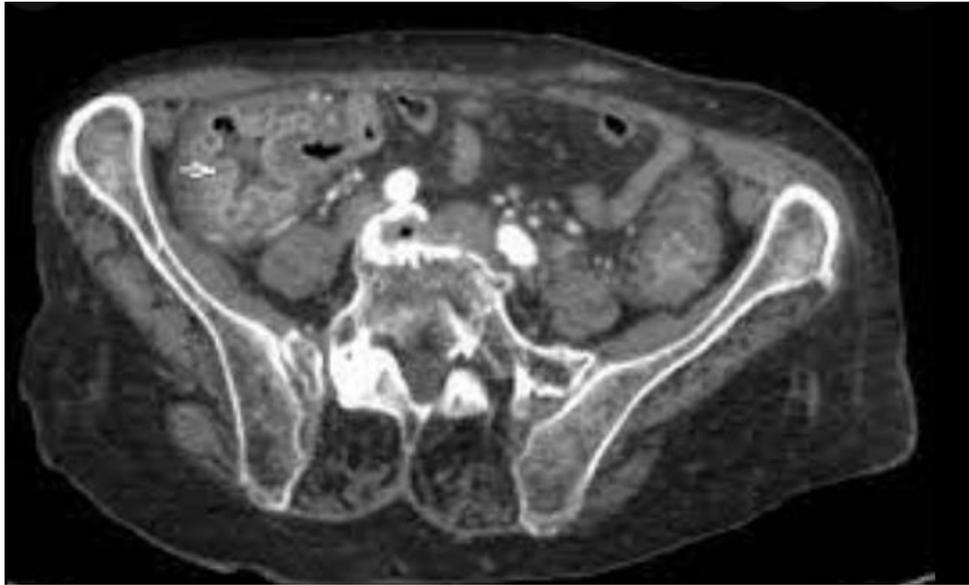
**Metronidazole** (PO ou IV) (le seul disponible en pharmacie de ville) 2gr/J pendant 10 jours :

- dans les formes graves, en association à la Vancomycine
- CI Vancomycine, Fidaxomicine

# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Colite neutropénique ou typhlite :**

- Tableau gravissime
- CT : hémopathie et taxanes +++
- Contexte de neutropénie fébrile
- Epaissement des parois coliques (colon droit), distension de la lumière colique, pneumatose pariétale



# Diarrhée et colites post-chimiothérapies

- **Colite « médicamenteuse » :**

- Multiple tableaux décrits : y penser et chercher...en cas de diarrhée réfractaire



- Quelques exemples :

- Poussée de MICI et Rituximab
- Colite ischémique :
  - CT standard
  - Drogues avec activité anti-angiogénique : bevacizumab, sorafenib..
- Colite lymphocytaire et aflibercept

Diarrhée réfractaire et chimiothérapie : penser à une étiologie médicamenteuse spécifique



**Adaptation du traitement**

# Prise en charge des principales toxicités :

- **Les complications hématologiques :**
  1. Anémie
  2. Thrombopénie
  3. Neutropénie / neutropénie fébrile

# Anémie

## Les grades de l'anémie :

Homme : < 13 gr/dl

Femme : < 12 gr/dl

1	2	3	4
VSN – 10 gr/dl	< 10 gr/dl – 8 gr/dl	< 8 gr/dl	Mise en jeu pronostic vital

*D'après NCI-CTCAE V4*

## En cancérologie :

- Fréquent :  
USA 9000 patients tumeurs solides : > 80 % patients

*Xu H Clinical Epidemiology 2016*

- Tumeur - chimiothérapie

## En cancérologie digestive :

- Tumeur : +++
- Chimiothérapie : grade 2 – 3 > 10 %
  - Gemcitabine, Taxanes, Trifluridine/Tipiracil ++

# Anémie

## Qui faut-il transfuser ? :

Hb : < 8 gr/dl (< 7 gr/dl)

*AFSOS 2021. Apro M. ESMO Guidelines Ann Oncol 2021*

Hb < 10 gr/dl + (mauvaise tolérance clinique, comorbidités cardiaques)

Soins palliatifs : ne contre-indiquent pas la transfusion

## Quel bilan faut-il réaliser ? :

- **NFS**
- **Bilan martial : ferritine, coefficient de saturation de la transferrine (CST)**
- **Vitamine B12, Vitamine B9**
- En fonction du contexte : CRP, TSH, Recepteur soluble de la transferrine (RST), reticulocytes, haptoglobine, schizocytes, test de Coombs
- Pb diagnostic carence martiale fonctionnelle :

*intérêt ratio RST/log ferritine (>2 = carence martiale vraie) ?*

# Anémie

## Indication du traitement martial :

- Hb : < 11 gr/dl (ou chute de 2 gr/dl / Hb de base)

Avec

- Carence martiale absolue : Ferritine < 100 ng/ml
- Carence martiale fonctionnelle : 100 ng/ml < Ferritine < 800 ng/ml avec CST < 20 %
- Par voie orale : carence martiale absolue et CRP <5 ng/ml *Mal toléré et peu efficace*
- Par voie IV : à distance d'une transfusion

- **Carboxymaltose ferrique** : maximum 1000 mg / injection

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

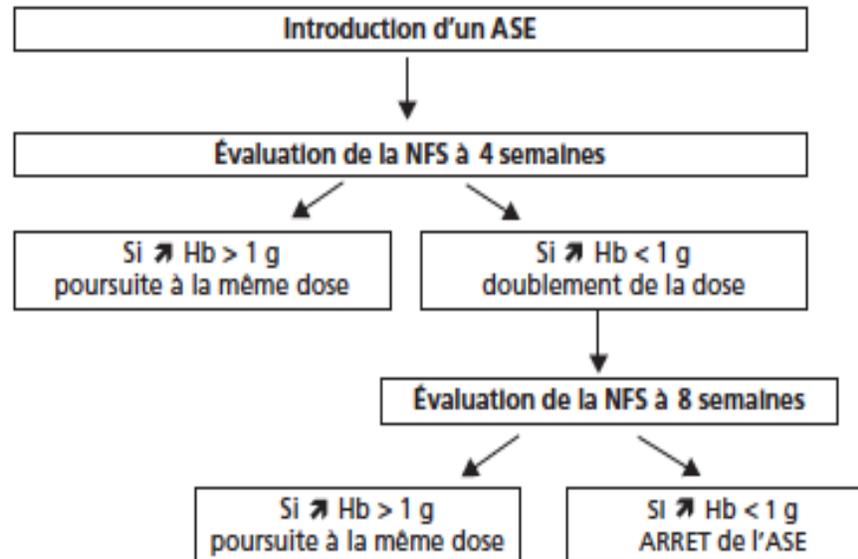
- **Hydroxyde ferrique** (hors AMM) : 100 mg/semaine (maximum 300 mg / injection)

# Anémie

## Indication du traitement par agent stimulant de l'érythropoïse (ASE):

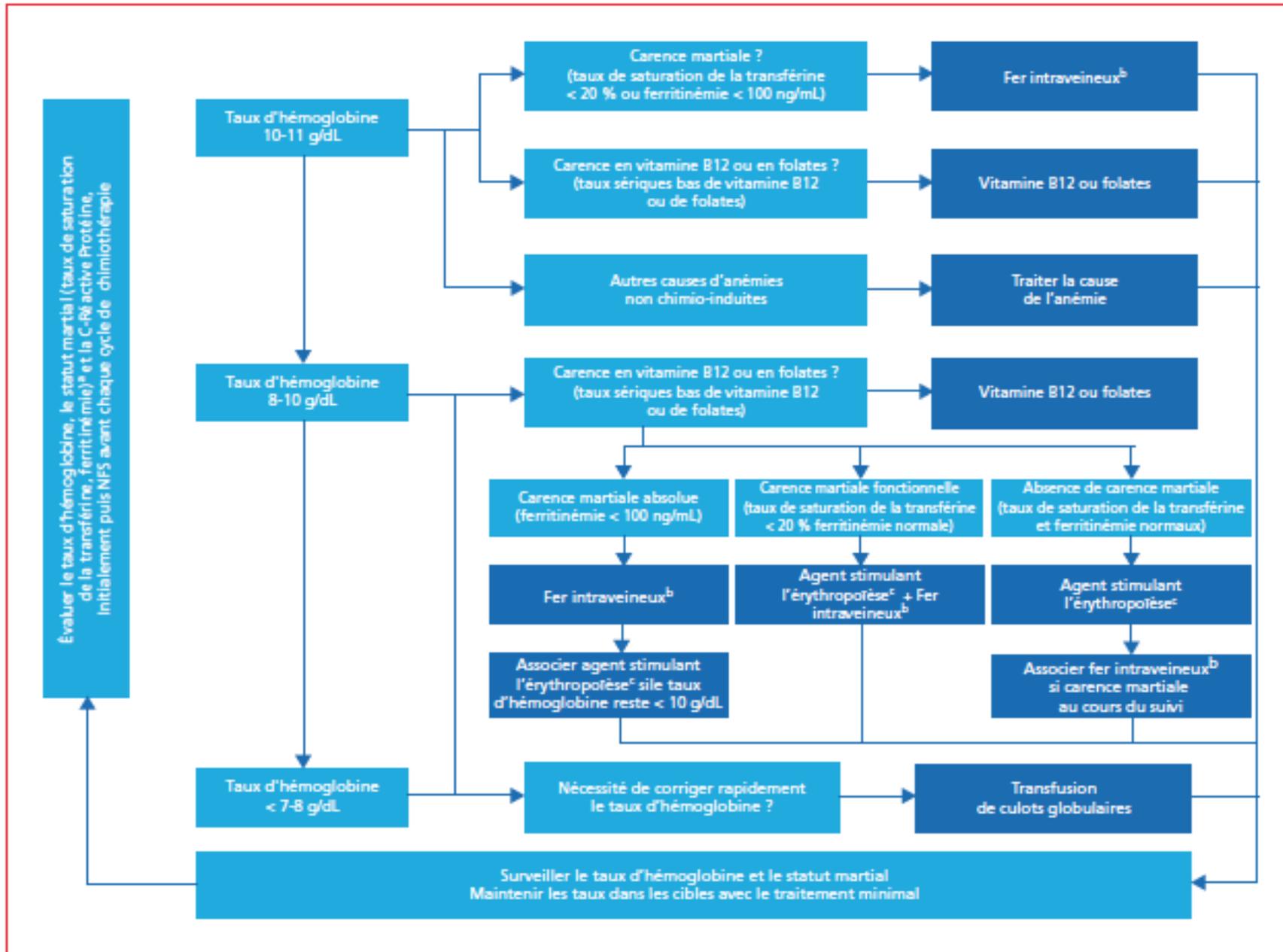
- Après correction de la carence martiale (penser également à la carence en VB12 et folates)
- Chez les patients traités par CT ou Rxther
  - Patient symptomatique : Hb : < 10 gr/dl
  - Patient asymptomatique : Hb : < 8 gr/dl
- **Objectif thérapeutique : Hb >12 gr/dl**

450 UI/Kg/semaine (Epoïétine thêta : 20 000 UI/semaine)



- Diminuer la dose de 25 à 50 % dès que l'Hb atteint 12 g
- ASE poursuivi jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de la chimio

# Anémie



# Thrombopénie

- Les grades de la thrombopénie :

1	2	3	4
75 000 < Plq < 100 000	50 000 < Plq < 75 000	25 000 < Plq < 50 000	Plq < 25 000

*D'après NCI-CTCAE V4*

## ***En oncologie digestive : penser aux thrombopénies liées à l'HTP***

- Critères de transfusion prophylactique de plaquettes : absence de saignement actif
  - Thrombopénie < 10 000/mm<sup>3</sup> en cas de thrombopénie secondaire à une CT
  - Thrombopénie < 20 000/mm<sup>3</sup> si au moins un critère :  
Fièvre > 38,5°C, Tableau septique, Atcd de saignement mineur ou majeur récent, Chute rapide du taux de plaquettes dans les dernières 72 heures
  - Thrombopénie < 20 000/mm<sup>3</sup> si acte peu invasif prévu
  - Thrombopénie < 40-50 000/mm<sup>3</sup> acte invasif prévu
  - Thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup> si une intervention neurochirurgicale prévu

# Thrombopénie

- **Critères de transfusion thérapeutique : saignement actif**
- **Thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup> si :**
  - saignement ≥ grade 2 de l’OMS (au minimum)

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

- épistaxis > 1 h, hématurie macroscopique, hématomèse
- **Thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup> associée à une CIVD ou à un saignement important.**

# Neutropénie / neutropénie fébrile

## 1. Les grades de la neutropénie :

1	2	3	4
VSN – 1500/mm <sup>3</sup>	<1500 – 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000 – 500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>

*D'après NCI-CTCAE V4*

## 2. Trois entités :

- Neutropénie (grade 1 à 4) sans fièvre
- Fièvre associée à une neutropénie de grade 1 à 3
- Neutropénie fébrile : fièvre + neutropénie de Grade 4

## 3. Deux types de prophylaxie :

**Prophylaxie primaire** : diminuer les risques de NF **dès le 1er cycle** de chimiothérapie

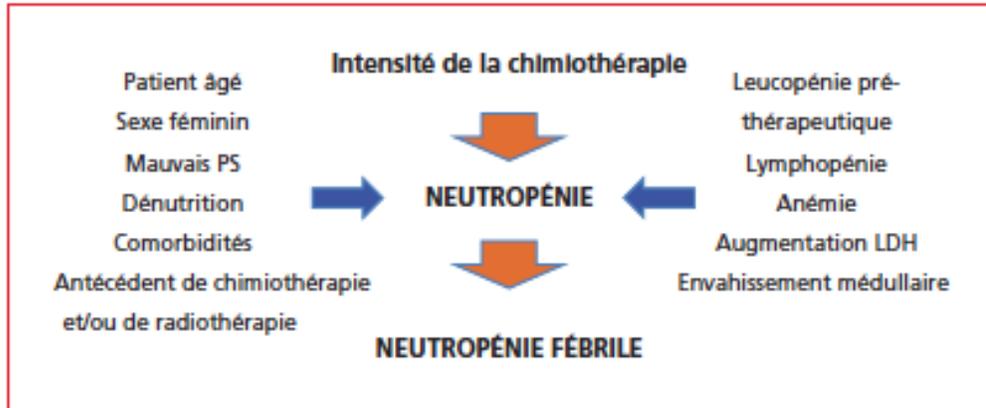
**Prophylaxie secondaire** : diminuer les risques de NF après un événement neutropénique (**≥ 2ème cycle** de chimiothérapie)

# Neutropénie / neutropénie fébrile

## 1. Prophylaxie primaire : les moyens

- En oncologie digestive :
  - 5 Fu : dépistage déficit en DPD
  - Irinotecan : recherche du polymorphisme UGT1A1\*28
- Identifier les patients à risque :

### Facteurs de risque de la NF :



### Taux de neutropénie et de NF avec les CT en oncologie digestive :

Schémas de chimiothérapie	Taux de neutropénie de grade 3/4	Taux de neutropénie fébrile
LV5FU2/capécitabine	5 %	< 1%
XELOX	5-10 %	< 1 %
FOLFIRI ± bévacicumab, cétuximab, panitumumab ou aflibercept	20-35 %	1-7 %
FOLFOX ± bévacicumab, cétuximab ou panitumumab	20-50 %	1 %
FOLFIRINOX	30-45 %	3-6 %
FOLFOXIRI + bévacicumab	50 %	9 %
FLOT (5-FU, oxaliplatine, docétaxel)	50 %	2 %
DCF (docétaxel, cisplatine, 5-FU)	80 %	30 %
ECF/ECX (épirubicine, capécitabine, cisplatine ou oxaliplatine)	40 %	1 %
Étoposide – sel de platine	40-60 %	5-10 %
Gemcitabine	20-25 %	1-4 %
Gemcitabine + cisplatine	25 %	10 %
Gemcitabine + nab-placitaxel	40 %	3 %
Trifluridine/tipiracil	30-40 %	2-4 %

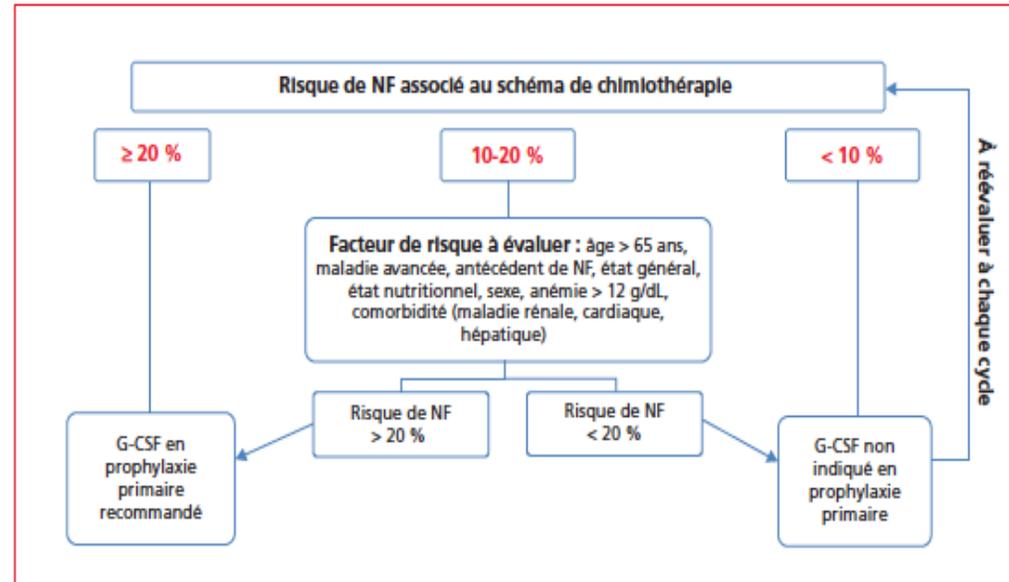
# Neutropénie / neutropénie fébrile

## 1. Prophylaxie primaire : les moyens

- Adaptation de la dose-intensité de la chimiothérapie chez les patients à risque
- GCS-F : à débiter 24 à 36h après la fin de la CT  
*(5Fu + GCS-F : possible potentialisation de l'effet myélosuppresseur de la CT)*
  - Forme à injection quotidienne SC : pendant 5 à 10 jours
    - Filgrastim 30 pds <60 kg / Filgrastim 48 pds >60 kg
    - Lenograstim 34
  - Forme à injection unique SC : CT toutes les 2 à 4 semaines
    - Pegfilgrastim 6 mg
- Effets secondaires fréquents : céphalées douleurs osseuses

# Neutropénie / neutropénie fébrile

## 1. Prophylaxie primaire : indications des GCS-F



## 2. Prise en charge de la neutropénie isolée après CT :

- Pas d'indications de GCS-F
- Report de la cure

## 3. Prophylaxie secondaire :

- Diminution de la dose intensité de la chimiothérapie
- GCS-F

***Pas de recommandation formelle  
Choix guidé par le contexte ++***

# Cas clinique :

- **Femme 70 ans ; adénocarcinome gastrique resecable**
- Atcd Kc sein TT (chirurgie, CT, Rx)
- **RCP : FLOT neo-adjuvant**
- Poids de forme : 66 kg ; poids actuel 59 kg (- 7 kg en 4 mois)
- **C1 en ambulatoire**
- Cs avant C2 :
  - tolérance correcte du traitement
  - Cliniquement : poids stable ; apyrétique ; examen inchangé
  - Biologie : Hb 10.2 gr/dl ; PNN : 680 / mm<sup>3</sup>
  
- **Vous pensez que :**
  - Une prophylaxie primaire de la neutropénie est recommandée avec le protocole FLOT, comme avec le protocole FOLFIRINOX +/-thérapie ciblée
  - Une prophylaxie primaire de la neutropénie n'était pas indiquée chez cette patiente
  - Une prophylaxie primaire de la neutropénie aurait pu se discuter chez cette patiente en raison de ses facteurs de risque de neutropénie

# Cas clinique :

- **Femme 70 ans ; adénocarcinome gastrique resecable**
- Atcd Kc sein TT (chirurgie, CT, Rx)
- **RCP : FLOT neo-adjuvant**
- Poids de forme : 66 kg ; poids actuel 59 kg (- 7 kg en 4 mois)
- **C1 en ambulatoire**
- Cs avant C2 :
  - tolérance correcte du traitement
  - Cliniquement : poids stable ; apyrétique ; examen inchangé
  - Biologie : Hb 10.2 gr/dl ; PNN : 680 / mm<sup>3</sup>
  
- **Vous pensez que :**
  - Une prophylaxie primaire de la neutropénie est recommandée avec le protocole FLOT, comme avec le protocole FOLFIRINOX +/-thérapie ciblée
  - Une prophylaxie primaire de la neutropénie n'était pas indiquée chez cette patiente
  - Une prophylaxie primaire de la neutropénie aurait pu se discuter chez cette patiente en raison de ses facteurs de risque de neutropénie

# Cas clinique :

- **Femme 70 ans ; adénocarcinome gastrique resecable**
- Atcd Kc sein TT (chirurgie, CT, Rx)
- **RCP : FLOT neo-adjuvant**
- Poids de forme : 66 kg ; poids actuel 59 kg (- 7 kg en 4 mois)
- **C1 en ambulatoire**
- Cs avant C2 :
  - tolérance correcte du traitement
  - Cliniquement : poids stable ; apyrétique ; examen inchangé
  - Biologie : Hb 10.2 gr/dl ; PNN : 680 / mm<sup>3</sup>
  
- **Vous proposez à la patiente l'attitude suivante :**
  - Décalage de la cure de 7 jours
  - Traitement par GCS-F et décalage de la cure de 7 jours
  - Traitement par GCS-F et réalisation de la chimiothérapie le jour même

# Cas clinique :

- **Femme 70 ans ; adénocarcinome gastrique resecable**
- Atcd Kc sein TT (chirurgie, CT, Rx)
- **RCP : FLOT neo-adjuvant**
- Poids de forme : 66 kg ; poids actuel 59 kg (- 7 kg en 4 mois)
- **C1 en ambulatoire**
- Cs avant C2 :
  - tolérance correcte du traitement
  - Cliniquement : poids stable ; apyrétique ; examen inchangé
  - Biologie : Hb 10.2 gr/dl ; PNN : 680 / mm<sup>3</sup>
- **Vous proposez à la patiente l'attitude suivante :**
  - **Décalage de la cure de 7 jours**
  - **Traitement par GCS-F et décalage de la cure de 7 jours**
  - **Traitement par GCS-F et réalisation de la chimiothérapie le jour même**

# Cas clinique :

- **Femme 70 ans ; adénocarcinome gastrique resecable**
- Atcd Kc sein TT (chirurgie, CT, Rx)
- **RCP : FLOT neo-adjuvant**
- Poids de forme : 66 kg ; poids actuel 59 kg (- 7 kg en 4 mois)
- **C1 en ambulatoire :**
- **C2 : neutropénie grade 3**
- Nouvelle consultation à J+7 :
  - Cliniquement : poids stable ; apyrétique ; examen inchangé
  - Biologie : Hb 10.0 gr/dl ; PNN : 1490 / mm<sup>3</sup>
  
- **Vous proposez à la patiente l'attitude suivante :**
  - CT avec une dose intensité de 100 %, sans prophylaxie secondaire de la neutropénie
  - CT avec une dose intensité de 80 %, sans prophylaxie secondaire de la neutropénie
  - CT avec une dose intensité de 100 % et prophylaxie secondaire de la neutropénie par GCS-F 7 jours, à débuter 48h après la fin de la CT
  - CT avec une dose intensité de 100 % et prophylaxie secondaire de la neutropénie par GCS-F retard, à réaliser 24h après le jour de l'ablation du diffuseur portable

# Cas clinique :

- **Femme 70 ans ; adénocarcinome gastrique resecabele**
- **RCP : FLOT neo-adjuvant**
- Poids de forme : 66 kg ; poids actuel 59 kg (- 7 kg en 4 mois)
- **C1 en ambulatoire :**
- **C2 : neutropénie grade 3**
- Nouvelle consultation à J+7 :
  - Cliniquement : poids stable ; apyrétique ; examen inchangé
  - Biologie : Hb 10.0 gr/dl ; PNN : 1490 / mm<sup>3</sup>
- **Vous proposez à la patiente l'attitude suivante :**
  - **CT avec une dose intensité de 100 %, sans prophylaxie secondaire de la neutropénie**
  - **CT avec une dose intensité de 80 %, sans prophylaxie secondaire de la neutropénie**
  - **CT avec une dose intensité de 100 % et prophylaxie secondaire de la neutropénie par GCS-F 7 jours, à débiter 48h après la fin de la CT**
  - **CT avec une dose intensité de 100 % et prophylaxie secondaire de la neutropénie par GCS-F retard, à réaliser 24 heures après le jour de l'ablation du diffuseur portable**

# Neutropénie / neutropénie fébrile

## Neutropénie fébrile :

- fièvre  $>38,5^{\circ}\text{C}$  pendant plus d'1 heure
- fièvre  $>38^{\circ}\text{C}$  pendant plus d'1 heure associée à au moins un pic fébrile  $>38,5^{\circ}\text{C}$

## avec un taux de polynucléaires neutrophiles

- $< 500/\text{mm}^3$  (neutropénie grade 4) ou
- $< 1000/\text{mm}^3$  avec une chute prévisible  $< 500/\text{mm}^3$  dans les 48h

## Complication :

- **fréquente** : 10 à 50 % des patients traités par CT pour une tumeur solide
- **grave** : 10 % de mortalité

## Etiologie :

- 30 % : bactériémie
- 10 % : foyer infectieux identifié sur l'imagerie
- 60 % : étiologie indéterminée

# Neutropénie / neutropénie fébrile

## Neutropénie fébrile : prise en charge standardisée

1. Evaluer la gravité, rechercher un foyer infectieux
2. Initier une antibiothérapie
3. Evaluer la possibilité d'un traitement ambulatoire

### 1. Evaluer la gravité, rechercher un foyer infectieux

#### Bilan clinique :

- recherche des critères de gravité \* : (hypotension, hypothermie, oligoanurie, choc, baisse de la saturation en O<sub>2</sub>)
- recherche de signes cliniques infectieux
- examen clinique complet (pouls, tension artérielle, Indice de Karnofsky...)

#### Radio pulmonaire : en cas de signes d'orientation

#### Bilan biologique :

- NFP
- ionogramme sanguin, créatinine sérique
- Recherche d'anticorps irréguliers si Hb <8g/dl
- CRP

#### Bilan microbiologique :

- 2 hémocultures : 1 en voie veineuse centrale (VVC) et 1 en voie veineuse périphérique (VVP) au même moment ; à défaut x 2 en VVC ou x 2 en VVP en 30 minutes
- Prélèvement d'un foyer si point d'appel infectieux : ECBU, orifice de cathéter, coproculture avec recherche de *C Difficile*

# Neutropénie / neutropénie fébrile

## Neutropénie fébrile : prise en charge standardisée

### 2. Initier une antibiothérapie :

#### Score MASCC

	Points
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire	3
Age < 60 ans	2

**Score  $\geq$  21** : risque faible (<10 %) de complications sévères

**Score < 21** : risque élevé de complications sévères

# Neutropénie / neutropénie fébrile

**Neutropénie fébrile : prise en charge standardisée**

## **2. Initier une antibiothérapie**

**Score MASCC  $\geq$  21** : patient à bas risque

**Per os :**

ciprofloxacine 500 mg x 2/J ou ofloxacine 200 mg x 2/J **et** amoxicilline/acide clavulanique 1 gr x 3/24h

**IV** : si voie per os impossible :

ceftriaxone 1 gr /J en IV lente (ou SC si IV impossible)

**Si allergie aux  $\beta$  lactamines :**

lévofloxacine 500mg x 1 /J

**Score MASCC  $<$  21** : patient à haut risque

**AB IV couvrant *Pseudomonas Aeruginosa***

cefepime 2 gr x 3/J

piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J

Association avec (vancomycine / daptomycine) si infection cutanée, mucite / amikacine si sepsis, choc septique

**Critères d'arrêt de l'antibiothérapie** : apyrexie  $>$  48h, PNN  $>$  500, hémocultures négatives

***Pas d'indication de GCS-F***

# Neutropénie / neutropénie fébrile

Neutropénie fébrile : prise en charge standardisée

## 3. Evaluer la possibilité d'un traitement ambulatoire

- **Score MASCC  $\geq 21$**  : patient à bas risque
- Etat stable depuis plus de 4 heures
- Entouré à domicile, joignable et résidant à proximité d'une structure de soins
- Score CISNE  $< 3$

<b>Indice de performance <math>\geq 2</math></b>	<b>2</b>
Hyperglycémie induite par un stress	2
BPCO	1
Cardiopathie	1
Mucite $\geq 2$	1
Monocytes $< 200/\text{mm}^3$	1

**Suivi** : surveillance clinique à domicile, en évitant la prise de paracétamol, NFS x 1/24h

**Critères d'hospitalisation** : aggravation clinique, T° persistante au-delà de 48h, hémocultures positives, foyer infectieux localisé.

# Cas clinique :

- **Homme 72 ans, tabagique 40 PA BPCO traitée**
  - **2017 : adénocarcinome colique gauche stade 3, KRAS muté : chirurgie colique + FOLFOX 6 mois**
  - **2021 : OMS 1 ; métastases hépatiques resecables classe 2**
- **RCP : FOLFIRINOX-bevacizumab**
- Poids de forme : 73 kg ; poids de référence 68 kg ; créatinine sérique : 85 micromol/L ; Uracilémie : 14
- Vit seul ; domicile à proximité de l'hôpital ; pas d'aidant identifié
- **C1 en ambulatoire** : bonne tolérance du traitement ; pas de prophylaxie primaire de la neutropénie prescrite
- **Consultation C1 – J10 au service des urgences :**
  - Aggravation de la toux, épisode de frissons
  - Cliniquement : OMS 2 ; Poids 64 kg ; T° 38°6 ; PA : 90 / 50 ; tachycardie 110/min ; SaO<sup>2</sup> air ambiant 92 % ; Auscultation pulmonaire : ronchi et sibilants bilatéraux ; PCR COVID <0
- **Vos conclusions sur les données cliniques sont les suivantes :**
  - Surinfection probable d'une BPCO, sans élément de gravité, à traiter en ambulatoire
  - D'emblée vous estimez qu'il faut éliminer une neutropénie fébrile qui complique ce protocole dans environ 9 % des cas
  - Vous prescrivez un bilan complémentaire comprenant : NFS-Plq, ionogramme sanguin, CRP, Hemocultures (chambre implantable/veine périphérique), Rx thorax

# Cas clinique :

- **Homme 72 ans, tabagique 40 PA BPCO traitée**
  - **2017 : adénocarcinome colique gauche stade 3, KRAS muté : chirurgie colique + FOLFOX 6 mois**
  - **2021 : OMS 1 ; métastases hépatiques resecables classe 2**
- **RCP : FOLFIRINOX-bevacizumab**
- Poids de forme : 73 kg ; poids de référence 68 kg ; créatinine sérique : 85 micromol/L ; Uracilémie : 14
- Vit seul ; domicile à proximité de l'hôpital ; pas d'aidant identifié
- **C1 en ambulatoire** : bonne tolérance du traitement ; pas de prophylaxie primaire de la neutropénie prescrite
- **Consultation C1 – J10 au service des urgences** :
  - Aggravation de la toux, épisode de frissons
  - Cliniquement : OMS 2 ; Poids 64 kg ; T° 38°6 ; PA : 110 / 60 ; tachycardie 110/min ; SaO<sup>2</sup> air ambiant 92 % ; Auscultation pulmonaire : ronchi et sibilants bilatéraux ; PCR COVID <0
- **Vos conclusions sur les données cliniques sont les suivantes** :
  - **Surinfection probable d'une BPCO, sans élément de gravité, à traiter en ambulatoire**
  - **D'emblée vous estimez qu'il faut éliminer une neutropénie fébrile qui complique ce protocole dans environ 9 % des cas**
  - **Vous prescrivez un bilan complémentaire comprenant : NFS-Plq, ionogramme sanguin, CRP, Hemocultures (chambre implantable/veine périphérique), Rx thorax**

# Cas clinique :

- Vit seul ; domicile à proximité de l'hôpital ; pas d'aidant identifié
- **C1 en ambulatoire** : bonne tolérance du traitement ; pas de prophylaxie primaire de la neutropénie prescrite
- **Consultation C1 – J10 au service des urgences** :
  - Aggravation de la toux, épisode de frissons
  - Cliniquement : OMS 1 ; Poids 64 kg ; T° 38°6 ; PA : 110 / 60 ; tachycardie 110/min ; SaO<sup>2</sup> air ambiant 92 % ; Auscultation pulmonaire : ronchi et sibilants bilatéraux ; PCR COVID <0
  - Biologie : Hb 11 gr/dl, PNN 330/mm<sup>3</sup>, CRP 160 mg/L, créatinine 90 micromol/L
  - Rx Thorax : absence de foyer infectieux
- **H+6 de l'arrivée au service des urgences** :
  - Apyrétique ; état clinique stable
  - Le patient souhaite un traitement ambulatoire et un retour à domicile
- **Vous optez** :
  - Vous donnez votre accord pour un retour à domicile avec une antibiothérapie par ciprofloxacine 500 mg x 2/J **et** amoxicilline/acide clavulanique 1 gr x 3/24h
  - Vous débutez une antibiothérapie par piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J et hospitalisez le patient après lui avoir expliqué la gravité potentielle de cette complication (5 à 10 % de mortalité)
  - Vous débutez un traitement par GCS-F

# Cas clinique :

- Vit seul ; domicile à proximité de l'hôpital ; pas d'aidant identifié
- **C1 en ambulatoire** : bonne tolérance du traitement ; pas de prophylaxie primaire de la neutropénie prescrite
- **Consultation C1 – J10 au service des urgences** :
  - Aggravation de la toux, épisode de frissons
  - Cliniquement : OMS 1 ; Poids 64 kg ; T° 38°6 ; PA : 110 / 60 ; tachycardie 110/min ; SaO<sup>2</sup> air ambiant 92 % ; Auscultation pulmonaire : ronchi et sibilants bilatéraux ; PCR COVID <0
  - Biologie : Hb 11 gr/dl, PNN 330/mm<sup>3</sup>, CRP 160 mg/L, créatinine 90 micromol/L
  - Rx Thorax : absence de foyer infectieux
- **H+6 de l'arrivée au service des urgences** :
  - Apyrétique ; état clinique stable
  - Le patient souhaite un traitement ambulatoire et un retour à domicile
- **Vous optez** :
  - Vous donnez votre accord pour un retour à domicile avec une antibiothérapie par ciprofloxacine 500 mg x 2/J **et** amoxicilline/acide clavulanique 1 gr x 3/24h
  - Vous débutez une antibiothérapie par piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J et hospitalisez le patient après lui avoir expliqué la gravité potentielle de cette complication (5 à 10 % de mortalité)
  - Vous débutez un traitement par GCS-F

# Cas clinique :

- **H+6 de l'arrivée au service des urgences :**
  - Apyrétique ; état clinique stable
  - Biologie : Hb 11 gr/dl, PNN 330/mm<sup>3</sup>, CRP 160 mg/L, créatinine 90 micromol/L
  - Hospitalisé : piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J
- **J+4 de l'arrivée au service des urgences :**
  - Apyrétique depuis trois jours sans paracétamol
  - Biologie : Hb 11 gr/dl, PNN 1020/mm<sup>3</sup>, CRP 120 mg/L, créatinine 93 micromol/L, Hemocultures négatives
  - piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J
- **Vous optez pour :**
  - Arrêt de l'antibiothérapie par piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J et retour à domicile
  - Après avis de l'infectiologue, accord pour un retour à domicile avec une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 1 gr x 3/24h
  - C2 avec suppression du bolus de 5 Fu et dose intensité de 80 %, sans prophylaxie secondaire de la neutropénie
  - C2 sans adaptation de dose, avec prophylaxie secondaire de la neutropénie par G-CSF

# Cas clinique :

- **H+6 de l'arrivée au service des urgences :**
  - Apyrétique ; état clinique stable
  - Biologie : Hb 11 gr/dl, PNN 330/mm<sup>3</sup>, CRP 160 mg/L, créatinine 90 micromol/L
  - Hospitalisé : piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J
- **J+4 de l'hospitalisation :**
  - Apyrétique depuis trois jours sans paracétamol
  - Biologie : Hb 11 gr/dl, PNN 1020/mm<sup>3</sup>, CRP 120 mg/L, créatinine 93 micromol/L, Hémocultures négatives
  - piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J
- **Vous optez pour :**
  - Arrêt de l'antibiothérapie par piperacilline/tazobactam 4 gr/500 mg x 3 /J et retour à domicile
  - Après avis de l'infectiologue, accord pour un retour à domicile avec une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 1 gr x 3/24h
  - C2 avec suppression du bolus de 5 Fu et dose intensité de 80 %, sans prophylaxie secondaire de la neutropénie
  - C2 sans adaptation de dose, avec prophylaxie secondaire de la neutropénie par G-CSF

**S'appuyer n'est pas se plier :**

**la prise en charge du patient doit rester personnalisée**

- **Message 1** : en France, l'activité de cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale. Les complications des chimiothérapies ont un impact pronostic et leur prise en charge est un enjeu majeur.
- **Message 2** : les nausées-vomissements et la diarrhée font partie des toxicités les plus fréquentes des chimiothérapies.
- **Message 3** : la prévention des nausées-vomissements chimio-induits est conditionné par le potentiel émétisant des chimiothérapies et repose sur l'utilisation de corticoïdes, d'antagonistes des récepteurs 5HT3 (setrons), de la neurokinine 1 et d'antagoniste de la dopamine.
- **Message 4** : le traitement de première ligne de la diarrhée chimio-induite repose sur le lopéramide. En cas de forme réfractaire ou grave, une hospitalisation est nécessaire pour éliminer une cause associée (notamment une infection à *C Difficile*), assurer une hydratation et adapter le traitement.
- **Message 5** : la prise en charge de la neutropénie fébrile est une urgence dont le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée à la gravité du tableau clinique, à débiter dans les plus brefs délais.