

# AJORA

GUIDE CLINIQUE PRATIQUE  
POUR L'INTERNE  
EN ONCOLOGIE MÉDICALE

# book

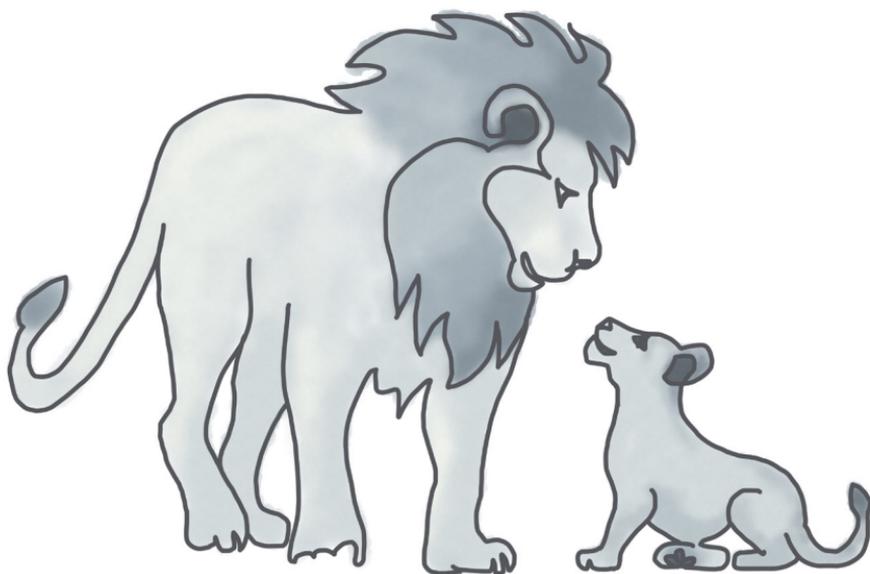
**EDITION 2022**

REVUE ET AUGMENTÉE

URGENCES

TRAITEMENTS

SOINS DE SUPPORTS



*Transmissions d'internes lyonnais à l'intention de tous les novices en oncologie..mais pas que !*



# PRÉFACE

## C'est toi l'interne d'onco ?

**1<sup>er</sup> jour** du premier semestre d'interne, on a le cœur pincé en y repensant — ou la boule au ventre en s'y projetant, c'est selon — et l'on se remémore ces poches de blouses trop pleines des livres, mémos et autres guides thérapeutiques que l'on a méticuleusement tassés, et que voilà désormais engoncés autour d'un marteau réflexe (*qui ne nous a, il faut bien l'avouer, quasi jamais resservi depuis*).

Très rapidement au cours de l'internat, deux constats scientifiques se sont imposés à nous :

- **PRIMO**, les poches de blouses sont délibérément toujours trop petites : faire rentrer une bibliothèque dans 2 poches de 13x17 cm restera décidément un vœu pieux ;
- **SECUNDO**, on aura beau écouter toutes les voies de signalisation de concert, à l'endroit, à l'envers, réciproquement et inversement, elles ne nous seront que d'un maigre secours pour répondre à notre bien aimé (*c'est faux*) téléphone de garde... et pour prendre soin de nos patients, tout simplement !

À côté de cette problématique textile et/ou contraphobique (?) nous constatons pas à pas qu'aucun livre, si brillant soit-il, ne rassemble les éléments indispensables à l'oncologie clinique quotidienne.

Or, si la médecine ne cesse de s'ultra-spécialiser et au passage, de se fragmenter, nos patients eux restent bien tout entiers devant nous. Entiers, c'est-à-dire corps et âme, avec leur détermination et leurs questions (*D'ailleurs, je me demandais docteur, quelle est la différence entre cancérologue et oncologue ?... Plutôt gingembre ou curcuma ?*).

Il y a le cancer bien sûr, puis bien vite arrive cette farandole de complications et problématiques satellites, interférences et collatérales qui viennent compliquer l'affaire, créant de nouveaux enjeux, complexifiant et renversant les priorités. L'oncologue zélé refuse d'être un(e) simple chimiothérapeute, il/elle remonte ses manches, se creuse la tête, et fait appel à tout ce qu'il/elle a à disposition !

**D'abord les référentiels des sociétés savantes...** très savantes, mais hélas théoriques, parcellaires et si souvent hermétiques aux situations quotidiennes : très vite, le patient sort des clous de la théorie et des cases des recommandations !

**Ensuite ces « recettes » de nos aînés et pairs expérimentés**, essentielles pour forger son instinct clinique, prioriser, discerner, arbitrer. On les note attentivement, on se les partage, mais les voilà hélas à leur tour prises à défaut lorsque sort la n<sup>ième</sup> nouvelle molécule de l'année !

**Puis, l'arsenal des nouveaux antinéoplasiques** qui ne cesse de gonfler, chacun affublé de son lot de recommandations de gestion des interactions/toxicités, qu'il convient d'apprendre à manier et à anticiper.

**Enfin, quelques fondamentaux de biologie, pharmacologie, d'organisation dans l'urgence**, parce qu'une poche bien faite vaut mieux qu'une poche bien pleine, parce qu'une base solide dispense de l'impossible, c'est-à-dire de tout savoir.

**Pour toutes ces raisons**, et avec l'ambition démesurée de (*s'essayer à !*) répondre à tous ces enjeux, nous sommes heureux de vous présenter **l'AJORABOOK** : il compile en fiches synthétiques les grands enjeux urgents et fréquents de la pratique clinique en oncologie.

Il se veut 100% pratique, limpide, clair et aussi précis que possible, sans ambages ni (trop) de listings soporifiques. Il ne pourra donc pas se targuer d'exhaustivité mais saura rentrer aisément dans toutes les bonnes poches de blouses : 13x17 cm !

# REMERCIEMENTS

Nous remercions très chaleureusement nos pairs et séniors du bassin lyonnais (CLB<sup>1</sup>, CHSLSJ<sup>2</sup>, CHLS<sup>3</sup>, HEH<sup>4</sup>, HXR<sup>5</sup>, HLP<sup>6</sup>) - *et d'ailleurs* - pour l'accueil enthousiaste fait à l'AJORABOOK et pour leur relecture attentive :

- Dr Juliette Abeillon - endocrinologue, HLP
- Dr Benoît Allignet - radiothérapeute, CLB
- Dr Souad Assaad - interniste, CLB
- Dr Virginie Avrillon - pneumologue, CLB
- Pr Jean-Yves Blay - oncologue médical, CLB
- Pr Frédéric Bérard - immuno-allergologue, CHLS
- Pr Laurent Bertoletti - pneumologue, CHU St Étienne
- Dr Valérie Bonadona - onco-généticienne, CLB
- Dr Alice Bonneville-Levard - neuro-oncologue, CLB
- Dr Damien Bouhour - infectiologue, CH Bourg-en-Bresse
- Dr Gaël Bourdin - réanimateur, CHSLSJ
- Dr Mélodie Carbonnaux - oncologue médical, CLB
- Dr Philippe Cassier - oncologue médical, CLB
- Dr Pierre Chauvelot - infectiologue, HXR
- Dr Isabelle Chazot - soins palliatifs, CMC Massues
- Pr Gisèle Chvetzoff - soins palliatifs, CLB
- Dr Audrey Couillet - psychiatre, CLB
- Pr Pierre-Yves Courand - cardiologue, CHLS
- Dr Thomas Couronne - gastro-entérologue, CHLS
- Dr Adrien Didelot - neurologue, CHSLSJ
- Dr Sophie Dussart - onco-généticienne, CLB
- Dr Lauriane Eberst - oncologue médical, CLB
- Pr Gilles Freyer - oncologue médical, CHLS
- Pr Hervé Ghesquière - hématologue, CHLS
- Dr Claire Grange - médecine interne, CHLS
- Dr Yann Gricourt - anesthésiste-réanimateur, CHU Nîmes
- Dr Yann Guillermain - hématologue, CLB
- Dr Olivia Lesaux - oncologue médical, CHLS
- Dr Mélanie Levrard - réanimateur, CHLS
- Dr Catherine Lombard-Bohas - oncologue médical, HEH
- Dr Bénédicte Mastroianni - pneumologue, CLB
- Pr Sylvie Négrier - oncologue médical, CLB
- Dr Élise Perceau - soins palliatifs, CHLS
- Dr Julien Peron - oncologue médical, CHLS
- Dr Alexandre Pirolet - soins palliatifs, CH Bourg-en-Bresse
- Dr Fabien Podeur - chirurgien ORL, CLB
- Dr Paul Pou - radiothérapeute, CLB

- Dr Olivier Renard - soins de supports, CLB
- Dr Georges Romero - anesthésiste-réanimateur, CLB
- Dr Sylvène Rosselli - réanimateur, CHSLSJ
- Dr Christine Rousset-Jablonski - gynécologue médical, CLB
- Dr Matthieu Sarabi - gastro-entérologue, CLB
- Dr Aurélie Swalduz - pneumologue, CLB
- Dr Candice Tassin - anesthésiste-réanimateur, CLB
- Dr Olivier Tredan - oncologue médical, CLB
- Dr Hélène Vanacker - oncologue médical, CLB
- Dr Emmanuel Vivier - réanimateur, CHSLSJ
- Pr Benoît You - oncologue médical, CHLS

L'équipe de rédaction composée d'internes de l'AJORA (Association des Jeunes Oncologues de la région Rhône-Alpes).

- Vincent Alcazer
- Patrick Arnaud-Coffin
- Émilie Bernichon
- Élise Bonnet
- Pauline Corbaux
- Kathleen Dekeister
- Alice Durand
- Max Gau
- Floriane Izarn
- Marie Laurent
- Pierre-Marie Pialat
- Clémence Romeo
- Élise Rowinsky
- Christophe Sajous
- Solène De Talhouët
- Romain Varnier
- Hélène Vanacker

## *Nouveaux contributeurs à l'édition 2022 :*

- Étienne Cedoz
- Laëtitia Collet
- Arnaud Colomb
- Marine Desevré
- Chloé Dupraz
- Lucile Duval
- Thibault Gauduchon
- Romane Gille
- Charline Lafayolle de La Bruyère
- Amaury Layadi
- Madeleine Maugeais
- Quentin Verdet
- Clarisse Vindry

Margaux Dupont pour son incroyable contribution graphique !

Tère édition 2018 réalisée grâce au soutien logistique et graphique de Pierre Fabre.

<sup>1</sup> CLB : Centre Léon Bérard (CRLCC, Lyon) ; <sup>2</sup> CHSLSJ : Centre Hospitalier Saint Luc Saint Joseph, Lyon ; <sup>3</sup> CHLS : Centre Hospitalier Lyon Sud (Hospices Civils de Lyon) ; <sup>4</sup> HEH : Hôpital Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon) ; <sup>5</sup> HXR : Hôpital de la Croix Rousse (Hospices Civils de Lyon) ; <sup>6</sup> HLP : Hôpital Louis Pradel (Hospices Civils de Lyon).

# SOMMAIRE

Préface .....	4
Remerciements .....	6
Abbréviations .....	10

## Partie 1 - Urgences ..... 14

Fiche 1 - Check-up systématique en cas d'urgence .....	16
Fiche 2 - <b>NEW</b> - Critères de transfert : quand appeler la réa ? .....	20
Fiche 3 - Arrêt cardio-respiratoire intra-hospitalier .....	22
Fiche 4 - Méningite / Encéphalopathie (dont induite par Ifosfamide) .....	26
Fiche 5 - Agitation / Syndrome confusionnel .....	30
Fiche 6 - <b>MAJ</b> - Intoxications aiguës / Surdosages (dont AVK et BZD) .....	32
Fiche 7 - HTIC (Hyper Tension Intra-Crânienne) .....	34
Fiche 8 - Crise d'épilepsie / État de mal .....	36
Fiche 9 - Compression médullaire .....	40
Fiche 10 - Coma non traumatique .....	44
Fiche 11 - <b>MAJ</b> - Sepsis et choc septique .....	46
Fiche 12 - <b>MAJ</b> - Neutropénie fébrile .....	48
Fiche 13 - Infections de l'immunodéprimé / Fièvre néoplasique .....	52
Fiche 14 - <b>MAJ</b> - Détresse respiratoire aiguë (OAP, pneumopathie, pneumocystose, tamponnade, pleurésie, atélectasie, lymphangite) .....	54
Fiche 15 - Urgences ORL / Gestion trachéotomie .....	58
Fiche 16 - Douleur abdominale aiguë / Syndrome occlusif .....	62
Fiche 17 - <b>MAJ</b> - Colite et entérocolite (dont colite à Clostridium difficile) .....	66
Fiche 18 - Hémorragie digestive .....	70
Fiche 19 - Hypercalcémie aiguë .....	72
Fiche 20 - Dyskaliémies aiguës .....	74
Fiche 21 - Dysnatrémies (dont SIADH) .....	78
Fiche 22 - Anémie aiguë / Choc hémorragique .....	84
Fiche 23 - Microangiopathie thrombotique .....	86
Fiche 24 - <b>NEW</b> - Hémoptysie .....	87
Fiche 25 - <b>MAJ</b> - Hématologie : LAM en urgence / CIVD / Sd de lyse / SAM .....	88
Fiche 26 - Insuffisance rénale aiguë .....	92
Fiche 27 - Insuffisance surrénalienne aiguë .....	94
Fiche 28 - Extravasation de chimiothérapie .....	96
Fiche 29 - Anaphylaxie et hypersensibilité aux cytotoxiques .....	98
Fiche 30 - <b>MAJ</b> - Tumeurs neuro-endocrines : les urgences à ne pas manquer .....	104

## Partie 2 - Traitements ..... 106

Fiche 31 - Grade OMS des toxicités les plus fréquentes .....	108
Fiche 32 - Chimiothérapies cytotoxiques .....	112
Fiche 33 - Hormonothérapie .....	122
Fiche 34 - <b>NEW</b> - Anticorps conjugués .....	126
Fiche 35 - <b>MAJ</b> - Immunothérapies : notion générales, toxicités .....	132
Fiche 36 - <b>MAJ</b> - Thérapies ciblées .....	144
Fiche 37 - <b>NEW</b> - Cardiotoxicités .....	157
Fiche 38 - <b>MAJ</b> - Radiothérapie : toxicités aiguës .....	160

## Partie 3 - Soins de support ..... 168

Fiche 39 - <b>MAJ</b> - Nutrition et cancer (dont SRI) .....	170
Fiche 40 - Nausées et vomissements (dont chimio-induits) .....	174
Fiche 41 - Mucites et candidoses .....	180
Fiche 42 - Contraception, fertilité, sexualité et cancer .....	182
Fiche 43 - Lymphœdème / Vaginite .....	186
Fiche 44 - Métastases osseuses et anti-résorptifs osseux .....	188
Fiche 45 - Dysfonction de cathéter veineux central .....	190
Fiche 46 - <b>MAJ</b> - Prise en charge des infections de VVC .....	192
Fiche 47 - <b>MAJ</b> - Maladie thrombo-embolique veineuse : EP/TVP .....	196
Fiche 48 - <b>MAJ</b> - Douleur .....	200
Fiche 49 - <b>MAJ</b> - Sédation en soins palliatifs .....	206
Fiche 50 - Constat de décès .....	209
Fiche 51 - <b>NEW</b> - Dyspnée en fin de vie .....	210
Fiche 52 - <b>NEW</b> - Anxiété et dépression en oncologie .....	212
Fiche 53 - <b>MAJ</b> - Facteurs de croissance granulocytaires : G-CSF .....	216
Fiche 54 - Anémie chronique : EPO et suppléments .....	218
Fiche 55 - Syndrome main-pied .....	222
Fiche 56 - Diarrhées .....	224
Fiche 57 - Vaccination chez l'adulte en oncologie .....	226
Fiche 58 - <b>MAJ</b> - Oncogénétique .....	228
Fiche 59 - Thrombopénie .....	230
Fiche 60 - Corticothérapie au long cours : gestion .....	232
Fiche 61 - Anticorps onconeuronaux .....	234
Fiche 62 - Bases de pharmacologie en oncologie .....	238
Fiche 63 - <b>MAJ</b> - Antibiothérapies probabilistes et appels de la bactériologie .....	242

# ABBREVIATIONS

<b>Acm</b>	Anticorps monoclonal	<b>DLM</b>	Drainage lymphatique manuel
<b>AD</b>	(transmission) Autosomique dominante	<b>DTP</b>	Diphtérie Tétanos Polyomélie
<b>AE</b>	Alimentation entérale	<b>DTS</b>	Désorientation temporo-spatiale
<b>AEVQ</b>	Activités élémentaires de la vie quotidienne	<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>ASE</b>	Agents stimulant l'érythropoïèse	<b>EEG</b>	Electroencéphalogramme
<b>AI = Auto-I</b>	Auto-Immun	<b>EFR</b>	Explorations fonctionnelles respiratoires
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdiens	<b>EGF(R)</b>	<i>Epidermal Growth Factor (Receptor)</i>
<b>AIVQ</b>	Activités instrumentales de la vie quotidienne	<b>EME</b>	Etat de mal épileptique
<b>ATCD</b>	Antécédent	<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>AOD</b>	Anticoagulants oraux d'action directe	<b>ETT</b>	Echographie trans-thoracique
<b>AP</b>	Alimentation parentérale	<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
<b>AS</b>	Aide-soignante	<b>FDRCV</b>	Facteur de risque cardio vasculaire
<b>ATB(T)</b>	Antibiotique (Antibiothérapie)	<b>FSH</b>	Hormone folliculostimulante
<b>ATG</b>	Antalgique	<b>GCS</b>	<i>Glasgow Coma Scale</i>
<b>AUC</b>	<i>Area under curve</i> (aire sous la courbe temps concentration)	<b>GCSF</b>	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral	<b>GS</b>	Ganglion sentinelle
<b>AVK</b>	Anti-vitamine K	<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>BdB</b>	Bain de bouche	<b>HBPM</b>	Héparine de bas poids moléculaire
<b>BH</b>	Bilan hépatique	<b>HC</b>	Hémocultures
<b>CBPC</b>	Cancer bronchique à petites cellules	<b>HD</b>	Hémodynamique
<b>CCR</b>	Cancer colorectal	<b>HNF</b>	Héparine non fractionnée
<b>CI</b>	Contre-indication	<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>cp</b>	Comprimé	<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>CPA</b>	Concentré plaquettaire d'aphérèse	<b>IMC</b>	Index de masse corporelle
<b>CPK</b>	Créatinine phosphokinase	<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i>
<b>CTC</b>	Corticoïde	<b>IOT</b>	Intubation oro-trachéale
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	<b>IPP</b>	Inhibiteur de la pompe à protons
<b>DLCO</b>	Diffusion libre du monoxyde de carbone	<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique

## **ABBREVIATIONS SUITE**

<b>IC</b>	Insuffisance cardiaque	<b>PL</b>	Ponction lombaire
<b>IDE</b>	Infirmière diplômée d'état	<b>PLS</b>	Position latérale de sécurité
<b>IST</b>	Infection sexuellement transmissible	<b>PNN</b>	Polynucléaires neutrophiles
<b>IV</b>	Intraveineuse	<b>PO</b>	Per os
<b>IVSE</b>	IV à la seringue électrique = PSE pousse-seringue électrique	<b>Poso</b>	Posologie
<b>LB</b>	Lymphocytes B	<b>RAU</b>	Rétention aiguë d'urines
<b>LH</b>	Hormone lutéinisante	<b>RCP</b>	Réanimation cardio-pulmonaire
<b>LHRH</b>	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires = GnRH	<b>RH</b>	Récepteurs hormonaux
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase	<b>RHD</b>	Règles hygiéno-diététiques
<b>LIN</b>	Limite inférieure de la normale	<b>ROT</b>	Réflexes ostéo-tendineux
<b>LSN</b>	Limite supérieure de la normale	<b>RTE</b>	Radiothérapie externe
<b>Mab</b>	Monoclonal antibody	<b>RTK</b>	Récepteur tyrosine kinase
<b>MCP</b>	Mélange de concentrés plaquettaires	<b>SAM</b>	Syndrome d'activation macrophagique
<b>MKDE</b>	Masseur kinésithérapeute diplômé d'état	<b>SC</b>	Sous-cutanée
<b>MMR</b>	Mismatch repair	<b>SCA</b>	Syndrome coronaire aigu
<b>MS</b>	Membre(s) supérieur(s)	<b>SERD</b>	<i>Selective estrogen receptor degrader</i>
<b>MTX</b>	Méthotrexate	<b>SERM</b>	<i>Selective estrogen receptor modulator</i>
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine	<b>SIB</b>	Syndrome inflammatoire aigu
<b>NP</b>	Nutrition parentérale	<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>OAP</b>	Œdème aigu pulmonaire	<b>SNG</b>	Sonde naso gastrique
<b>OH</b>	Alcool	<b>SRI</b>	Syndrome de renutrition inapproprié
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé	<b>TA</b>	Tension artérielle
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne = $(PAS + 2 \cdot PAD) / 3$	<b>TCA</b>	Temps de céphaline activée
<b>PdC</b>	Produit de contraste	<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>PEC</b>	Prise en charge	<b>TTT</b>	Traitement
<b>Perf</b>	Perfusion	<b>TVP</b>	Thrombose veineuse profonde
<b>PCA</b>	Analgésie contrôlée par le patient	<b>VADS</b>	Voies aéro-digestives supérieures
<b>PCQ</b>	Pneumocoque	<b>VVC</b>	Voie veineuse centrale

## Partie 1

# URGENCES

## Evaluation

Absence de signe de vie +/- gasps = **arrêt cardio-respiratoire**

- ▶ **Alerter et commencer la RCP au plus vite (même en cas de doute)**

### [1] Communication de crise

Outil mnémotechnique « **SAED** » pour structurer la communication entre professionnels de santé : l'appelant et l'appelé (toi)

#### Situation actuelle

- Patient ? Chambre ?
- Motif d'appel ? Constantes ?

#### Antécédents

- Motif d'hospitalisation
- Antécédents

#### Evaluation

- Etat actuel et cinétique aggravation
- Ce qui a été fait (O2, VVP, etc)

#### Demande

- Faire préciser la demande : avis, aide, déplacement ?

- ▶ Permet la prise de décision :

- **Mesures immédiates** : massage cardiaque, O2, remplissage
- **Matériel** : chariot d'urgence, scope
- **Renfort** : SAMU, anesthésiste-réanimateur, sénior d'astreinte

### [2] Évaluation des signes de gravité

Constantes : FC / PA / T° / DEXTRO / FR-SpO2 / diurèse / Score Glasgow



#### Hémodynamique : état de choc

Associe hypotension artérielle :

- Pression artérielle systolique < 90 mmHg **ET/OU** pression artérielle moyenne < 65 mmHg

**ET** signes cliniques de choc (hypoperfusion périphérique) :

- Marbrures
- **Allongement du temps de recoloration cutané (> 3 secondes)**
- Confusion, agitation
- Oligurie
- **Polypnée > 22 cycles/min**

#### Pièges :

- Une **pression artérielle normale** n'élimine pas un choc débutant !
- **Choc septique** : apyréxie fréquente ; phase "chaude" hyperkinétique au début
- **Choc anaphylactique** : signes cutanés parfois absents



#### Respiratoire : détresse respiratoire aiguë

- **Signes d'hypoxémie** : cyanose, troubles conscience
  - **Signes d'hypercapnie** : sueurs, céphalées, agitation, désorientation, coma
  - **Signes de détresse respiratoire aiguë** : polypnée > 30/min, signes de lutte, tirage
- La **bradypnée < 15/min** doit faire redouter un **ACR imminent !**



#### Neurologique : coma, comitialité

- Evaluation vigilance : score Glasgow
- Agitation, confusion
- Signes focaux, examen pupillaire
- Signes de comitialité, état post-critique

### [3] Statut réanimatoire / projet de soins

- Se référer aux niveaux de soins en vigueur dans l'établissement
- Chercher l'information dans : dossier / médecin référent / patient / famille

**Réflexe** : patient inclus dans un essai de Phase 1 = **à réanimer**

**Appel au sénior d'astreinte au moindre doute ++** (cf. Fiche n°2 - Aide à la décision de transfert en réanimation)

## Prise en charge

- Se déplacer au lit du malade
- **Appeler précocement de l'aide** : les situations de crise nécessitent du monde !
- Désigner un leader : pour faciliter la coordination et les actions
- Travailler en équipe : IDE et AS --> **Répartir les rôles et distribuer les tâches**
- Communiquer efficacement : communication claire et ciblée, retro contrôle
- Prendre des décisions : **appels d'un confrère (réanimateur, +/- chirurgien)**, traitement, transfert du malade ?

À moduler selon la gravité situation + à adapter selon référentiels de l'établissement



## Conditionnement et mesures thérapeutiques d'urgence

### Chariot d'urgence en chambre

- Scope si disponible ; Dynamap® automatique toutes les 3-5 minutes si indisponible
- **Laisser à jeun**

Abord veineux : **2 VVP 16 - 18G** (même si VVC) avec **bilan bio** au même moment

#### Position du malade selon les situations :

- **Tête en bas** si état de choc
- **Demi-assis** si détresse respiratoire aigüe
- **PLS** si coma/EME.

Antibiothérapie (cf. Fiches n°11+12 - Choc septique et Neutropénie fébrile) : débuter par *aminoside*

### Si état de choc :

- **Oxygénothérapie** : masque haute concentration (*même si sat. normale*)
- **Remplissage** : **500 cc NaCl 0,9% en débit libre** (10-20min) pour **objectif PAM ≥ 65 mmHg** à renouveler (sauf en cas de choc cardiogénique avec OAP !).
  - Pas de remplissage avec G5% ou Polyionique !
- Si **choc hémorragique** : transfusion en urgence vitale selon procédure locale ; en attendant, remplissage par NaCl 0,9%
- En attendant transfert et seulement sur indication posée avec régulateur SAMU / réanimateur : **introduction possible de noradrénaline** (16mg dans 48cc, démarrer vitesse 2, possible sur **VVP dédiée** uniquement (idéalement VVC), **bolus interdit**, scope obligatoire)

### Si détresse respiratoire :

- Position **demi assis** ! Oxygénothérapie +++ **même chez le BPCO** !

Puis cf. Fiche n°14 - Détresse respiratoire aigüe



## Orientation diagnostique, bilan du retentissement

Recherche étiologique : clinique +++ ; associer ECG + RP

Bilan sanguin :

- NFS-P / bilan coagulation / Groupage ABO x2 + RAI
- Iono sanguin / bilan hépatique / lactates veineux / Gaz du sang artériels + lactates
- Hémocultures x 2 périphériques et cathéter longue durée si présent - ECBU
- Évoquer : troponine / ProBNP / CPK / Toxique dosable



## Appel du réanimateur

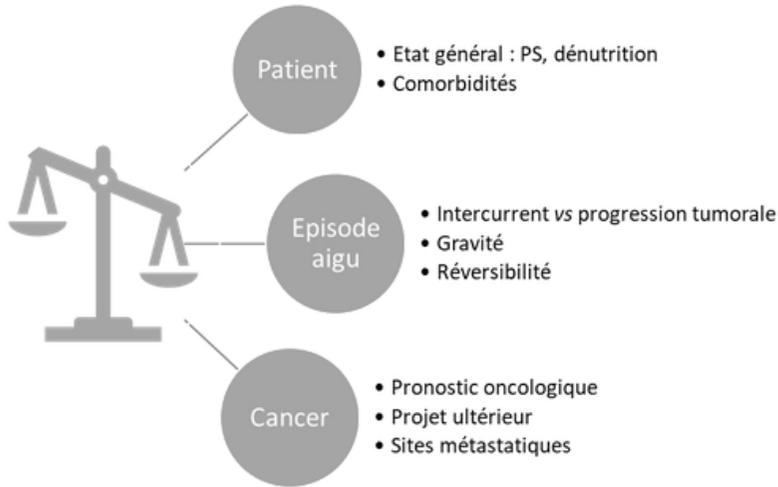
Appel précoce y compris pour avis

- Précocité du transfert impacte le pronostic
- **Transmission avec acronyme « SAED »** : Situation – Antécédents – Évaluation – Demande

**Ne pas oublier d'appeler la famille et prévenir l'équipe référente si événement grave**

## Notes personnelles

## Critères pronostiques



=> en cas de doute, possibilité de "réanimation d'attente" avec prise en charge maximale puis réévaluation à J3-J5

**ATTENTION, ne sont pas des critères pronostiques validés : néoplasie sous-jacente, âge jeune, primo-prise en charge, aplasie fébrile**

Etat général (avant défaillance)	Réversibilité aigüe (court terme)	Pronostic néoplasique (moyen terme)	Proposition de CAT
Etat général conservé : PS0-1, pas de dénutrition sévère, état stable	Réversibilité ++		Admission
	Réversibilité +/-		Admission
	Réversibilité -	> 3-6 mois	Réa d'attente
< 3 mois		Non admission	
Etat général altéré : PS2-3, dénutrition modérée à sévère, se dégrade	Réversibilité ++		Admission
	Réversibilité +/-	> 3-6 mois	Réa d'attente
		< 3 mois	Non admission
Réversibilité -			Non admission
			Non admission
Etat général grabataire : PS4, dénutrition sévère			Non admission

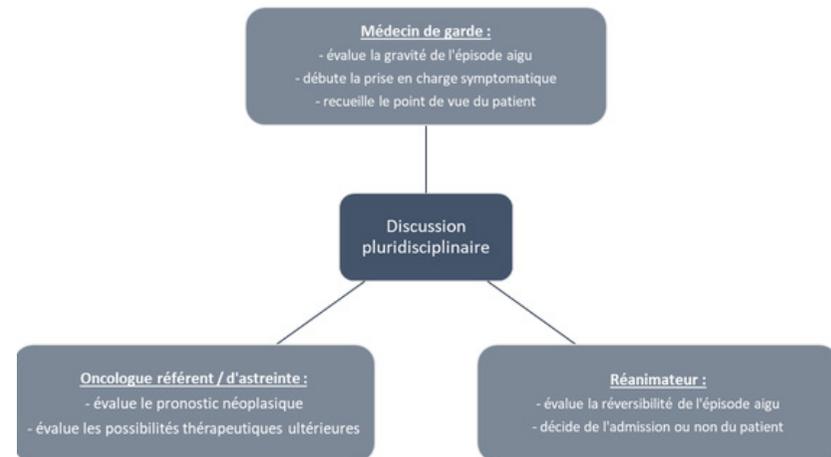
D'après Aide à la décision de transfert ou non transfert en réanimation d'un patient atteint de cancer. AFSOS, 2015.

## Point de vue du patient

A défaut : directives anticipées > personne de confiance > autre proche

- Que sait-il ? Qu'a-t-il compris ?
- Que souhaite-t-il ?
- Que ne souhaite-t-il pas ?

=> **Faire une proposition** de transfert en réanimation ou de maintien dans le service au patient (ou à défaut à la personne de confiance ou les proches) et **recueillir son consentement** mais **ne pas lui « demander de choisir »**



Dans tous les cas :

- réévaluation rapprochée et discussion selon évolution
- information de la personne de confiance

## Références

- Aide à la décision de transfert ou non transfert en réanimation d'un patient atteint de cancer. AFSOS, 2015.
- Shimabukuro-Vornhagen A. et al. Critical care of patients with cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016.
- Durrer I. et al. Admission ou non-admission du patient oncologique aux soins intensifs. Rev Med Suisse, 2019.

## Clinique

- ACR = absence d'activité cardiaque et/ou respiratoire spontanée = absence de signe de vie +/- gasps => **commencer la RCP au plus vite**, même en cas de doute

## Prise en charge

- Appeler ou **faire appeler SAMU (15) la nuit ou numéro « urgence vitale » (24/24)**
- **Appeler de l'aide/renfort** : 1 IDE + 1 AS + 3 autres personnes (massage)
- Faire rapprocher le **charriot d'urgence** + faire chercher un **DAE (défibrillateur)**
- Mise à plat (plan dur) : **planche dédiée** / à défaut, **au sol**
- Début au plus vite **réanimation cardio-pulmonaire (RCP)** :
  - o Noter heure de début : désigner un « script » pour noter tous les soins et horaires
  - o **30 compressions puis 2 insufflations**
  - o **Compressions** (à débiter avant ventilation) : bras tendus / talon de la main sur le sternum / FC ~ 100/min / dépression sternale à 5 cm
  - o **Ventilation** : au masque avec ballon avec O2 à 15L/min
    - Canule de Guedel : mettre à l'envers sur 1/3 puis à l'endroit
    - Tête en hyperextension + sublaxation machoire
    - Ventilation au BAVU (ballon) avec 15L/min : 2 insufflations (lentes pour permettre au thorax de se soulever) toutes les 30 compressions
  - o **Défibrillation : choc électriques externes**
    - Appliquer les électrodes selon schéma de la machine, suivre les consignes
    - Après chaque choc : **2 min** de RCP (5 cycles) sans vérifier scope ni pouls
    - Rythme à choquer : FV / TV
- En parallèle (sans retarder RCP et défibrillation !)
  - o **Adrénaline 1 mg** IVD toutes les 4 min : d'emblée si non chocable, sinon après 3ème choc
  - o **Amiodarone IVD** ssi rythme choquable : 300mg après 3ème, 150mg après 5ème choc
  - o Si **hyperK** : gluconate de Calcium 1g en IVL 5min + 140 mL de Bicarbonate de sodium 4,2 %
  - o Si **torsades de pointe** : MgSO4 ou MgCl 2g : 2 ampoules IV (4 grammes) en IVL 5min.
  - o Si **bradycardie** extrême : atropine 1mg IVD toutes les 4min

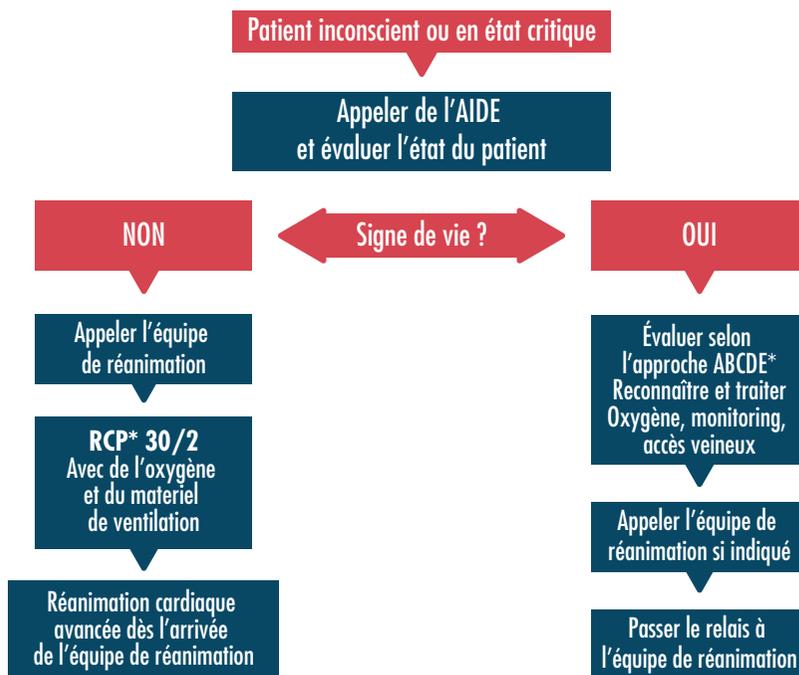
## Contexte – infos à vérifier par membre de l'équipe

### Statut réanimatoire

- Se référer aux niveaux de soins en vigueur dans l'établissement
- Chercher l'information dans : dossier / médecin référent / patient / famille
- À noter réflexe : patient inclus dans un essai de Phase 1 = à réanimer

### Références

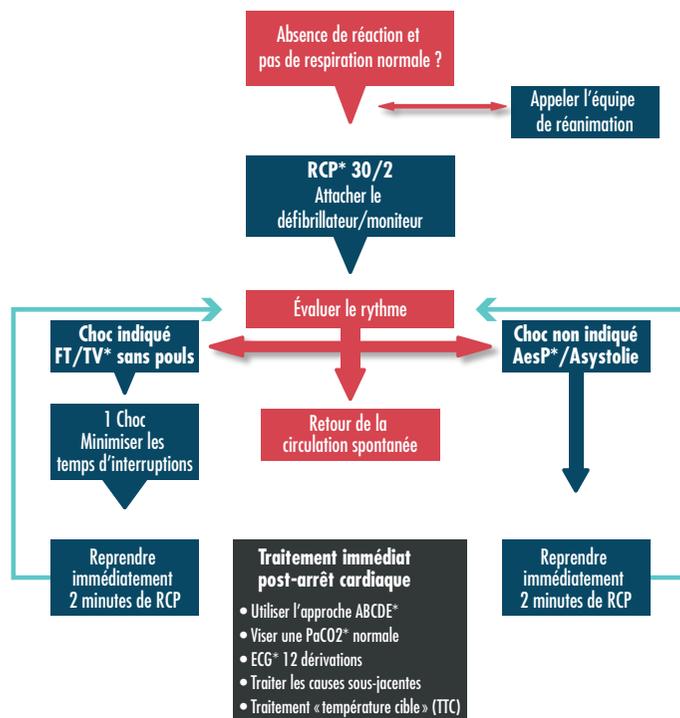
- Guidelines 2015 International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) and European Resuscitation Council (ERC) <http://sfar.org/prise-en-charge-de-larret-cardiaque/>



\***ABCDE** : Airway (voies aériennes), Breathing (respiration), Circulation (circulation), Disability (incapacité), Exposure (exposition) ; **IV** : intraveineuse ; **RCP** : réanimation cardio-pulmonaire.

## Algorithme de la réanimation cardiaque avancée

## Notes personnelles



**ABCDE** : Airway (voies aériennes), **Breathing** (respiration), **Circulation** (circulation), **Disability** (incapacité), **Exposure** (exposition) ; **FV/TVsP** : fibrillation ventriculaire/tachycardie ventriculaire sans pouls ; **AesP** : activité électrique sans pouls ; **RCP** : réanimation cardio-pulmonaire ; **PaCO2** : pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel ; **ECG** : électrocardiogramme.

### DURANT LA RCP

- Assurer des compressions thoraciques de hautes qualités
- Minimiser les temps d'interruption des compressions thoraciques
- Donner de l'oxygène
- Utiliser la capnographie
- Compressions thoraciques en continu quand les VAS sont sécurisées
- Accès vasculaire (intraveineux ou intraosseux)
- Donner de l'adrenaline toutes les 3 minutes
- Administrer l'amiodarone après 3 chocs

### TRAITER LES CAUSES REVERSIBLES

- Hypoxie
- Hypovolémie
- Hypo-/Hyperkaliémie/ troubles métaboliques
- Hypo-/Hyperthermie
- Thrombose – coronaire ou pulmonaire
- Pneumothorax sous tension
- Tamponnade cardiaque
- Toxiques

### Considérer

- L'échographie
- Les compressions thoraciques mécaniques pour faciliter le transport ou le traitement
- Angiographie coronaire et intervention coronaire percutanée
- Réanimation cardio-pulmonaire extracorporelle

## Contexte

<b>Différencier</b>	Méningite : syndrome infectieux + méningé Méningo-encéphalite : syndrome infectieux + méningé + encéphalitique Encéphalite : syndrome encéphalitique seul	
<b>Pour mémoire</b>	Méningite de l'adulte Bactérienne - Purulente : Pneumocq. / meningocq. / HI / streptoB / BGN / anaréobies - Non purulente : listeria / tuberculose / autres causes virales - Entérovirus (90%) - VIH (primo-infection)/ arbovirus / virus ourlien	Orientation étiologique selon le terrain et l'anamnèse - Sujet jeune = viral / sujet âgé = bactérien - Porte d'entrée(ORL/poumon) / immuno-D° = pneumocq. - Sujet jeune+ contexte épidémique = méningo. - Sujet âgé = listéria ++ / pneumocoque / méningocoque / BGN
<b>Ne pas oublier</b>	Formes pauci-symptomatiques de la méningite chez l'immunodéprimé / sujet âgé Comme toujours : toute confusion fébrile = PL (+/- TDM avant) Confusion simple - Éliminer une hypoglycémie - Sujet âgé : globe / fécalome Éliminer les causes toxiques : morphine ? BZD ? bêta-lactamines ? Anti-néoplasiques - Ifosfamide : penser à l'encéphalopathie+++ (antidote à instaurer) (cf. Infra) - Méthotrexate / aracytine intrathécale : méningite médicamenteuse	
<b>A évoquer / diagnostics différentiels</b>	Méningite carcinomateuse, auto-immun/paranéoplasique (ac anti-neuronaux, anti NMDA) (cf. Fiche n°54 - Anticorps onconeuronaux) Lyme, syphilis Hémorragie méningée	

## Clinique

- Constantes dont glycémie
- Bilan clinique méningite :
  - o Signes de gravité (3) : PURPURA (extensif) : déshabiller et examiner entièrement le patient / signes d'encéphalite / instabilité hémodynamique
  - o Purpura fulminans : extension rapide, au moins 1 élément nécrotique ou ecchymotique > 3mm, en général choc septique associé, CIVD (méningocoque le plus souvent)
  - o Sd méningé : céphalées + vomissements + raideur méningée photo-phonophobie, position en chien de fusil, hyperthermie
- Syndrome encéphalitique (GRAVITÉ ++) = troubles de conscience, confusion, signes de focalisation, crises épilepsies partielles ou généralisées, troubles neurovégétatifs (labilité tensionnelle, du pouls) = IMAGERIE EN URGENCE

## Prise en charge

### 1) Indication de réanimation ?

- Purpura fulminans (purpura nécrotique ou ecchymotique > 3mm + fièvre)
- GCS =< 8 ; signe de focalisation ; état de mal convulsif ; instabilité hémodynamique  
=> **Hémocultures (2 paires) puis 2 g de Ceftriaxone + 10mg DXM puis REA**

### 2) Risque d'engagement ?

- GCS =< 11 ; signe de focalisation ; convulsion  
=> **Hémocultures puis 2 g de Ceftriaxone + 10mg DXM puis imagerie puis PL**

### 3) CI à la PL ?

- Tb hémostase (TP < 50% ; Plq < 50 G/L ; TCA > 1,5 ; AC curatif ; *ok si AAP ou préventif*)
- Purpura fulminans
- Instabilité hémodynamique

### Dans tous les cas :

- Bilan biologique :
  - o 2 paires HC (avant ATB) / NFS-CRP-PCT / coag / iono
  - o Sérologie VIH si encéphalite / Ac anti-onconeuronaux (pas en urgence)
- IRMc en première intention / TDMc avec injection à défaut : !! **garder à l'esprit**

	LCR lymphoc.	LCR purulent	LCR panaché
Macro	Clair	Trouble	Clair
Cytologie	c.>10/mm <sup>3</sup> lympho>50%	c.>10/mm <sup>3</sup> PNN>50%	c.>10/mm <sup>3</sup> PNN-lympho
Glycorachie	N	↓ (< 1/2 glyc.)	↑
A.lactique	↑	↓ (> 3mmol/L)	↑
Protéinorachie	↑ (0,4-1g/L)	↑ (>1g/L)	↑
Ex. direct	Négatif	+ à 60-80%	Rechercher BAAR
Orientation	Viral	Pyogène	BK ou <b>listéria</b>

### le potentiel risque de métastase cérébrale

- PL
  - o Si PL impossible, appliquer les recommandations de thérapeutiques initiales des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses
  - o En PREMIÈRE INTENTION : cytologie, cytochimie (proteïnorachie, glycorachie lactate) (+ glycémie sanguine, à défaut dextro au moment de la PL) / bactériologie (examen direct + culture / Ag pneumocoque, + PCR HSV et VZV, entérovirus/ recherche BK **SI** forte suspicion clinique ou épidémiologique, anapath
  - o DEUXIÈME INTENTION : recherche BK si non fait initialement /PCR multiplex viral...
  - o Faire plus de tube qu'il n'en faut pour le bilan initial afin de pouvoir **techniquer** secondairement d'autres demandes. COMMUNIQUER AVEC LE LABORATOIRE
- Envisager mesure isolement (masque chirurgical pour le personnel)

- Corticothérapie
  - o Dexaméthasone IV 10 mg : idéal = avant ou en même temps que la 1<sup>re</sup> dose d'ATB (et jusqu'à 4 h après) ; puis 10 mg/6 h pendant 4 jours
  - o Indications (4) : purpura fulminans, LCR trouble, CI à la PL, pneumocoque/méningocoque
  - o Ne pas faire si : immunodéprimé ou antibiothérapie de plus de 4 h.
  - o Interrompre le traitement si méningite bactérienne écartée
- Traitements antibiotiques (nb : si LCR trouble : appliquer les recommandations sur la PEC des méningites communautaires)

Purpura fulminans	AVANT tout examen céfotaxime (meilleure diffusion méningée) ou céftriaxone 2 g
Méningite à ED positif	CG- (méningoC) : céfotaxime 200 mg/kg (max 16 g/J), en 4 perfusions BGN (HI, E.coli) : céfotaxime 200 mg/kg (max 16 g/J), en 4 perfusions CG+ (pneumoC) : céfotaxime 300 mg/kg (max 12 g/J), en 4 perfusions BG+ (listeria) : amoxicilline 200 mg/kg/j iv en 4 perfusions et gentamicine 5 mg/kg/j
Méningite à ED négatif	Sans argument pour listériose : céfotaxime 300 mg/kg/j Avec argument(s) pour listériose : amoxicilline 200 mg/kg/j iv et céfotaxime 300 mg/kg/j (et, secondairement, si listériose prouvée, gentamicine 7 mg/kg/j)
Méningo-encéphalite	Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 perfusions ET aciclovir 10 mg/kg/8 h (ou 15 mg/kg/8 h si vésicules cutanées) BK : selon recommandations, à instaurer seulement si : - Présence d'éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra neurologiques, imagerie ou - Présence de BAAR ou PCR temps réel positive
Méningite purulente nosocomiale	Demander l'avis de l'infectiologue ou du réanimateur de garde

- Toute infection invasive à méningocoque doit être déclarée en **urgence à l'ARS** (agence régionale de santé Rhône-Alpes) : **08 10 22 42 62**

## Références

[www.cen-neurologie.fr](http://www.cen-neurologie.fr)

ECN Pilly 2018

Conférence de consensus SPILF 2017 Encéphalites infectieuses aiguës de l'adulte

Centre hospitalier de Tourcoing : antibiothérapie curative de l'adulte 2017 version 10

## Focus : Encéphalopathie à l'Ifosfamide

Savoir y penser devant tout signe neurologique au cours d'une administration d'Ifosfamide (24 h à 8j suivant l'administration (durée : 12 à 72 h)) : il s'agit tout de même d'un diagnostic d'élimination.

### Clinique

Hallucinations, troubles de la vision, aphasie, convulsions, somnolence sévère, syndrome cérébelleux, troubles du comportement, trouble de la vigilance jusqu'au coma.

### Bilan

- **Ionogramme sanguin** avec K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, urée, créatinine amoniémie, dextro afin d'éliminer tout désordre hydro-électrolytique
- **Bilan hépatique**
- **Gaz du sang artériel** : trouble acido-basique ?
- **TDM cérébral ou IRM** : en cas de signes cliniques de focalisation, de comitativité ou de non amélioration.
- **EEG** à réaliser le plus tôt possible. Il est en faveur d'une encéphalopathie (ondes lentes diffuses). Son évolution est un facteur pronostic.

### Traitement

Traitement curatif :

- **Arrêt de la perfusion d'Ifosfamide** en cours / ne pas rincer la tubulure
- Arrêt de toute drogue psychotrope
- Correction des troubles hydro-électrolytiques
- Administration de **Bleu de méthylène** : **50 mg IVL 5 minutes**, toutes les 4-6 heures jusqu'à régression de la symptomatologie (dans du G5 et non du NaCl : instable) + thiamine 3 x 100 mg/j

Traitement préventif :

- Réintroduction de l'Ifosfamide lors des cures suivantes, à discuter au cas par cas
- **Bleu de méthylène** à raison de 50 mg IV ou PO : 1 dose la veille du traitement puis toutes les 6-8 heures pendant l'administration de l'ifosfamide
- + thiamine iv : 3 x 100 mg/j pendant l'administration de l'ifosfamide
- + au moins 3 litres de glucosé 5 % la veille du traitement

## Références

Kasper B, Harter C, Meissner J, Bellos F, Krasniqi F, Ho AD et al. Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? Support Care Cancer 2004; 12(3):205-207.

Pelgrims J, De Vos F, Van den BJ, Schrijvers D, Prove A, Vermorken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. Br J Cancer 2000; 82(2):291-294.

Buesa JM, Garcia-Tejido P, Losa R, Fra J. Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. Clin Cancer Res 2003; 9(12):4636-4637.

## Clinique

Brusque ou rapidement progressive, DTS, difficultés attentionnelles, Troubles du comportement, hallucinations visuelles, labilité de l'humeur, Troubles de la mémoire, caractère décousu et incohérent du langage spontané ; tb fluctuants sur le nyctémère, idées délirantes de persécution  
Fréquente amnésie lacunaire pour la toute la durée de l'épisode confusionnel.

## CAT

Rechercher **une étiologie organique +++** surtout : **hypo/hyperglycémie, fécalome, RAU, AVC, SCA.**

Donc au minimum **NFS, iono, dextro, ECG + Ex clinique complet**

Toutes affections médicales aiguës, d'autant plus chez la personne âgée.

- Causes iatrogènes (sevrage ou surdosage) : BZD, morphine, anticholinergique, neuroleptique, corticothérapie ⇨ Diminution CTC / BZD / antidépresseur ; rotation morphinique ou diminution
- Causes non neuro : OH, iatrogénie, sevrage ou surdosage (BZD, , morphine, anticholinergiques neuroleptiques...), tb électrolytiques, EP, SCA... , insuff hépatique, Ifosfamide, toutes infections, post-chirurgie
- Causes neuro : méningites/méningoencéphalites, hématomme intracrânien, tumeurs cérébrales, AVC, épilepsie, démence

⇨ PEC : **Traiter la cause = résoudre la confusion**

**Mesures générales** : pièce individuelle calme, réassurance, maintien appareils auditifs/ lunettes et objets personnels, pas d'obscurité totale

**Éviter contention physique**

Si psychotropes réellement nécessaires (agressivité, mise en danger personnelle ou d'autrui) :

**NEUROLEPTIQUES = ECG et vérifier le QTc / Pas de BZD en 1ère intention**

**Agitation et/ou délire :**

Prise **PO possible** : **Halopéridol buvable** (1mg =10 gttes) ou comprimé (1mg ou 5mg) : débuter par 0,5 à 2mg en 1 à 2 prises /j, moduler toutes les 12h, maximum 10mg/j

Prise **PO impossible** : **Halopéridol IM** : 5mg, à renouveler /1h si besoin, max 20mg/j

Soins palliatifs : **Midazolam IVSE** 0,5-2mg/h

**Si angoisse majeure associée :**

**Chlorpromazine** 25 mg/24h (IV ou po) ou **Ciamemazine** 5 gouttes matin midi soir.

**Si et seulement si anxiété au premier plan :**

**Oxazépam** (po) 10 ou 20 mg (1/2 vie courte) / **Diazepam** (IV) 5-10 mg ou **Clozapate** (IV) 20 mg (! demi vie longue)

## Références

Recommandations HAS 2009 : confusion aiguë chez la personne âgée  
Recommandations de l'AFSOS : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/confusion-mentale-cancerologie/>

## Notes personnelles

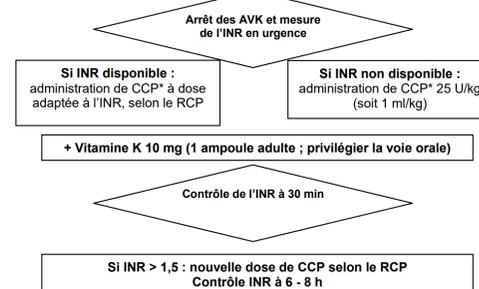
- **Clinique** : interrogatoire, liste des médicaments, erreurs de posologie +/- analyse.
- Rechercher signes de gravité : *Glasgow Coma Score*, température, constantes avec FC SpO<sub>2</sub> !! **Bradycardie !!** ⇒ rechercher une co-intoxication.
- Symptômes peu spécifiques, troubles de la conscience ++, coma, pas de signe de localisation à l'ex neurologique.
- Recherche de TOXIDROMES (cf. tableau ci-dessous).
- Ex complémentaire : ECG.  
Bio : dosage du paracétamol > H4 de l'ingestion ⇒ nomogramme de Rumack.  
Insuff. rénale ou hépatique pouvant expliquer le tableau ?
- **TDM cérébrale** si coma mal expliqué.
- **CAT : traitement symptomatique en 1<sup>er</sup> ++** : dextro, protection des VADS, oxygénation, maintien d'une bonne hémodynamique.
- **Charbon activé...** À discuter : en dose unique, si ingestion du produit toxique < 2h, 50 g per os (aucune preuve que son administration améliore le pronostic...). CI ++ : légers tb de la conscience, inefficace pour OH, lithium, potassium.

Classe thérapeutique	Ex de molécules	Clinique	Antidote / traitement spécifique
Benzodiazépine	Diazepam, lorazepam, oxazepam, zopiclone, zolpidem	Coma calme hypotonique hyporeflexie	Flumazenil (ANEXATE) : en test diagnostique ++ si et seulement si BZD et rien d'autre CI si risque epileptogène, inhalation (⇒ IOT) Titration 0,1 à 0,2 mg toutes les min jusqu'à un réveil (max 2 mg) +/- relais IVSE 0,1-0,4 mg/h
Opioides	Morphine, méthadone, buprénorphine	Coma hypotonique Bradypnée Myosis serré++	Naloxone (NARCAN) : titration IV : 0.2-0.4 mg toutes les 30 sec jusqu'à FR>15 Effet environ 30 min Relais IVSE : dose de titration nécessaire /h
Paracétamol		Hépatite aiguë cytolytique Au max insuff. hépatique aiguë	N-acétylcystéine : efficacité max si dans les 10h de l'ingestion IV : 150 mg/kg en 1h Puis 50 mg/kg en 4h Puis 100 mg/kg en 16h

Classe thérapeutique	Ex de molécules	Clinique	Antidote / traitement spécifique
Neuroleptiques	Chlorpromazine (LARGACTIL) Levomépromazine (NOZINAN) Meprobamate Zyprexa...	Coma calme hypotonique myosis hypotension hypothermie	ttt symptomatique +/- décontamination digestive
Cardiotropes	Betabloquants Inhibiteurs calciques Certains neuroleptiques (Zyprexa...)	HypoTA, bradycardie, choc cardiogénique	Bicar sodium molaire 8,4% 250 ml si effet stabilisant de membrane sur ECG (onde R aVr, élargissement QRS)

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pas de saut de prise</li> <li>▶ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Saut d'une prise</li> <li>▶ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pas de saut de prise</li> <li>▶ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Arrêt du traitement</li> <li>▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Saut d'une prise</li> <li>▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Arrêt du traitement</li> <li>▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (Objectif : INR < 1,5)



- À évoquer : autres causes de comas (AVC étendu, engagement cérébral, encéphalite), intox au CO
- Penser au syndrome malin des neuroleptiques
- Penser au syndrome de sevrage

## Références

- Item 332 (ce-mir.fr)

## Contexte

- Tumeurs cérébrales surtout si hémorragie ou œdème péri-lésionnel,
- Post-radiothérapie encéphalique
- T<sub>b</sub> de résorption ou de l'écoulement du LCR responsable d'une hydrocéphalie

## Signes cliniques

- Amauroses fugaces
- Céphalées matinales, vomissements, somnolence, ralentissement idéo-moteur
- Paralyse du VI (pas de valeur localisatrice), œdème papillaire (fond d'œil)

!! À l'extrême, **engagement cérébral** :

- **Temporal** : paralysie du III homolatéral avec mydriase aréactive, hémiparésie controlatérale
- **Amygdales** cérébelleuses : port guindé de la tête, torticolis, défaillance respiratoire et hémodynamique, mort subite

## Prise en charge

- [1] Contre-indiquer PL et perf. hypo-osmolaire (Cl formelle G5** car risque engagement ++, minimum 9g/L de NaCl ou Polyionique)
- [2] Avis neurochirurgical** (exérèse lésion symptomatique ? DVE sur hydrocéphalie non communicante ?) et **radiothérapeute** (stéréotaxie en urgence ?)

+/- traitement symptomatique selon :

- [3] Corticothérapie systémique** : IV ou p.o. selon la gravité / rapidité

*Préférer la Dexaméthasone (1/2 vie longue, mieux tolérée sur tous les plans sauf amyotrophie musculaire)*

Symptômes sévères :

- Dexaméthasone IV : 10mg puis 4mg/6h
- Méthylprednisolone IV : 1,5 à 15 mg/kg soit 120 à 1000 mg/jour, en 1 voire 2 injections

Symptômes modérés et progressifs :

- Dexaméthasone PO : 4mg/j
- (Méthyl)prednisolone PO : 1,5 mg/kg le matin, puis décroissance rapide selon tolérance

Dose de charge pendant 3 jours puis adaptation, traitement d'entretien à **dose minimale efficace** (cf. Fiche n°60 - Gestion corticothérapie au long cours)

## [4] Agents hyperosmolaires :

Pas en 1<sup>e</sup> intention, **si échec corticoïdes seuls, d'emblée si signes d'engagement cérébral clinique ou radiologique.**

Mannitol® 20% IV – Voie centrale : 0,25 g à 1g/kg (125 ou 250 ml), 2 fois par jour, en perfusion de 30 min, pendant quelques jours.

**Vérifier iono ++** (effet diurétique).

## [5] + ANTALGIQUES paliers I II III classiques

Pas d'indication d'antiépileptiques systématique, peut se discuter avec chirurgien ou radiothérapeute.

## Références

- *cen-neurologie.fr*

- AFSOS 2011

## Notes personnelles

## Clinique

- **Substrat** : tumeur cérébrale (mais pas de prophylaxie I°), AVC (hémorragique) ou sur séquelles, stéréotaxie cérébrale, trauma cérébral / chute récente, intoxic OH aigue/ sevrage OH
- **Facteurs favorisants** : dette de sommeil, OH (intoxication aigüe ou sevrage), toxiques, fièvre, arrêt ou inobservance traitement, troubles ioniques, médicaments abaissant seuil épileptogène (neuroleptiques +++, tramadol, acupan, antidépresseurs), sevrage BZD
- **Signes cliniques** : manifestations cliniques brutales, qui résultent d'une hyperactivité corticale.

**Variables** +++ généralisées ou partielles, imprévisibles, transitoires.

Modifications rapides de la conscience, de phénomènes moteurs, sensitifs, psychiques, végétatifs.

**Typiquement crise tonico-clonique (mais peu fréquente)** mouvement tonico-cloniques avec

- phase tonique (contractions musculaires segmentaires et soutenues) et
- phase clonique (secousses musculaires répétitives et rythmées)
- phase post-critique plusieurs minutes : coma hypotonique, énurésie, respiration stertoreuse, hyper-sécrétion salivaire et bronchique, confusion
- amnésie de la crise.

**État de mal (EME)** = crises continues ou successives, sans retour à la conscience sur > 30 min pour EME non convulsif ou > 5 min pour EME tonico-cloniques = **ALLO SAMU**

## Prise en charge en urgence

Dégager l'espace autour du patient, PLS à la fin de la crise. Évaluation du GCS, dextro. Liberté VADS / O<sup>2</sup> / 2 voies d'abord

**Si EME généralisé :**

**CLONAZEPAM (Rivotril) 1mg** en IVL 5min (si absence voie d'abord : HYPNOVEL 10mg IM)

**Si persistance à 5min :** Renouveler **CLONAZEPAM (Rivotril) 1mg** IVL 5min + **DEPAKINE 30mg/kg** dans 100cc de NaCl sur 15min et **allo REA**

**Si EME focal :**

Voie orale possible : **URBANYL 0,5mg/kg** à adapter âge / état général

Sinon : **CLONAZEPAM (Rivotril) 1mg** en IVL 5min ou HYPNOVEL 10mg IM

**Si persistance à 5min :** Renouveler **CLONAZEPAM (Rivotril) 1mg** IVL 5min + **DEPAKINE 30mg/kg** dans 100cc de NaCl sur 15min et **allo REA**

## Bilan complémentaire

- **Bilan étiologique** : troubles hydro électrolytiques favorisants (hypocalcémie / hyponatrémie), BH, fièvre, **ex neuro** +++ : modifié ? signes de localisation ? signes d'engagement cérébral ? ⇔ TDM cérébrale : progression ? œdème ? saignement ?
- **Bilan complications** = bilan lésionnel : rechercher traumatismes, inhalation

## Traitement post critique / prévention II° (avis neuro si besoin)

- **Traitement de fond, dès la 1<sup>e</sup> crise si tumeur cérébrale :**

**Lévétiracétam (Kepra®)** : 250mg x2 pendant 14j puis 500mg x2 (max 1500mg x2). EI : somnolence, asthénie, irritabilité, labilité émotionnelle, syndrome dépressif +++

**ou Lacosamide (Vimpat®)** : 50mg x2 pendant 7j puis 100mg x2. EI : vertiges (surtout au début) ; bonne tolérance y compris chez sujet âgé et ATCD psy

- **Baisser seuil épileptogène en prévention IIr** : benzodiazépines à demi-vie longue type Clobazam - Urbanyl® dose décroissante sur 3-5 jrs (débatu, inutile en hospit)  
ex : 10 mg (3 cp/jour à J1, 2 cp/jour à J2, 1 cp/jour à J3 jusqu'à la consultation).

## Médico-légal (tracer dans le dossier !)

- informer le patient du risque d'AVP, de l'interdiction de conduire sauf avis favorable de la commission médicale de la préfecture (que le patient doit saisir lui même)

- travail : orienter vers le médecin du travail si doute sur la compatibilité avec la profession

## Fin de vie : 30% des patients concernés par épilepsie

- Nécessité d'ajuster voie d'abord : passage IV / SC ou orodispersible

- ex. Clonazepam 1 mg/8 h IV, SC ou IM
- ex. Diazepam 5 – 10 mg/8 h suppo ou solution rectale / IV / IM / SC

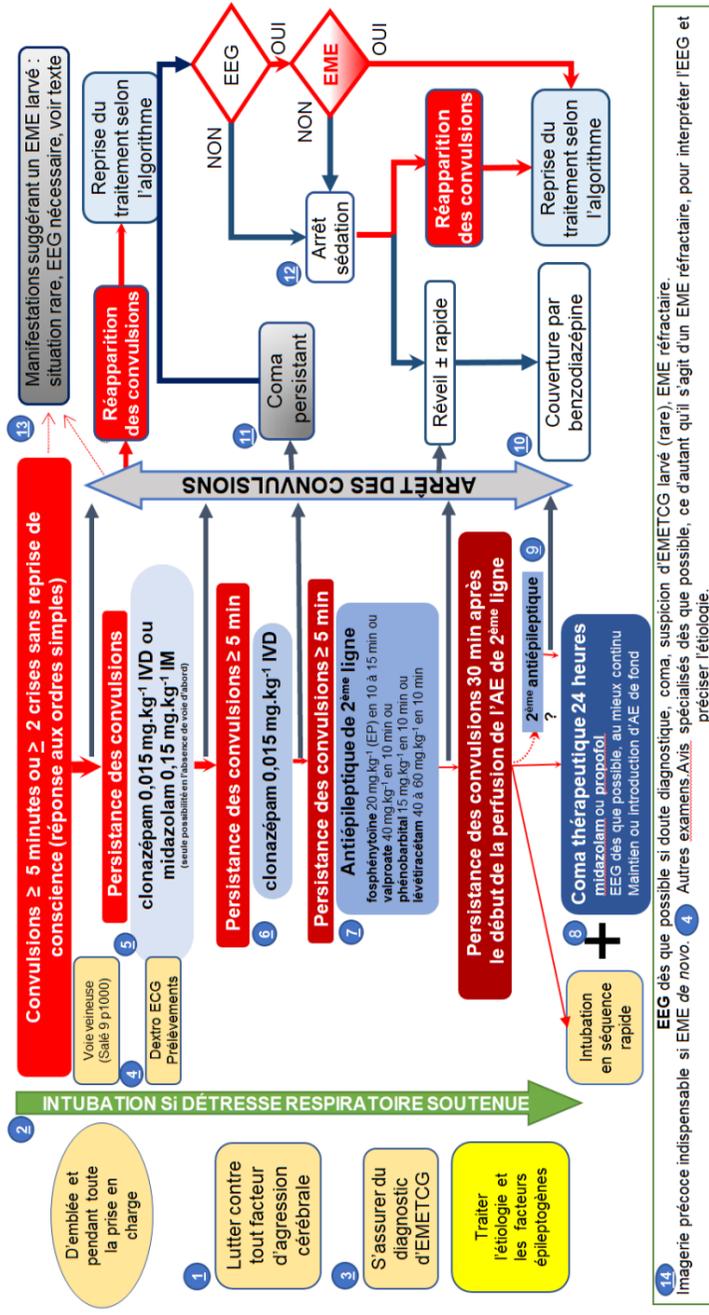
## Références

- AFSOS 2011

- *Référentiel "Etat de mal"* de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer - CHU Lyon

- *Prise en charge symptomatique des métastases cérébrales. Bulletin du Cancer, 2013*

## Algorithme de prise en charge d'un patient ayant un EME tonico-clonique généralisé (Avis d'experts, Accord FORT) de l'adulte non obèse (70 kg)



## Compression médullaire (CM) / syndrome de la queue de cheval (QDC)

Contexte	<p><b>Compression médullaire :</b></p> <p><b>Oncologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Métastase osseuse : AEG / ADP / ATCD néoplasiques / TR si homme</li> <li>- Fracture pathologique</li> <li>- Epidurite métastatique</li> <li>- Radiothérapie récente ? (Myélite radique)</li> <li>- Tumeur intradurale : douleurs nocturnes / ATCD de NF (schwannome) / intramédullaire : épendymome / astrocytome</li> <li>Tumeurs fréquemment en cause :</li> <li>- Myélome multiple</li> <li>- Tumeurs primitives solides pourvoyeuses métastases os : poumon / prostate / rein / sein / thyroïde / sarcome</li> </ul> <p><b>Extra-oncologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spondylodiscite : fièvre +++ / porte d'entrée infectieuse</li> <li>- Traumatique : apparition aiguë = paralysie flasque première</li> </ul> <p><b>Sd de la QDC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hernie discale lombaire</li> <li>- Canal lombaire étroit +/- congénital</li> <li>- Chordome vertébral / épendymome</li> <li>- Rarement : fractures vertébrales, métastases etc.</li> </ul>
Complications	<p><b>Dysautonomie végétative</b></p> <p><b>Risque de myélomalacie :</b> tétraplégie flasque avec troubles sphinctériens majeurs ; souvent irréversible</p>
Diagnostcs différentiels	<p>Oncologique : méningites carcinomateuses / métastases cérébrales</p> <p>Myélopathie cervico-arthrosique</p> <p>Hernie discale</p> <p>Sclérose en plaque : devant toute femme jeune / rechercher épisodes antérieurs</p> <p>Ischémie médullaire (= infarctus = myélomalacie) : devant tout patient polyvasculaire</p> <p><b>Etiologies plus rares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myélite / infection (syphilis / HTLV-1)</li> <li>- Sclérose latérale amyotrophique SLA</li> <li>- Sclérose combinée de la moelle (carence B12)</li> </ul>
NB	<p>CM : Ne pas confondre niveau lésionnel (périphérique) et niveau sensitif (central)</p> <p>QDC : pas de syndrome sous-lésionnel</p>

## Clinique

Compression médullaire	Syndrome de la queue de cheval
SNC	SNP (atteinte entre L2 et sacrum)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Révélateurs du diagnostic dans 20% des cas</b></li> <li>- <b>Localisations thoracique (60%) &gt; lombo-sacrée (30%) &gt; cervicale (10%)</b></li> </ul>	
<p><b>Triade : sd lésionnel + sous-lésionnel + rachidien</b></p> <p><b>1- Syndrome lésionnel radiculaire (= niveau de la compression)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sd neurogène périphérique : douleurs radiculaires +/- déficit</li> <li>- Suit un dermatome</li> <li>- Présent dans 83 à 95% des cas</li> <li>- Précède le déficit sensitivo-moteur en moyenne de 7 semaines</li> </ul> <p><b>2- Syndrome sous-lésionnel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte neurologique centrale</li> <li>- <b>Troubles sensitifs</b> subjectifs et objectifs : <b>limite sup &lt; sd lésionnel nette</b></li> <li>- <b>!! atteinte au point de la lésion compressive ET de tout ce qui est en aval+++</b></li> <li>- <b>Moteur :</b> au max tableau de tétra/paraplégie avec <b>syndrome pyramidal</b></li> <li>- <b>Sensitifs :</b> hypoesthésie, douleurs neuropathiques, signe de Lhermitte</li> <li>- <b>Troubles neuro-végétatifs sphinctériens</b></li> <li>- Topographie de la compression détermine le tableau : Sd cordonnal postérieur (compression postérieure) Sd spino-thalamique (compression antérieure) Atteinte végétative</li> </ul> <p><b>ATTENTION : dans les formes aiguës le tableau neuro est d'abord déficitaire, flasque</b></p> <p><b>3- Syndrome rachidien</b></p> <p>Douleurs permanentes, fixes, de forte intensité</p> <p>Réveillées à la palpation</p> <p>Raideur segmentaire du rachis</p>	<p><b>!! Pas de sd sous lésionnel</b></p> <p><b>Atteinte neurologique périphérique</b></p> <p><b>Troubles sensitifs :</b></p> <p><b>Anesthésie en selle ++</b></p> <p>Douleurs périnéales et génitales, augmentées à la toux, paresthésies / hypoesthésies</p> <p><b>Troubles moteurs :</b></p> <p>Atteinte racines à partir de L1</p> <p>Au max <b>paraplégie flasque avec abolition des ROT</b></p> <p><b>Troubles génitaux sphinctériens :</b></p> <p><b>Précoces +++</b></p> <p>Difficulté à uriner (RAU), constipation</p> <p>&gt;&gt; incontinence, impuissance</p>
<p><b>C1-C4 = tétraplégie spastique, paralysie diaphragmatique, hoquet</b></p> <p><b>C5-D1 = paraplégie spastique, névralgie cervico-brachiale, C8-D1 = Claude Bernard Horner</b></p>	

## Conduite à tenir

- **URGENCE**
- **DIAGNOSTIQUE** : IRM avec injection de gadolinium : localisation ? étiologie ? épидurite ? (à défaut scanner injecté)
- **THÉRAPEUTIQUE** :
  - o **Symptomatique** :
    - ▣ PEC antalgique d'emblée : palier 3, co-antalgiques (glucocorticoïdes), composante neuropathique
    - ▣ Lit strict monobloc (peut être levé après imagerie en l'absence d'instabilité rachidienne) : mobilisation monobloc, transport en matelas coquille
    - ▣ Anticoagulation préventive en l'absence de chirurgie urgente prévue, alternative (bas de contention)
    - ▣ Prévention de la constipation (alitement, palier 3, +/- dysfonction autonome, corticothérapie masquant perforation)
    - ▣ SAD si besoin
  - o **Etiologique** :
    - ▣ **Corticothérapie** : dose et durée optimales non définies. Doses selon la gravité du déficit. **1 à 2 mg/kg/24h** en standard jusqu'à 500 mg de méthylprednisolone pour certains si paraplégie complète pendant 3 jours puis décroissance de moitié, arrêt en 10 jours. Associer IPP et ATB si besoin.
    - ▣ **AVIS NEUROCHIRURGICAL en urgence (médico-légal)** (→ **nb** : si métastases de cancer du rein, thyroïde, tumeurs endocrines, embolisation avant la décompression médullaire)
      - Chirurgie (décompression chirurgicale +/- stabilisation) + radiothérapie adjuvante > RT (Patchell, *Lancet 2005*) après embolisation pour tumeurs vascularisées (rein, thyroïde)
        - Pour qui : score de Tokuhashi, bon état général, < 65 ans, déficit < 48h, compression localisée, histo peu chimio/radio sensible, survie > 3 mois, instabilité...
      - Si chirurgie impossible/contre-indication : **radiothérapie** en urgence, dans les 24h + **corticothérapie**
  - o Hormonothérapie / chimiothérapie : important pour tumeurs chimiosensibles +++ (tumeurs germinales et hématologiques par exemple)
  - o Denosumab / Bisphosphonates à distance : prévention des SRE (risque majoré après premier événement osseux)

## - À distance :

- o Diagnostic étiologique
  - ▣ **TDM rachis avec injection (hors myélome suspecté : contre-indication à l'injection)**
  - ▣ **Scintigraphie osseuse corps entier**
- o Kyphoplastie / vertébroplastie dans un deuxième temps si réfractaire aux tmts antalgiques standards

## Références

- AFSOS
- CEN neurologie
- Patchell et al, *Lancet 2005*

## Notes personnelles

<b>Diagnostic = clinique</b>	<u>Suppression de la vigilance et de la conscience</u> → Absence d'ouverture des yeux et de réaction adaptée à la stimulation douloureuse, chez un patient avec ventilation et hémodynamique efficace
<b>Reflexe</b>	Glycémie capillaire immédiate Penser aux toxiques : morphine / BZD = examiner prises médicamenteuses avec IDE Chercher la notion de métastases cérébrales +/- connues Attention avant PL : se poser la question d'un TDM Contexte éthylique / dénutrition ? perfusion de B1

## Conduite à tenir

- [1] **Faire un CGS** + prise des constantes PA / FC / température / DEXTRO
- [2] **Si CGS < 8 et/ou autres signes de gravité** (hémodynamique / respiratoire) : appel SAMU (nuit) / réanimateur (jour)
- [3] **Libérer les VAS** : évaluer la FR / cyanose / encombrement / SaO2
  - Oxygénothérapie au masque pour SaO2 > 90 %
  - Si vomissements = PLS
  - Si absence de ventilation possible / vomissements incessants : appel réanimateur
- [4] **Examen clinique complet**
  - Neurologique :
    - o GCS bilatéral
    - o Pupilles / RPM
    - o Réflexes du Tronc
    - o Sd méningé
    - o Réaction douleur / recherche d'**asymétrie** (pression unguéale / Pierre Marie Foix),
    - o Mouvements anormaux (crise comitiale ?)
  - Foyer septique ? / Signes d'hépatopathie ? / Purpura ?
- [5] **Bilan étiologique et prise en charge**
  - o **Dextro. ECG. Biologie** : NFS, glycémie capillaire ; Ionogramme sang, urée créatinine, GDS, hémostase, alcoolémie, ammoniémie ; hémocultures différentielles si fièvre
  - o **TDMc injecté** : si patient stable stabilité et pas d'indication d'IOT Après accord réanimateur. Pour préciser la nature lésionnelle : si absence de cause étiologique évidente
  - o **IRM** encéphalique en urgence : si suspicion de thrombophlébite cérébrale
  - o **PL** si suspicion de méningite (cf. Fiche n°4 - Méningite : pour indications **TDM avant PL**)
  - o **EEG** en cas de coma métabolique ou en cas de suspicion de crise convulsive
  - Monitorer / prise en charge ACSOS
    - o Oxygénothérapie
    - o Normo glycémie : hydratation par sérum salé isotonique / Si hypoglycémie = corriger au coup par coup avec G30 % 20 ml à 40 ml IVD.
    - o Hémodynamique : abords veineux suffisants (au moins 2 VVP 18G)

- Traitement étiologique dès que possible / à visée diagnostique selon tableau clinique
  - o G30% 20 ml à 40 ml IVD si hypoglycémie +/- à renouveler si besoin
  - o Antibiothérapie : selon contexte (cf. Fiche n° 63 - Antibiothérapies probabilistes)
  - o **Zovirax®** si évocation méningo-encéphalite herpétique (cf. Fiche n°4 - Méningite)
  - o Antidote : (opioïdes) **Naloxone** 0,2 – 4 mg / (bzd) Flumazenil
  - o Comitialité : BZD : valium 10 mg ou Rivotril 1 mg IV sur 1 min
- Si TC ou contexte HTIC connue : mannitol 25% 250 ml (**Attention si TC** : risque majoration des hémorragies intracrâniennes, mannitol que si signes d'engagement (mydriase))

## Etiologies principales

Comas asymétriques	Comas fébriles	Autres comas
<u>AVC ischémiques</u> : Hémisphériques massifs Tronc cérébral  <u>AVC hémorragiques</u> : Supra ou infra tentoriels Hydrocéphalie/cervelet  <u>Thrombose veineuse cérébrale</u> : <i>Polymorphe</i> Infarctus hémorragique  <u>Hémorragies méningées</u> : <i>Parfois symétriques</i> Anévrisme  <u>Tumeurs</u>	Méningites bactériennes Encéphalites virales (HSV) Paludisme Encéphalopathies septiques	<u>Toxiques</u> : Pb, CO, CN Méthanol, éthylène glycol, OH Opiacés. Hypnotiques  <u>Métaboliques</u> : Dysglycémie / Na / Ca Hypothyroïdie, Addison Encéphalopathie hépatique/urémique  <u>Epileptique</u> : Coma post-épileptique EME infraclinique  <u>Anoxique / hypercapnique</u>

## Score de Glasgow

Yeux (ouverture)	Réponse verbale	Réponse motrice
<b>4</b> Spontanée	<b>5</b> Orientée	<b>6</b> À la demande
<b>3</b> À l'appel	<b>4</b> Confuse	<b>5</b> Adaptée à la douleur
<b>2</b> À la douleur	<b>3</b> Incohérente	<b>4</b> Retrait à la douleur
<b>1</b> Nulle	<b>2</b> Incompréhensible	<b>3</b> Flexion (décortication)
	<b>1</b> Nulle	<b>2</b> Extension (décérébration)
		<b>1</b> Nulle

## Références

- *CEN neurologie*
- *Urgences médicales, Axel Ellrodt 5<sup>e</sup> édition*

Mortalité : entre 25 % (sepsis sévère) et 50 % (choc septique) Elément clé : LE TEMPS !!!!

## Contexte

- 2 enjeux majeurs : **reconnaissance précoce + antibiothérapie dans l'heure**
- Terrain :
  - o Statut réanimatoire
  - o Ecologie bactérienne patient + service + établissement
- Définitions / entités :
  - o **Infection suspectée : dépister sepsis avec score Quick SOFA (qSOFA : FR ≥ 22, troubles de conscience, PAS ≤ 100 mmHg)**
  - o **qSOFA ≥ 2 : surveiller / évaluer = obtenir variables SOFA**
    - GCS, PAM, GDSA + lactates, NFS, bili, créat
    - Diurèse des 3h
  - o **SOFA ≥ 2** : remplir pour PAM ≥ 65 mmHg et obtenir lactatémie
  - o Définition choc septique (2016) = **Sepsis +**
    - **HypoTA** après remplissage (avec ou sans signes d'hypoperfusion)
    - ET nécessité de **vasopresseurs**
    - ET **lactates >2mmol/l**

## Clinique

- **Identifier rapidement**
  - o Signes de gravité (cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence)
  - o Signes précoces de compensation
    - Tachycardie réflexe (> 120 bpm)
    - Marbrures / extrémités froides / TRC > 3
    - Polypnée > 20/min
    - Oligo-anurie
  - o Signes de décompensation clinico-biologique
- **Traquer :**
  - o Une porte d'entrée
  - o Tout matériel étranger (chambre implantable !) ++

## Prise en charge

- **Discuter mutation USC / réanimation : avis sénior et/ou réanimateur selon terrain**
- **Isolement prophylactique** : si neutropénique ou BMR (staph MétiR)
- **Bilan biologique**
  - o Bilan type urgence (cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence) et RP
  - o Prélèvements (le minimum) avant antibiothérapie : HC 2 paires VVC (HC sur CIP++) et VVP + ECBU +/- ECBC
- **Antibiothérapie probabiliste : bithérapie précoce (délai = pronostic !) mais APRÈS hémocultures toujours**
  - Contexte communautaire : C3G (Cefotaxime) 2 g** de dose de charge puis 100 mg/kg/j en 6 doses ou PSE continu (max : 16 g/j)
  - Contexte nosocomial : C3G anti-pyocyanique (Ceftazidime) 100 mg/kg/j** en 4 injections/j IV (max : 8 g/j) - **alternatives = Tazocilline, Cefepime** (pour posologies : cf Fiche n°12 - Neutropénie fébrile)

Porte d'entrée	Cathéter / cutané : (SARM)	<b>Daptomycine</b> 6mg/kg/j en 1 fois (+ bactéricide que la <b>Vancomycine</b> , et - de mortalité ; si usage <b>Vancomycine</b> indispensable : dose de charge + perfusion continu sur 24h)
	Digestive / gynécologique / urinaire	- communautaire : <b>C3G + Métronidazole</b> 500 mg / 8h IV - nosocomial : <b>Pipéracilline-tazobactam</b> 4 g de dose de charge puis 200 mg/kg/j en 4 doses ou perfusion continue
	Pulmonaire	<b>C3G + Rovamycine</b> 3MUI /8h IV (si contexte nosocomial : <b>Pipéracilline-tazobactam</b> 3 g/6h + Rovamycine 3MUI/8h IV)

- + **Aminoside** si **CHOC SEPTIQUE** (pour ATB/posos : cf Fiche n°12 - Neutropénie fébrile)
- **Traitement symptomatique**
  - o **Stabilisation hémodynamique : objectif PAM ≥ 65 mmHg** = remplissage NaCl 0,9 % ou Ringer lactate en débit libre (20 ml/kg ou 1000 ml en 30 min), si besoin : noradrénaline possible sur VVP (max 2 mg/h)
  - Oxygénothérapie : masque HC / objectif SpO2 ≥ 95 %**
- **Traitement étiologique**
  - o **Ablation cathéter**, voire verrous d'ATB sur VVC (hors choc septique) (cf Fiche n°46)
  - o **Chirurgie**

## Références

- JAMA 2016 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) 10.1001/jama.2016.0287
- Rello Crit Care Med 2005

# Neutropénie fébrile

⇒ Complications d'organes : 25-30 % / Mortalité 11 % / si choc, mortalité hospitalière 50 %

## Contexte

### Définitions

**Neutropénie** : < 500/μL PNN

**Fébrile** : T° ≥ 38,3° une fois / ≥ 38° 2 fois à > 1h d'intervalle

**À risque** : chimiothérapie < 6 semaines

## Clinique et bilan

### [1] A vérifier

- Profondeur de la neutropénie : < 100/mm3
- Durée prévisible de la neutropénie : > 7j / < 7j
- Chimio récente : doses et produits
- Terrain : âge, PS, comorbidités, tumeur solide VS hémopathie, patient hospitalisé VS ambulatoire, documentations antérieures (germes responsables d'infection ou portage connu : BLSE ou colonisation bactérienne FQ résistante / SARM +++) , et ATCD d'ATB récemment reçus (FQ)
- Score de MASCC ; Chimio récente : doses et produits ; Matériel en place : VVC / drains / autres

### [2] Clinique

- Rechercher des signes signe de gravité clinique (cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence)
- Vérifier toute porte d'entrée potentielle (NB : pas de PNN = possible absence de pus, BU neg)
  - Digestives : colite / péritonite / angiocholite/abcès de la marge anale
  - Pulmonaire : pleurésie / pneumopathie
  - ORL: mucite / angine / phlegmon / sinusite
  - Cutané : examen exhaustif revêtement cutané / périnée
  - Matériel : cathéters (point de ponction) / drains /

### [3] Paraclinique : systématique

- Hémocultures quantitatives VVP et VVC simultanément (3 paires, avec différentiel de pousse)
- BU + ECBU (absence de leucocyturie fréquente)
- Radiographie de thorax si signes respiratoires
- NFS-CRP / ionogramme / bilan hépatique et bilirubine / créatinine urée / TP-TCA / RAI

### Selon contexte : prélèvements orientés

- ECBC / antigénuries légionelle et pneumocoques ; Prélèvements cutané-muqueux
- Coproculture + toxine C difficile si diarrhée +/- viro des selles (CMV++) et EPS
- Ponction lombaire
- **Suspicion aspergillose** : antigène galactomannane et BD glucane sanguins + recherche d'Aspergillus dans les prélèvements respiratoires et par PCR dans le sang
- **Suspicion grippe ou Covid** : prélèvement naso-pharyngé

## Score de MASCC : bas risque si ≥ 21

Tableau initial : absent ou minime	5
Tableau initial : modéré	3
TA conservée	5
Absence de BPCO	4
Absence ATCD infection fongique	4
Absence de déshydratation	3
Patient initialement ambulatoire	3
Age < 60 ans	2

## Conduite à tenir (se référer au protocole en vigueur dans l'établissement)

### Hospitalisation impérative si :

- PNN ≤ 0.1G/L et/ou durée > 7j
- Comorbidités +/- ATCD microbio d'une bactérie résistante aux ATB dispo en ville
- Signes de gravité
- Point d'appel identifié à la fièvre (VVC, pneumopathie, ...)

### [1] Patient à haut risque : hospitalisé ou MASCC < 21

Prise en charge : éléments spécifiques en plus de la prise en charge symptomatique

- Si gravité : conditionnement type choc (cf. Fiche n°11 - Sepsis/Choc septique)

- Évaluer nécessité de mutation USI ou réanimation (avis sénior onco-hémato +/- avis réanimateur)

- Isolement : protecteur

- **Antibiothérapie probabiliste IV (IDSA 2010 : < 1h après admission)**

- **Le plus souvent monothérapie antipseudomonas**
- **Option en cas de neutropénie < 7j et pas d'ATB/hospitalisation dans les 3 mois : CEFOTAXIME CLAFORAN® 1 g x 3/j (2 g x 3/j si > 80 kg) - sans activité anti-Pyo !**
- **Echec d'une 1<sup>ère</sup> ligne ou ATB/hospitalisation dans les 3 mois : TAZOCILLINE® 4g/6-8h IV ou CEFEPIME AXEPIM® 1-2g/8h IV voire CEFTAZIDIME FORTUM® 1-2g/8h (doses fortes en cas de gravité ou de poids > 80kg)**

- **Si portage connu BLSE dans les 12 mois : carbapénème seul** si pas de signe de gravité

- Impipénem cilastatine TIENAM® 2-4g/24h en 4 fois ou
- Méropénem MERONEM® 3-6 g/24h IV en 3 fois/j, doses à adapter au poids et à la gravité

- **Si allergie bêta-lactamines** (à faire préciser +++):

- Aztréonam AZACTAM® (3-8g/24h IV en 3 fois, doses à adapter au poids et à la gravité) + aminoside + anti-CGP si indiqué
  - **Aztréonam à éviter** +++ si ATCD de choc anaphylactique aux bêta lactamines et pas de feu vert allergo
- **Si allergie vraie** : CLINDAMYCINE DALACINE® (1800-2400 mg/24h en 4 fois IV ou PO) + CIPROFLOXACINE CIFLOX® (400mg/8h IV ou 750mg/12h PO) + aminoside

- **Si résistance connue à TAZOCILLINE** : adapter selon ATBg connu du germe antérieur

- Attention à **toujours adapter à la clairance rénale** (cf. GPR) SAUF pour les aminosides (1<sup>ère</sup> dose = pleine pour dose de charge, puis adaptation selon GPR)

- **VVC** : ablation ou verrou ATB selon situations --> ablation impérative si infection locale, si S.aureus/lugdunensis ou levures (cf. Fiche n°46 - Infections de VVC)

**Haut risque**

**Hospitalisation**

**Antibiothérapie IV avec activité anti-Pseudomonas**  
pipéracilline/tazobactam  
ou céfépime  
ou ceftazidime ou carbapénème

**Association d'antibiotiques en 1<sup>ère</sup> ligne ?**  
+ anti-CGP ?  
+ aminoside ?

Indications de biATBT d'emblée

AMINOSIDES en 1ère ligne	ANTI-CGP (anti-SARM) en 1ère ligne
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critère de GRAVITÉ : sepsis sévère/choc (sans point d'appel ++); défaillance d'organe</li> <li>- Critère MICROBIOLOGIQUE : portage connu d'une bactérie XDR sensible aux aminosides en attendant une documentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Point d'appel : infection peau &amp; tissus mous ; infection du cathéter ; mucite sévère</li> <li>- Critère de GRAVITÉ : choc septique ; pneumonie sévère</li> <li>- Critère MICROBIOLOGIQUE : SARM, ERV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>AMIKACINE AMIKLIN®</b> (BGN++) : 20-30 mg/kg/j (poids standard 60kg = 1500mg)</li> <li>- <b>GENTAMICINE</b> (CGP++ &gt; BGN) : 5 mg/kg/j (pour poids standard 60kg = 300mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>DAPTOMYCINE CUBICIN®</b> : 6mg/kg/j (pour poids standard 60kg : 1 flacon 350mg)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inactivé par le surfactant donc inactif dans le poumon)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux pic à 30 min.</li> <li>- En cas d'évolution favorable : dose unique <b>DONC pas de sous-dosage +++</b></li> <li>- Si nécessité de répéter à H24 : <b>taux résiduel</b> avant ré-injection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Option = <b>VANCOMYCINE</b> : dose de charge 15-20mg/kg sur 1h (poids standard 60kg = 1000mg) puis 30-40mg/kg/j en IVSE 24h sur VVC. Vitesse max = 1g/h. TR quotidien.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eviter au maximum la biATBT TAZO-VANCO car majoration du risque d'IRA +++</li> </ul> </li> <li>- Option = <b>LINEZOLIDE ZYVOXID®</b> si colite sévère (à visée anti-entérocoque), si ERV                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 600mgx2/j PO ou IV</li> </ul> </li> </ul>

**NB - différences de spectres :**

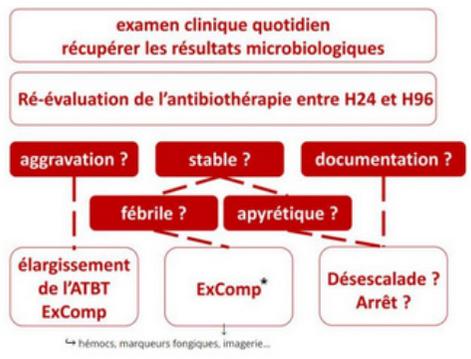
- **TAZOCILLINE** : très large spectre, dont Pyo & anaérobies - peu de données sur BLSE
- **CEFEPIME** : large spectre, anti-Pyo, active sur les strepto et SAMS, inactive sur les entérocoques et intracellulaires
- **CEFTAZIDIME** : large spectre, anti-Pyo, moindre activité sur les strepto et SAMS, inactive sur les entérocoques et intracellulaires

- **Antifongique** : Patient à bas risque = pas d'indication de TTT probabiliste > si documentation
  - Si **suspicion aspergillose invasive** : Voriconazole VFEND® dose de charge J1 6 mg/kg/12h IV, puis 4 mg/kg/12h
- En cas de **fièvre persistante ≥ 96 heures**, chez les patients à très haut risque d'infection fongique invasive (induction LAM, allogreffe) sans prophylaxie anti-filamenteuse (posaconazole ou voriconazole) :
  - **Traquer l'infection fongique** : TDM, biomarqueurs, prélèvement sanguin et respi
  - A discuter : **CASPOFUNGINE** en probabiliste si atteinte digestive étendue surtout sus-mésocolique (GvH sévère...)
    - Dose de charge 70mg puis 50mg/j (70mg si poids>80kg)

**Pas de GM-CSF curatif** hors cas particuliers

- **Réévaluer** : **Haut risque** : quel suivi ?  
ECIL-4 guidelines 2011

En cas de documentation : adaptation de l'ATBJ à la documentation et désescalade si l'ATBJ le permet  
(Préféral CO 2011 - Averbuch Hématologie 2013)  
  
\* une fièvre persistante seule ne justifie pas une escalade \*



**[2] Patients à bas risque MASCC ≥ 21**

Prise en charge ambulatoire possible si :

- **Gravité médicale** : pas de signe de gravité, de foyer suspect (dont VVC), absence de prise antibiotique dans les 72 h, prise orale possible (pas de nausée, vomissement)
- **Entourage logistique** : accès hospitalier possible ≤ 1 h, non seul à domicile 24/24, accès téléphone 24/24, compliant (comprends les enjeux), accord du médecin sénior
- **Terrain microbiologique** : pas d'ATCD BLSE ou de résistance documentée aux FQ

- **Conduite à tenir** : Augmentin® 1 g x3/j (ou si allergie pénicilline : Clindamycine) + ciprofloxacine (Ciflox®) 500 mg x2/J

- 1<sup>e</sup> dose d'ATB doit être administrée en hospitalier / surveillance ≥ 4 h avant départ
- **Hospitalisation** si : fièvre persistante 48/72h après introduction antibiothérapie
- **Éduquer** sur signes de gravité : vomissement, nausées, troubles neuro, déshydratation
- **Antipyrétiques** : oui si bonne compréhension (non systématique, contrôle T° avant)
- **RÉÉVALUATION RÉGULIÈRE** Appel quotidien pour vérifier défervescence fièvre
- **Contrôle biologie** : NFS CRP à 48 h du début de l'introduction ATB

**Durée du traitement**

- ⇒ **Sans documentation clinique ou microbiologique**
  - ★ Si patient hospitalisé : **3 jours minimum**, avec arrêt de l'antibiothérapie si
    - absence de signes de gravité
    - ET patient stable
    - ET apyrexie depuis 48 heures
    - ET surveillance hospitalière de 24-48h (si la neutropénie persiste)
  - arrêt possible en aplasie**
  - ★ Si patient en ambulatoire : Arrêt de l'antibiothérapie à la correction de la neutropénie (PNN > 500/mm<sup>3</sup>)
- ⇒ **Neutropénie fébrile avec foyer clinique et/ou documentation microbiologique\***
  - ★ **7 jours minimum**, avec arrêt si
    - apyrexie de plus de 4 jours
    - ET résolution des signes cliniques d'infection
    - ET éradication microbiologique
  - arrêt possible en aplasie**
  - \* durée à adapter au pathogène isolé et au foyer éventuel

**Références**

- Tapliz et al, JCO Guidelines ASCO + IDSA fev 2018 DOI:10.1200/JCO.2017.77.6211
- Freifeld IDSA Guidelines 2010 DOI: 10.1093/cid/cir073
- Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, published in 2016 – Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v111-v118. Authors: J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, M. Aapro and J. Herrste.
- Recommandations de la SPILF 2021

Ce document a été écrit par l'Ajora

## 3 types d'immunodépression

- **Neutropénie** : PNN < 1000/mm<sup>3</sup>, sévère < 500/mm<sup>3</sup>, profonde < 100/mm<sup>3</sup>
- Déficit immunité **cellulaire** = lymphopénie: hémopathies, greffes, immunosuppresseurs, CTC > 15mg/j pendant > 4 semaines, chimiothérapie dans l'année qui précède
- Déficit immunité **humorale** : splénectomie, myélome, LLC, Waldenstrom

=> La majorité des patients d'onco-hématologie sont à considérer comme immunodéprimés

## Prévention primaire des risques infectieux (avant et pendant les traitements)

- Interrogatoire : Voyages récents ? Conduites sexuelles à risque ? Traitements en cours ? Hospitalisations récentes ? Antibiothérapie antérieure ? (risque BMR, spectre non couvert par l'antibiotique) Antécédent de rougeole ? Varicelle ?
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- Soins dentaires ++
- Mise à jour du calendrier vaccinal (cf. Fiche n°57 - Vaccinations chez l'adulte en oncologie)
- En cas de **splénectomie** :
  - o Vaccination au moins 2 semaines avant la chirurgie : Pneumocoque (PREVENAR 13 puis PNEU-MO 23 deux mois plus tard); Haemophilus B (1 dose); Méningocoque A, C, Y, W135 + B; Grippe
  - o Puis prophylaxie par Pénicilline V (Oraciline 2M UI/j) : au moins 2 ans après l'intervention

## - Antibio prophylaxie en hémato : prévention de la pneumocystose et de l'herpès :

Ordonnance type à débiter après la première cure de chimiothérapie :

- Bactrim Forte<sup>®</sup> (sulfaméthoxazole 800 mg + triméthoprime 160 mg) : 1 cp 3 fois par semaine
- Lederfoline<sup>®</sup> (folinate de calcium) 15 mg : 1 cp 3 fois par semaine, les mêmes jours que le Bactrim Forte<sup>®</sup>
- Zelitrex<sup>®</sup> (valaciclovir) 500 mg : 1 cp matin et soir tous les jours

## - Facteurs de croissance G-CSF :

- o en prophylaxie primaire selon le risque de neutropénie (cf. Fiche n°53 - GCSF),
- o rappel : non recommandé en traitement curatif de la neutropénie fébrile

## Bilan de fièvre de l'immunodéprimé

### - En première intention :

- o Hémocultures (2 en périph, 2 en VVC), BU+ECBU, ECBC, coproculture si diarrhée, antigénurie légionelle et pneumocoque, PL si signes méningés
- o NFS, iono, BH complet, coag, CRP, PCT

### - En deuxième intention selon point d'appel :

Diarrhées	Signes pulmonaires	Fièvre nue
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH</li> <li>- Immunothérapie ? docétaxel ? ABT ?</li> <li>- PCR + charge virale CMV.</li> <li>- Coproculture salmonelle, shigelle, yersinia, campylobacter et mycobactéries atypiques.</li> <li>- Micro / cryptosporidie.</li> <li>- EPS giardia, lamblia, anguillule.</li> <li>- Mycose / candidose</li> <li>- Avis gastro : discuter coloscopie courte pour prélèvements</li> </ul>	<p><i>Penser à Pneumocystose / Légionelle / Aspergillose</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECBC (examen direct +/- PCR pneumocystis).</li> <li>- PCR grippe si saison.</li> <li>- Antigénuries légionnelle et pneumocoque.</li> <li>- Antigène et sérologie aspergillus.</li> <li>- Envisager en permanence une TVP/EP (cf. Fiche n°47 - MTEV)</li> <li>- BD glucanes</li> <li>- Demander LBA rapidement si bilan négatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH</li> <li>- ETT +/- ETO. Echodoppler VMI + VMS (thrombose PAC ou picc line).</li> <li>- Fenêtre antibiotique à discuter</li> <li>- Enquête tuberculeuse.</li> <li>- PCR multiplex.</li> <li>- TDM TAP ou TEP-TDM à la recherche d'un foyer profond (à comparer aux imageries précédentes)</li> <li>- Examen rectal : abcès marge anale ?</li> </ul>

## Diagnostic d'élimination : fièvre (para)néoplasique

**FDR** : forte masse tumorale, évolution rapide, atteinte hépatique, primitif rénal

**Démarche diagnostique** :

- 1) Y penser devant fièvre > 7 jours
- 2) Eliminer diagnostic différentiel (cf. ci-dessus)
- 3) Tests diagnostiques :
  - o Procalcitonine < 2 ng/mL (faux positifs : tumeurs neuro-endocrines, CBPC)
  - o ABT d'épreuve à large spectre : en faveur si absence de réponse malgré 7 jours
  - o Test au Naproxène +++ (500 mg PO /12h pendant 2 jours) : en faveur si défervescence thermique rapide complète et durable

**Prise en charge** : traitement étiologique, AINS (Naproxène) à dose minimale efficace en débutant à 500 mg matin et soir

## Références

- *Fever and cancer: components of diagnosis for optimal management. Rev Med Int, 2013.*
- *Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. Supportive Care Cancer, 2005.*

## Les signes cliniques évocateurs

HYPOXEMIE	HYPERCAPNIE	SIGNES DE GRAVITÉS
Désaturation, cyanose des extrémités, troubles de conscience allant jusqu'au coma	Céphalées, asterixis, confusion, désorientation, sueurs, HTA, hyper sialorrhées, encombrement	Polypnée > 30/min, épuisement jusqu'à bradypnée, tirage, balancement thoraco-abdominal

**Défaillance : PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg, hyperventilation (PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg) vs hypoventilation (PaCO<sub>2</sub> > 65 mmHg ou > 20 mmHg sur PaCO<sub>2</sub> de base) pouvant traduire un épuisement respiratoire.** Hyperlactatémie > 2mM qui peut être secondaire à l'hypoxémie ou à un sepsis sous-jacent.

## Orientation diagnostique, étiologies et leurs principales PEC

**1 CAS PARTICULIER : dyspnée par encombrement en phase terminale (cf. Fiche n°51)**

Sinon toujours faire **ECG systématique +/- bio et GDS lactate**

**3 étiologies fréquentes en oncologie, à avoir toujours en tête**

Embolie pulmonaire	OAP	Pneumopathie infectieuse
À TOUJOURS ÉLIMINER : CANCER + CHIMIO + ALITEMENT...	Hyperhydratation +++ Terrain cardiaque / FDRCV Anthracycline (tox. dose cumulée)	D'autant plus que patient immunodéprimé par terrain et/ou thérapeutique

**[1] Embolie pulmonaire (cf. Fiche n°47 - MTEV)**

A évoquer facilement, tableau souvent aspécifique, découvertes parfois fortuites

- **Signes cliniques évocateurs** : dyspnée, tachycardie, douleur tho, hémoptysie, fébricule
- **Signes paracliniques** : effet shunt (PaO<sub>2</sub> + PaCO<sub>2</sub> < 120 mmHg), tachycardie sinusale, SIQIII, BBD, négativation V1-V3, ACFA

**[2] OAP**

Prévoir suivi cardiologique (IEC, BB)

- **Tableau clinique** : Orthopnée / Dyspnée / Tachypnée. Toux avec crachats mousseux. Œdèmes. Crépitants bi-basaux / Sibillants si âgé (pseudo-asthme). Angoisse (svt nocturne +/- brutale)

- ECG + RP + bio : NFS, iono, troponine, NT-proBNP (*BNP plutôt dosé dans l'IC chronique*).

- Position assise, jambes pendantes. **Stopper hydratation NaCl** (garde veine G5% si besoin). O<sub>2</sub> pour SpO<sub>2</sub> > 95%. discuter VNI avec PEEP si hypoventilation (hypercapnie).

- Vasodilatateurs si PAS > 120 mmHg : **RISORDAN (surveillance scopée) bolus IVD 0,5-1mg/5min** puis relai IVSE 1mg/h ou **TRINITRINE 2 bouffées (si VVP indispo)**
- Diurétique = **FUROSEMIDE (Lasilix) 1mg/kg IVD**, à renouveler à 15min si besoin et TA maintenue (PAS > 100 mmHg) --> quantification diurèse (pose SAD +++)
- **Antihypertenseur si HTA persistante : NICARDIPINE (Loxen) : IVSE 1mg/h ou URAPIDIL (Eupressyl) IVSE 10mg/h.** Avis cardio/réa pour adaptation posologique

Si hypoTA : **CHOC CARDIOGÉNIQUE ?** diagnostic alternatif ?

**[3] Pneumopathie infectieuse**

- **Tableau clinique** : Dyspnée, fièvre, foyer de crépitation auscultatoire

- **Examens** : RP voire TDM thoracique. **Hémocultures** (à répéter post-LBA pour augmenter la rentabilité ++). **Ag urinaire** légionelle et pneumocoque.

- Antigénémie et **Sérologie aspergillaire**. Dosage sérique BD-glucanes.
- **Sur crachats/plvt naso pharyngé** : ECBC, PCR Pneumocystis, PCR grippe/Covid/virale multiplex si période épidémique.
- **LBA (2<sup>e</sup> intention)** : panel large "immunodéprimé", dont bactériologie standard et mycobactériologie, PCR légionelle, PCR Pneumocystis

- **Pneumopathies simples - traitement :**

- **Sd alvéolaire (pneumocoque)** : **AUGMENTIN PO/IV 1gx3/j** ou **CEFOTAXIME (CLAFORAN®) IV 1gx3/j** (**NB : à privilégier vs. CEFTRIAXONE**), durée 5j
  - **NB : FQAP (lévofloxacine) uniquement en l'absence d'autre alternative ATB**
- **Sd interstitiel (germes atypiques, légionelle)** : associer **macrolide**, type **AZITHROMYCINE (ZITHROMAX®) PO 500mg/j** ou **SPIRAMYCINE (ROVAMYCINE®) PO 3MUIx3/j**
- **Si échec à 48-72h** : ajouter macrolide/bêtalactamine selon orientation initiale, ou switcher pour **LEVOFLOXACINE PO 500mg x2/j** si absence d'alternative ATB

- **Pneumopathie sévère hospitalisée (bilat, hypoxémiante, DRA, choc septique...)** :

- **Bithérapie** : **CEFOTAXIME IV 1-2g/8h** + **ROVAMYCINE IV 1,5 MUI/8h**, ou **FQAP** si pas d'alternative ATB (**LEVOFLOXACINE IV 500mg/12h**), pendant 7j
- **Si FdR Pseudomonas aeruginosa (DDB, mucoviscidose, ATCD ou colonisation)** : **PIPERACILLINE TAZOBACTAM 4g/8h IV** ou **CEFEPIME (AXEPIM®) 1-2g/8h IV**
  - **CARBAPENEME** à réserver en cas de portage connu de BLSE : **imipénem cilastatine TIENAM® 2-4g/24h** en 4 fois, ou **méropénem MERONEM® 3-6 g/24h IV** en 3 fois/j, doses à adapter au poids et à la gravité) + **ROVAMYCINE**, ou **LEVOFLOXACINE** si pas d'alternative antibiotique, pendant 7j
- **Si choc septique** : ajout **AMIKACINE 15-30 mg/kg**

**[3] PID aiguë induite par l'immunothérapie (cf. Fiche n°35 - Immunothérapie)**

**[4] Pneumocystose**

- **FDR** : hémopathies +++, corticothérapie >1 mois >20mg/j, lymphopénie, irradiation thoracique

- **Tableau clinique** : dyspnée, toux sèche, fièvre, crépitants diffus (*auscultation possiblement normale*), hypoxémie marquée

- **Examens** : TDM thoracique ; à évoquer devant toute pneumopathie interstitielle bilatérale avec verre dépoli diffus, bilatéral et hétérogène (patchy) avec typiquement épargne sous-pleurale.

- **ECBC (Se 50%), LBA (2<sup>e</sup> intention, Se 70%)** : examen direct, PCR (*systématique, mais ne permet pas de différencier colonisation et infection*).

- **Dosage sérique BD-glucanes** : marqueur panfongique, excellente VPN bien qu'il existe d'authentiques pneumocystoses avec BD-glucanes normales. **GDS** = hypoxémie fréquente.
- **Traitement** : Isolement AIR (*ou gouttelettes selon institution*)
- **ATB** : 75-100mg/kg de SULFAMETHOXAZOLE + 15-20mg/kg de TRIMETHOPRIME par jour
  - Soit en pratique, par **voie PO** (TMP 160/SMX 800) = BACTRIM FORTE® 2-2-2 si poids standard, 3-3-3 si poids > 80kg
  - Par **voie IV** (TMP 80/SMX 400, dans NaCl 0.9%) si forme sévère initiale avec O2-requérance = 12 amp/j si poids standard, 9 amp/j si <50kg ; en 3 ou 4 perfusions par jour ; max 12 par jour
  - **ATTENTION** : fort apport hydrosodé par la forme IV du BACTRIM +++
- **Acide folique 5mg/j** en prévention de la **toxicité hématologique**
- **Toxicités du BACTRIM** : insuffisance rénale (*NB : +10/15pts de creat de façon non pathologique*) , cytolyse hépatique, toxidermie, cytopénies --> switch pour **ATOVAQUONE** (WELLVONE®) 750mg soit 5ml matin et soir, prise impérative avec repas riche en graisses
- **Durée de traitement** = 21 jours, puis envisager prophylaxie secondaire +++
- Corticothérapie si PaO2<70mmHg : uniquement validée pour les **patients VIH**
- **Prophylaxie** : BACTRIM FORTE® 3x/sem *ou* BACTRIM® 400 1x/j *ou* WELLVONE® 1500mg/j
  - Recommandé en prévention primaire si **corticothérapie >20mg/j >4sem**, et/ou si **TEMODAL adjuvant glioblastome**
  - Recommandé en **prévention secondaire post pneumocystose** tant que patient immunodéprimé (*cad tant que sous chimiothérapie*), d'autant plus si lymphopénique

### Autres étiologies (à rechercher selon terrain)

- [1] **Tamponnade** : tumorale +/- de continuité ou inflammatoire ou infectieuse
- **Tableau clinique** : hypotension artérielle. Dyspnée d'aggravation rapide.
  - Signes de cœur droit : Turgescence jugulaire, hépatomégalie/hépatalgies, OMI.
- **Paraclinique** :
  - ECG : tachycardie, troubles de repolarisation, microvoltage diffus, alternance électrique
  - ETT +++ : épanchement péricardique, « swinging heart », collapsus télé diastolique
- URGENCE THÉRAPEUTIQUE** ⇨ **Avis chir.** pour **péricardectomie / péricardotomie** avec fenêtre pleuropéricardique. En attendant : **position assise + oxygénothérapie + remplissage.**
- [2] **Obstruction VADS** : Obstruction > 80% de la trachée par cancer ou bouchon trachéo
- **Tableau clinique** : Bradypnée, Stridor, Cornage, Wheezing
- **Examen** : Demander un examen au BRONCHOSCOPE SOUPLE avec appel des ORL/pneumologues
- URGENCE THÉRAPEUTIQUE** ⇨ **Si trachéo : aspiration** (bouchon ? saignement ?)
  - ⇨ **Avis chirurgical ORL** : Compression extrinsèque : endoprothèse.
  - Compression intrinsèque : laser/ prothèse /cryothérapie/ thermo coagulation.
  - Si sténose haute (évolution ORL) : trachéotomie en urgence.

[3] **Syndrome cave supérieur** : CBPC +++

- **Tableau clinique** : Œdème en pèlerine, cyanose, circulation collatérale thoracique, turgescence jugulaire, toux / dyspnée, céphalées / vertiges / HTIC.
- **Paraclinique** : **Angioscanner cervico-thoracique dédié.**
  - Si CI : IRM sans injection de gadolinium. Si scanner négatif et forte suspicion clinique : écho doppler veineux des membres supérieurs et cervical.
- **Traitement** : Position demi-assise. Oxygénothérapie.
  - HBPM préventive (*curative si thrombose associée*) : **débatu ++**
  - Corticothérapie courte : Méthylprednisolone 2 mg/kg (**CI si suspicion lymphome**).
  - TTT étiologique rapide : CT/RT ; Avis RI pour revascularisation endovasculaire.

[4] **Pleurésie**

- **Tableau clinique** : Douleur thoracique, Dyspnée, Toux (*changement de position*). Abolition du murmure vésiculaire, Matité, Diminution des vibrations vocales.
- **RP** : Aspect de poumon blanc avec opacité pleurale décline. Atélectasie passive du poumon controlatéral et déviation des lignes médianes
  - ⇨ Bilan préop en vue d'un **drainage thoracique chirurgical.**
  - ⇨ **Ponction évacuatrice en urgence** si délai
- Discuter **talçage** pour éviter récidence. Discuter **PleurX** si chimio rapide nécessaire ou faible efficacité du talçage prévisible

[5] **Atélectasie** : Lésion thoracique obstructive => diminution de la ventilation

- **Tableau clinique** : Ventilation asymétrique (hémithorax immobile). Matité. Abolition MV.
- **RP + TDM** : Opacité homogène, systématisée, rétractile et unilatérale
  - Attraction du médiastin et de la trachée du côté de l'atélectasie et ascension homolatérale de la coupole diaphragmatique
  - ⇨ O2. Kinésithérapie respiratoire +++.
  - ⇨ Avis pneumo/ORL : Endoscopie et discussion de prothèse fonction de l'étiologie

[6] **Lymphangite carcinomateuse** : sein/poumon/lymphome/prostate ; marqueur évolutif péjoratif

- **Tableau clinique** : dyspnée et désaturation +++ sans anomalie auscultatoire !
- **RP + TDM** : syndrome interstitiel
  - **Éliminer diag diff** : OAP, infection (*grippe, CMV, pneumocystose*), post-radique
- **Prise en charge** : **Oxygénothérapie** de confort Morphine à visée **eupnéisante** (1mg/kg PO) +/- sédation si contexte palliatif (après discussion collégiale)
  - **Corticothérapie** : Méthylprednisolone 1 mg/kg, à adapter à l'effet clinique.
  - Traitement étiologique (CT) si possible

### Références

- Société réanimation de langue française [www.srlf.org/referentiels](http://www.srlf.org/referentiels)
- Collège national des enseignants de Pneumologie <http://cep.splf.fr>

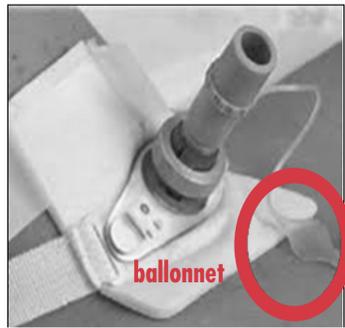
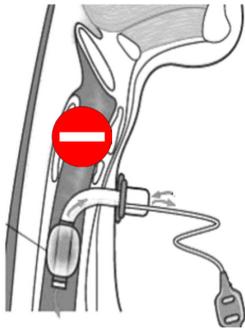
- ePOPI

**Prévention :**

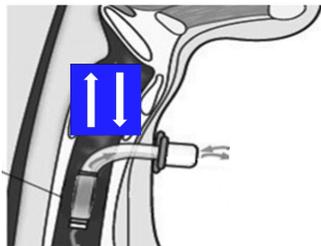
- **Canule => perte fonctions d'humidification et de réchauffement** de l'air => sécrétions muqueuses épaisses => **bouchons muqueux trachéaux avec risque asphyxique**. Prévention systématique : **aérosols** (sérum physiologique 5/jour + 1 ampoule Mucomyst /jour), les patients laryngectomisés doivent porter l'ECH (échangeur chaleur-humidité) le plus possible.
- **Matériel** dans la chambre de tout patient canulé : aspiration murale, canules d'aspiration trachéale, seringue 10mL, gants non stériles, lampe de poche, métalines, collier, canule à ballonnet, masque à O2 pour canule, masque à nébulisation, sérum physiologique, ampoule de Mucomyst.

**Trachéotomie : normalement transitoire**

- « **trou** » dans la trachée : larynx est en place au-dessus mais incompetent pour assurer la respiration ou la protection des voies aériennes inférieures => la **ventilation est souvent partiellement possible par la bouche**.
- **Indications :**
  - o risque de dyspnée laryngée (tumeur ORL, œdème post chirurgie ou post RTE)
  - o risque d'inhalation (hémorragie ORL post chirurgie, fausses routes majeures)
  - o ventilation invasive prolongée en réanimation
- **Types de canules :**
  - o Si risque d'inhalation : **canule non fenêtrée à ballonnet gonflé** => permet d'**isoler les voies aériennes inférieures des VADS** mais empêche la phonation



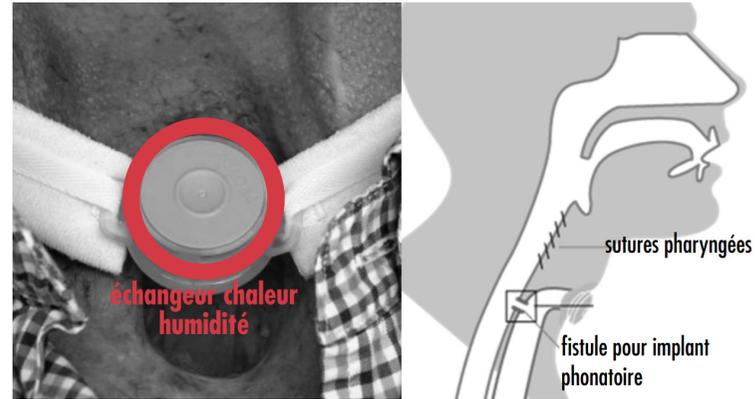
- o Si risque de dyspnée sans risque d'inhalation : **canule fenêtrée sans ballonnet**, permet de maintenir la phonation si un clapet phonatoire est adapté dessus (l'air passe autour de la canule et par la fenêtre, traverse les cordes vocales et le patient peut parler)



**TrachéoStomie : définitif**

- **abouchement** (« stomie ») définitif de la trachée à la peau suite à l'ablation de la totalité du larynx

- => **l'orifice de trachéostomie est le seul orifice de ventilation du patient**
- => une fistule trachéo-oesophagienne peut-être créée volontairement pendant la chirurgie pour mettre un implant phonatoire (Provox) et permettre au patient de parler.
- **canule spéciale trachéostome sans ballonnet (Larytube/Ctube)**, sur laquelle s'adapte une **cassette ECH** (échangeur chaleur-humidité) amovible pour favoriser la réhabilitation pulmonaire. Se reconnaît car contrairement aux autres canules **ne présente pas de trou antérieur évident**. La canule peut-être tenue par un collier ou des adhésifs.



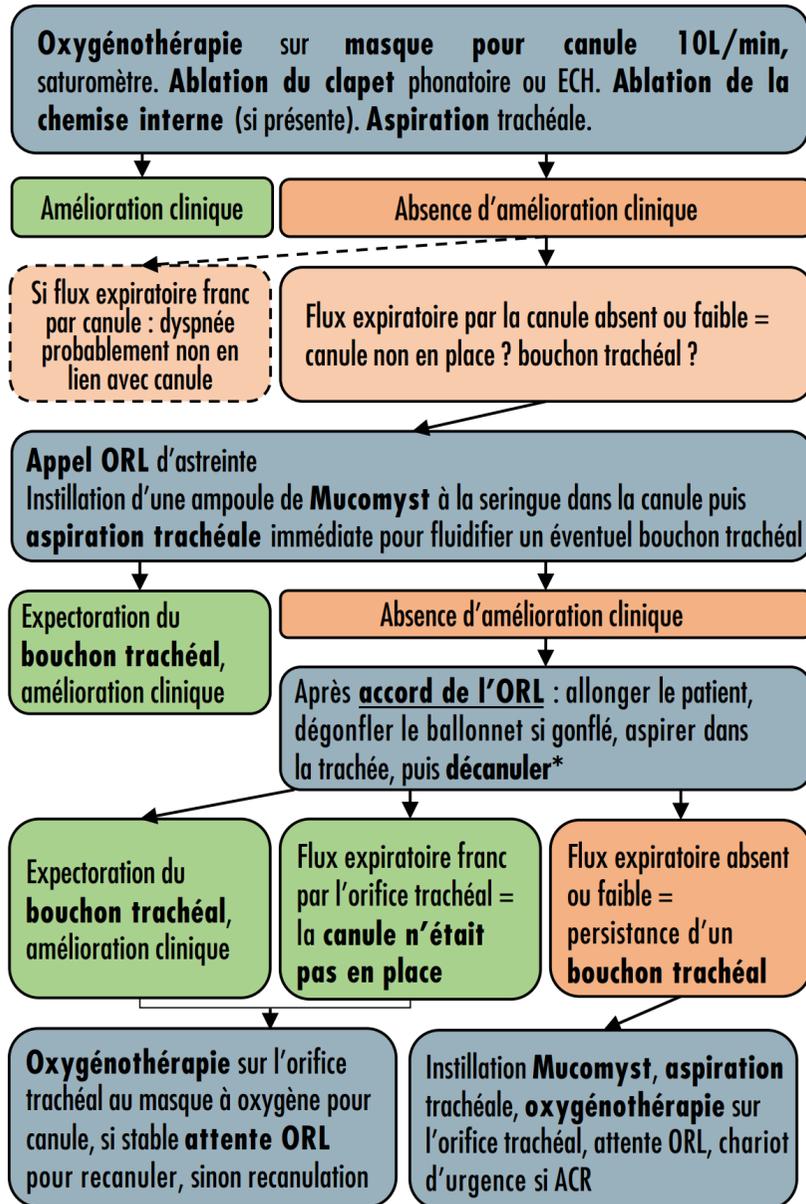
- **risque de pharyngostome** (communication involontaire entre trachée et œsophage) en cas de lâchage des sutures pharyngées ou d'évolution tumorale => protéger les voies aériennes inférieures de la salive en mettant en place une canule non fenêtrée à ballonnet

**CAT en cas d'urgence**

- => **Appeler l'ORL / anesthésiste rapidement**
- => **Rester simple** : par où respire-t-il ? trachéotomie ou trachéostomie ? quel type de canule ?
- => **Ne pas oublier les diagnostics différentiels** (terrain à risque)
- => **Respecter la position du patient** (généralement assis), puis **l'allonger avec le cou en hyperextension** en cas de nécessité de changement de canule
- => **Pour protéger les voies aériennes : canule à ballonnet bien gonflé**

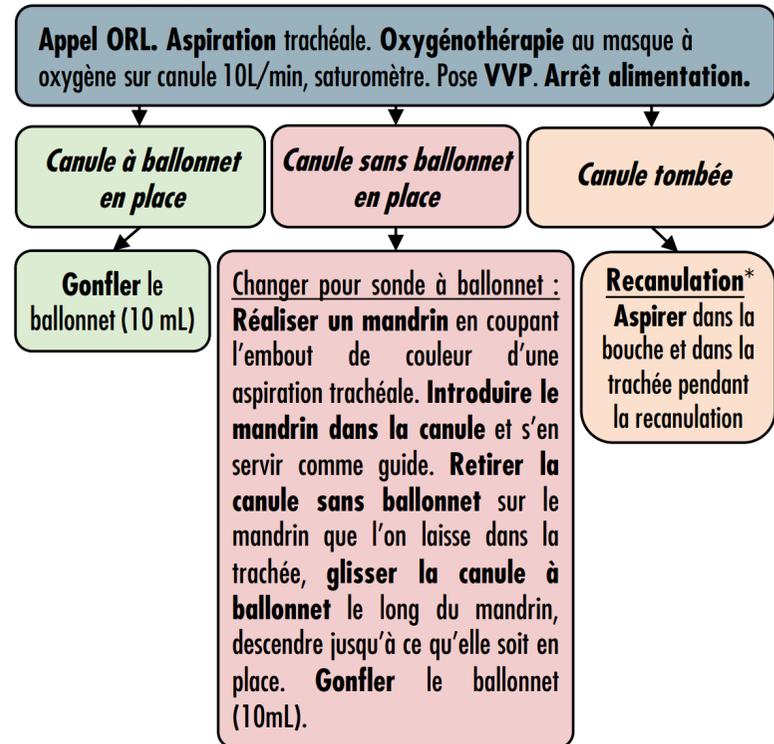
## Détresse respiratoire

- Signes de **dyspnée haute** : tirage, sifflement, orthopnée.
- Signes d'**hypercapnie** : confusion, sueurs, HTA, tachycardie.
- la **SpO2 n'est pas un bon reflet de l'oxygénation** (faussetment rassurante jusqu'à l'ACR) => **Patient en position assise penché en avant + oxygénation 10L/min au masque buccal et/ou sur canule** (même si BPCO : risque coma hypercapnique << arrêt cardiaque hypoxémique)



## Hémorragie massive / vomissements intenses

L'urgence est à la protection des poumons du risque d'inhalation, plus qu'à la compensation du volume sanguin perdu.



### Focus : recanulation chez le trachéotomisé

- objectif : **réaligner le trajet** réalisé par le chirurgien entre l'incision cutanée et l'incision dans la trachée. Attention : dans les **7ers jours**, le **chemin peut être difficile à retrouver**
- un patient trachéotomisé qui arrive à parler sans boucher sa canule a une canule qui n'est pas en place et doit être recanulé.
- un **patient trachéoStomisé peut rester plusieurs heures sans canule** car l'orifice reste bien ouvert, la recanulation est toujours très facile.
- Matériel : Canule à ballonnet, seringue 10 mL, aspiration trachéale, lampe de poche, collier
- Installation : Si dyspnée, **oxygénothérapie** sur masque à oxygène pour canule 10L/min. Remonter le lit, allonger le **patient à plat, sans oreiller**. **Aspiration trachéale**. L'aide tient la lampe de poche au-dessus de l'orifice trachéal.
- Technique : **Introduire la canule avec le mandrin** introducteur, sur le côté dans un plan **parallèle aux clavicules** jusqu'à sentir le **contact du fond de la trachée**. **Tourner à 90° en direction des pieds** du patient. **Retirer le mandrin** introducteur. Vérifier le passage d'air transcanulaire. **Gonfler** le ballonnet (10ml), attacher le collier. Rasseoir le patient.

**Référence** Patrice Tran Ba Huy et Yves Manach. Les urgences en ORL. SFORLCCF 2002

<b>Vérifier</b>	Check-up des situations d'urgence Essentiellement : thérapie actuelle / dans l'année passée (colite auto-immune retardée des immunothérapies fréquente) Date dernière chirurgie et ATCD chirurgicaux (brides ? complications précoces post opératoire ?)
<b>Nota bene</b>	<b>Warning corticothérapie et morphine</b> : présentation clinique parfois trompeuse Ne pas oublier les causes extra-cancérologiques (tout vomissement n'est pas occlusion sur carcinose !) - ATCD appendicectomie ? - Anticoagulants : hématome du psoas ? - AINS : ulcère / gastrite aiguë ? / aggravation d'un sepsis - Facteurs de risque cardiovasculaire : ischémie mésentérique ? Et toujours... femme jeune : vérifier contraception

## Clinique et bilan

- Constantes : T° ou hypothermie, TA, FC, SaO<sub>2</sub>, FR, Glycémie, BU
- Rechercher des signes de gravité
  - o Généraux : cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence
  - o Digestifs : Masse / douleur / défense / contracture / vomissements incoercibles
  - o Signes de sepsis / choc septique : fièvre ou hypothermie
- Examen abdominal
  - o Cicatrices ? ictère ? pâleur ? hernie ? éventration ?
  - o Arrêt matière et gaz ? hématurie ?
  - o **TR + palpation des orifices herniaires**
  - o Ebranlement des fosses lombaires / globe vésical
  - o Eventration ?
  - o Percussion: matité déclive (ascite, hémopéritoine) / tympanisme (météorisme) / tympanisme + ballonnement : occlusion intestinale, pneumopéritoine

## Prise en charge systématique devant toute douleur abdominale aiguë < 1 semaine

- Si vomissements incoercibles : SNG en aspiration douce (-20cmH<sub>2</sub>O) et quantifier les pertes
- Voie d'abord (si prise PO impossible ou pour antalgie) VVP
- ECG
- Bilan biologique
  - o NFS-P / CRP / Bilan hépatique + bilirubine / Lipase
  - o Ionogramme sanguin + calcémie + albumine / TSH
  - o Troponine
  - o Hémocultures si fièvre > 38,5°
  - o βHCG si femme en âge de procréer
- Imagerie :
  - o Échographie : choix n°1 pour vésicule / ascite / appendice / colique néphrétique
  - o TDM : abdomino-pelvien + injection pour occlusion / diverticulite / pancréatite / foyer infectieux intra-abdominal, ...

## Références

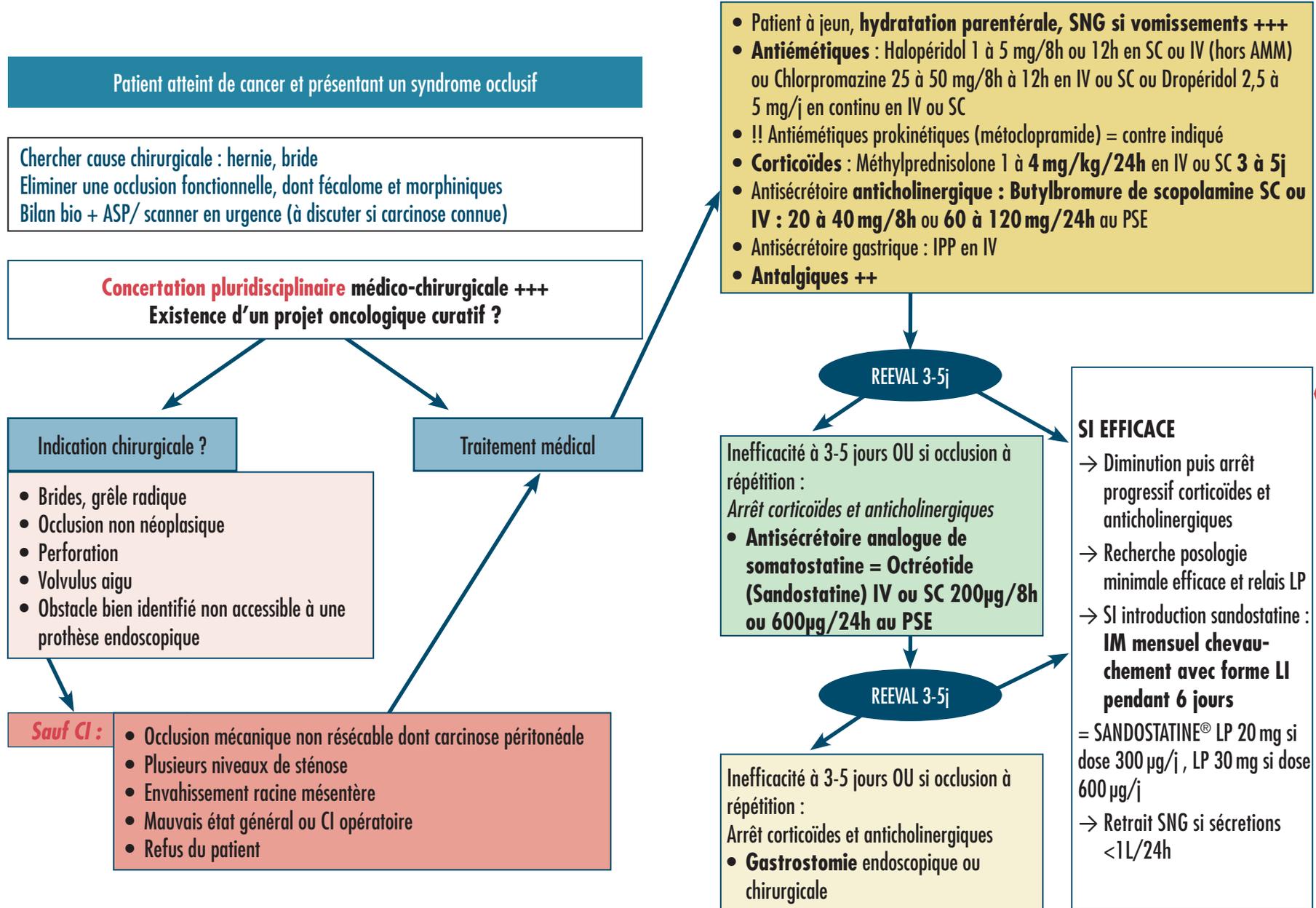
<http://www.afsos.org/fiche-referentiel/occlusion-digestive-sur-carcinose-peritoneale/>  
<http://www.soinspalliatifs-fc.fr>

## FOCUS SYNDROME OCCLUSIF

**Diagnostic = 3 signes cliniques ou radiologiques sur 6 :**

- \*Vomissements de stase : au moins 2/jour
- \*Absence de gaz
- \*Météorisme abdominal

- \*Coliques abdominales (douleurs abdominales avec accès douloureux)
- \*Absence de matières fécales > 3 jours (TR élimine le fécalome)
- \*ASP = Distension intestinale associée à des niveaux liquides



Contexte Étiologies	<p><b>Auto-immune</b> : anti-CTLA4 8 – 22% / anti-PD1 1-2% (cf. Fiche n°35 - Immunothérapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entérocolite peut arriver plusieurs mois post-fin de traitement (début moyen des symptômes avec anti-PD1 : 3 mois)</li> <li>Ne pas oublier d'éliminer CD ou autre bactérie entéropathogène</li> <li>Doit être confirmée par biopsie endoscopique</li> <li>Touche surtout le rectum et le côlon sigmoïde (2/3 des cas)</li> </ul> <p><b>Infectieuse</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bactéries entéropathogènes</b> : copro standard, recherche C. difficile + toxine</li> <li><b>Virus</b> : viro des selles, PCR CMV fécale + sanguin,</li> <li><b>Parasites</b> : parasito des selles sur 3 jours consécutifs + recherche spécifique de cryptosporidies et microsporidies si <b>patient fortement immunodéprimé</b> (SIDA, greffé d'organe solide, lymphodéplétion profonde...)</li> </ul> <p><b>Chimiothérapie</b> : DOCÉTAXEL : colite neutropénique ou typhlite à J5-J10 de la cure ; (NAB)PACLITAXEL, IRINOTECAN et nouvelles molécules dérivées (SACITUZUMAB-GOVITECAN, TRASTUZUMAB-DERUXTECAN)</p> <p><b>Radiothérapie</b> : (cf. Fiche n°38 - Radiothérapie)</p>			
	Gravité	<p><b>Risque digestif</b> : perforation</p> <p><b>Risque infectieux</b> : translocation digestive/choc septique (entérocolite neutropénique)</p> <p><b>Risque métabolique</b> / général : déshydratation / choc hypovolémique</p>		
Diagnostique	<p><b>Clinique</b> : diarrhée, rectorragie, défense/irritation péritonéale, Ileus paralytique</p> <p><b>Imagerie</b> +++ : clinique aspécifique (hors péritonite franche)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>!! TDM : si paroi &gt; 10mm = 60% de décès !!</li> </ul> <p>Attention aux patients sous morphine : seront non / moins douloureux...</p>			
CTCAE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhée	↑ Selles < 4/ 24h	↑ Selles 4-6/ 24h Hydratation IV < 24h	↑ Selles > 7/ 24h - Incontinence Hydratation IV > 24h Retentissement vie quotidienne hospitalisation	PV engagé
Colite	Asymptomatique Diagnostic radio / anapath	Douleurs abdominales Mucus ou sang dans les selles	Douleurs abdominales Fièvre / iléus Signe d'irritation péritonéale	PV engagé (perforation / ischémie / nécrose / mégacolon toxique)

- Rechercher signes de gravité généraux :
    - Signes de choc +/- compensé : cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence
    - Hypothermie / hyperthermie
  - Signes de gravité digestifs :
    - Occlusion : iléus ? péritonite ?
    - En 1<sup>er</sup> lieu : chercher des signes de péritonite (douleurs abdominales / défense / irritation péritonéale / arrêt du transit)
  - Symptômes digestifs non spécifiques :
    - Diarrhées (92% +++)+/- sanglante
    - Douleurs abdominales (70% FID), Ballonnements
    - Nausées, vomissements
  - Lésions anales (10%), symptômes extradiigestifs auto-immuns
  - Masse en FID : dilatation caecale
- Bilan urgent**
- Biologie
    - Sang : NFSp / CRP / TSHus / ionogramme sang / urée créatinine / bilan hépatique
    - Coproculture : culture classique + clostridium difficile avec recherche de toxine +/- EPS sur 3j +/- PCR CMV fécale et sanguine
    - Hémo cultures (VVC et VVP)
  - TDM abdomino-pelvien avec injection : diagnostic ++ :
    - Localisation + signes de gravité
    - Complications (abcès, perforations, péritonite, sténose, colectasie...)
    - ⇨ !! formes graves de colite à CD : diamètre colon transverse > 6 cm, infiltration de la graisse péricolique, ascite
    - Nb : présence d'ulcération colique = prédictif d'une évolution cortico-réfractaire (⇨ infliximab)

### À discuter (avis gastro systématique pour les G3/4 et les G2 en échec de prise en charge)

- Endoscopie + biopsies (bactériologie, virologie et anatomopathologies)
- Bilan pré-thérapeutique infliximab (HIV, HVA, HVB + quantiféron)

### Prise en charge

- Si signes de gravité généraux : cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence
- Repos digestif = À JEUN
- Isolement *contact* (tant que CD non éliminé par recherche de la toxine Antigène + PCR)

- Avis gastro-entérologue si sous immunothérapies, dès le G2
  - Antibiothérapie probabiliste
    - Si **diarrhée fébrile sans documentation** > 72h : **CEFTRIAXONE 1-2g/j + METRONIDAZOLE 500mgx3/j**
    - Si **neutropénie <0.5G/L** ou **signe de gravité** : **TAZOCILLINE 4g/6-8h**
    - Si **instabilité hémodynamique** : ajout **AMIKACINE 15-30mg/kg**
  - Si colite infectieuse : antibiothérapie adaptée selon coproculture
  - Ré-hydratation IV : NaCl 0,9 % (compenser les pertes)
  - Avis chirurgical : ne pas attendre l'aggravation du tableau / informer rapidement avec les données TDM + avis clinique
- (Pas de chirurgie en 1<sup>re</sup> intention, sauf si : aggravation malgré ATB max, mégacolon toxique, péritonite, ileus sévère).

### Colite à Clostridium difficile (CCD)

#### FdR :

- **Clostridioides difficile** = BGP anaérobie sporulé => manuportage + spores résistantes
  - Souches pathogènes productrices de 2 toxines : A = entérotoxine et B = cytotoxine
- **15 à 25% des diarrhées post ATB**, >95% des colites pseudomembraneuses
- **[1] Clinique - 3 formes possibles**
- **Diarrhée modérée** : signes généraux absents
  - Amélioration spontanée à l'arrêt des ATB dans 25 % des cas.
- **Colite pseudo-membraneuse** : fièvre, douleurs abdominales.
  - **CCD sévère** (≥1 critère) : >38,5°C, GB>15G/L, baisse DFG > 50 %
  - +/- distension du gros intestin, présence d'un amas graisseux péri-colique, épaissement de la paroi colique à l'imagerie.
- **Formes compliquées = CCD fulminante** (≥1 critère) : hypotension, choc septique, lactate sérique élevé, iléus, mégacolon toxique, perforation intestinale ou toute évolution fulminante/détérioration rapide.
  - **FdR de gravité** : >65 ans et présence de multiples comorbidités (*augmentation du risque avec le nombre de comorbidités*)
- **Diagnostic** : antigène +/- PCR de la toxine de CD (dispo en qq h)

#### [2] Traitement

- **Isolement type « contact »** avec mesures spécifiques (*gants, lavage des mains au savon puis au SHA, désinfection des chambres à l'eau de javel*)
- **Arrêt ATB imputable** en cours dans la mesure du possible, éviter IPP, éviter ralentisseurs du transit (lopéramide), éviter probiotiques (*études contradictoires et risque de retard de reconstitution de microbiote*)

- **1<sup>er</sup> épisode de CCD** : 1<sup>er</sup> choix = **fidaxomicine** PO 200 mg x2/j 10j
  - Alternative : vancomycine PO 125 mg x4/j 10j
  - Abandon du métronidazole 500mg x3/j 10j (*sauf si autres TTT indisponibles*)
- **1<sup>er</sup> épisode chez un patient à risque élevé de récurrence** :
  - **FdR de récurrence** : >65 ans, ATCD de CCD, CCD nosocomiale, hospitalisation dans les 3 mois, poursuite de l'antibiothérapie causale, traitement par IPP
  - **1<sup>er</sup> choix** : **fidaxomicine** PO 200 mg x2/j pendant 10 jours ; ou 200mg x2/j 5j
    - Puis 200mg 1j/2 20j
  - **Alternative** : vancomycine 125mg x4/j pendant 10 jours + bezlotoxumab (1 dose)
- **1<sup>ère</sup> récurrence de CCD** (*cad rechute dans les 2 mois*) :
  - Si **fidaxomicine** en 1<sup>er</sup> choix : **vancomycine** PO 125 mg x4/j pendant 10 jours + bezlotoxumab (1 dose) si dispo
  - Si **vancomycine** en 1<sup>er</sup> choix : **fidaxomicine** PO 200 mg x2/j pendant 10 jours ; ou 200mg x2/j 5j ; puis 200mg 1j/2 20j
  - Si **fidaxomicine** et bezlotoxumab non disponibles : **vancomycine en schéma décroissant** : 125mg 4x/j 14j, puis 125mg x2/j 7j, puis 125mg x1/j 7j, puis 125mg 1j/2 7j, puis 125mg 1j/3 7j.
    - NB : bezlotoxumab (Zinplava) = anticorps monoclonal anti-toxine B, à utiliser avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive
- **≥2<sup>ème</sup> récurrence** : **transplantation de microbiote fécal**
  - **Alternative** : vancomycine 125 mg x4/j pendant 10 jours + bezlotoxumab si fidaxomicine en traitement antérieur
  - En cas de **récidives multiples et d'indisponibilité de la TMF**, possibilité de schéma de vancomycine en schéma décroissant, à discuter avec l'infectiologue.
- **CCD sévère** : vancomycine ou fidaxomicine. Pas d'association systématique avec le métronidazole
- **CCD sévère compliquée ou réfractaire** : avis chirurgical ; discuter la TMF si récusé
  - Discuter avec l'infectiologue l'ajout de **tigécycline IV** (charge 100mg puis 50 mg x2/j) si **CCD réfractaire**
- **En cas de CCD sévère/fulminante** et/ou si un traitement oral n'est pas possible :
  - Vancomycine ou fidaxomicine **intraluminal** (*intrarectal ou via sonde naso-duodénale*)
  - Discuter l'ajout de métronidazole IV 500 mg x3/j ou tigécycline IV charge 100mg puis 50 mg x2/j

#### Références

- *AFSOS et infectiologie.com (séminaire du DESC avril 2017, dispo en ligne)*
- *ESMO guidelines – juillet 2017 – J. Haanen, et al. Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142.*
- *Info-antibio N°94 (novembre 2021) selon les recommandations ESCMID 2021.*

## Clinique

### Signes cliniques (peuvent orienter sur localisation du saignement)

- Hématémèse : hémorragie par vomissement
- Méléna : par l'anus de sang digéré noir fétide, témoin d'hémorragie en amont du côlon droit
- Rectorragie : sang rouge par l'anus, hémorragie basse ou haute de très grande abondance

### Contexte clinique pour s'orienter sur l'étiologie : (! > 80 % d'hémorragies hautes, en amont d'angle de Treitz)

- Facteurs favorisants les ulcères (à jeun, SNG, AINS),
- Signes d'hépatopathies : cirrhose connue, signe(s) HTP (CVC, OMI, Ascite, ICD, reperméabilisation veine ombilicale principalement)
- Matériel endoluminal ou contexte post op, tumeur, diverticule

## Prise en charge

[1] Conditionnement en urgence quelle que soit la cause  
Rechercher signes de choc ou d'intolérance (stabilité HD (PAM 65), Hb 70-80 g/L...)

- !! Signes d'alarme : syncope, TRC < 3s, tachycardie (attention si BB)
- Remplissage IV +/- Transfusion
- Transfert Réa pour stabilisation + geste

Prise en charge quelle que soit la cause :

- À JEUN
- Bilan préop et prétransfusionnel en urgence
- Arrêt anticoagulant, antagonisation si possible/ Transfusion plaquettaire si thrombopénie
- IPP parentéral forte doses : oméprazole bolus de **80 mg** en IVD puis 8 mg/h en IVSE
- Voie d'abord pour remplissage : 1 ou 2 VVP (si instable) en PLUS de la VVC

[2] Prise en charge selon orientation étiologique de la /les plus probable (**ci-dessous**)

Si gastroscopie en urgence (>80 % cause hautes...)

- À jeun (+ /- SNG si vomissements incoercibles)
- **Eythromycine IV** (250 mg en 30 min, après mesure ECG espace QT) **30 à 60 min pré-FOGD** (vidange évite SNG)
- Si contexte cirrhotique : débuter ATB par C3G IV (à poursuivre au décours)

## 2 causes hautes les plus fréquentes indépendamment du contexte oncologique

Ulçère gastro duodénal Fréquent !	HTP / Rupture VO Terrain hypertension portale (hépato. ou tumorale)
En urgence : cf. ci-dessus + - <b>IPP IV</b> : Pantoprazole bolus 80 mg IV + PSE 100 mg/12 h - <b>FOGD sous 24-48 h</b> en urgence si réa : geste hémostatique	En urgence : cf. ci-dessus + - <b>Traitement vasoactif (constricteur splanchnique) : Terlipressine-Glypressine®</b> : bolus 2 mg/6 h (ou 1 mg/4 h) +/- patch de trinitine si HTA ou Octreotide=sandostatine (50 µg en bolus puis IVSE 25 µg/h) ou Somatostatine (50 µg en IVL 2 min puis IVSE 25 µg/h) - <b>FOGD sous 12-24 h (avis endoscopiste en urgence)</b> : geste hémostatique sclérose, ligature - si cataclysme dernier recours en attente réa : A. Tranexamique (Exacyl®) 1 g en IVL
Au décours : - IPP décours +/- traitement H.Pylori	Au décours : - <b>prévention récidives</b> β-bloquant non sélectif (propranolol) - Cirrhotique : <b>antibio. préventive ≥ 72 h</b> , ex : C3G IV (couvrant la période hémorragique et geste endoscopique) Diminue complications infectieuses et la mortalité

## 3 causes à savoir suspecter

Saignement post-geste ou Sur matériel	Hémorragie digestive basse	Saignement tumoral
- Cf. ci-dessus : + avis Si prothèses hautes, FOGD Si prothèses basses - AngioTDM +/- embolisation ou avis chirurgical	AngioTDM +/- embolisation si possible +/- colo	- AngioTDM +/- embolisation ou avis chirurgical - Acide Tranexamique (Exacyl®), 500 mg à 1g IV

## Références

- fmcgastro : conférence de consensus 2015
- Recommandations HAS 2009

## Diagnostic

Contexte	<p><b>Néoplasie métastatique osseuse (30%) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélome multiple</li> <li>• Métastases ostéolytiques : poumon / prostate / rein / sein / thyroïde</li> </ul> <p><b>Syndrome paranéoplasique :</b> PTHrp (cancer du rein / CBNPC / cancer VADS)</p> <p><b>Apports iatrogènes :</b> prise de vitamine D, surdosage vitamine A, diurétiques thiazidiques, phéochromocytome, insuffisance surrénale, maladies granulomateuses (sarcoïdose +++)</p> <p><b>Hyperparathyroïdie primaire (55%) :</b> adénome &gt;&gt; hyperplasie, cancers</p>
Définition	<p>N = 2,2 - 2,6 mM donc hypercalcémie = <b>[Ca<sup>2+</sup>] &gt; 2,60 mM</b></p> <p>Toujours raisonner sur (<i>au choix</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soit [Ca] corrigée = [Ca]<sub>sg</sub> + 0,02 x (40 - [albumine])</b></li> <li>• <b>Ou doser [Ca] ionisée :</b> N = 1,1 - 1,3 mmol/l (<i>attention aux conditions de dosage : sur seringues GDS, en veineux</i>)</li> </ul>
Signes de gravité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signes cliniques :</b> fièvre, tachycardie, troubles digestifs, syndrome polyuro-polydypsique, troubles de la vigilance, déshydratation...</li> <li>• <b>Signes ECG :</b> raccourcissement du QT, tachycardie, aplatissement de l'onde P, troubles du rythme</li> <li>• <b>Insuffisance rénale aiguë :</b> fonctionnelle par déshydratation extra-cellulaire</li> </ul> <p><b>Triade de la mort : hypercalcémie + hypokaliémie + digitalique</b></p>
Biologie	<p>lono sanguin et urinaire, urée, créatinine, phosphore, magnésium, EPS, PTH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si myélome,</b> rechercher autres complications du myélome multiple : hyperviscosité, compression médullaire, insuffisance rénale aiguë</li> </ul>
Orientation selon bio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hypercalcémie paranéoplasique (via PTH-rp) :</b> PTH basse, PTH-rp élevée, Phosphore bas</li> <li>• <b>Lyse osseuse :</b> PTH basse, pas de PTH-rp, Phosphore normal ou haut</li> <li>• <b>Hyperparathyroïdie primitive :</b> PTH anormalement normale</li> </ul>
ECG	<p>Tachycardie sinusale (sur déshydratation)</p> <p>Troubles repolarisation : aplatissement des ondes T</p> <p>Troubles conduction : allongement du PR (= BAV 1), QT court +++</p> <p>Troubles rythme : ventriculaires : ESV ++ / TDP / TV</p>

## Prise en charge

**Avis réanimation si [Ca] > 3,5 mM**

**Arrêt** des apports calciques et traitements hypercalcémiant

**HYDRATATION** par sérum salé isotonique : 2 à 4 litres / 24 h (*selon statut cardiaque et rénal*), corriger hypokaliémie associée.

- **BIPHOSPHONATES :** Perfusion de Zoledronate (ZOMETA®) 4 mg IVL sur 15 min (100mL

de NaCl 0,9% ou G5%) en l'absence d'insuffisance rénale (*cf tableau*), quelle que soit l'étiologie.

- Si urgence relative, bilan dentaire avant.

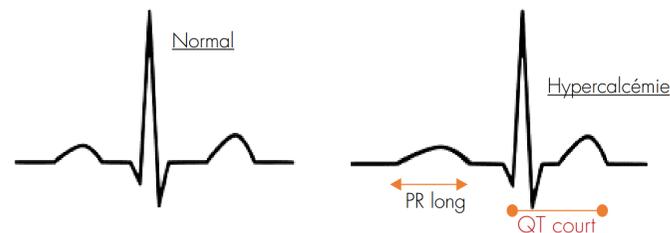
- **CORTICOÏDES :** méthyprednisone 1 mg/kg/j IV, d'action immédiate et à débiter en urgence si hypercalcémie menaçante (*surtout si pathologie hémato*)
- **Épuration extra-rénale** à discuter si hypercalcémie menaçant le pronostic vital, insuffisance rénale anurique (*diurèse < 20 ml/min*)
- Discuter place de la diurèse forcée par furosémide (20mg IV / 6h)

**Surveillance rapprochée :** scope, diurèse, calcémie, ionogramme et fonction rénale

- À noter :

- Ne pas répéter les traitements par Bisphosphonates avant J7
- Vérifier le terrain cardiaque et la tolérance durant l'hyperhydratation
- Pas de considérations dentaires si hypercalcémie aiguë menaçante (= d'apparition rapide et/ou avec retentissement clinique, biologique ou ECG)
- Pronostic vital engagé : USI ou réa, perf 6L/24h, monitoring fonction card, furosémide forte dose +/- épuration extra rénale

Clairance rénale créatinine (ml/min)	Doses recommandées	
	Zoledronate	Pamidronate
>60	4 mg	90 mg sur 2h
50 - 60	3,5 mg	
40 - 49	3,3 mg	90 mg sur 4h
30 - 39	3 mg	
< 30	Non recommandé	



## Références

- Urgences médicales 5<sup>e</sup> édition – Axel Ellrodt (Estem)
- ECG : Pierre Taboulet, e-cardiogram.com
- Société française d'endocrinologie : <http://www.sfendocrino.org/article/402/item-319-ndash-hypercalcemie>
- Major P et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001;19(2):558-67

## Contexte - définitions

	Hyperkaliémie	Hypokaliémie
Contexte	Syndrome de lyse tumorale ou cellulaire (rhabdomyolyse) Insuffisance rénale : <b>GLOBE ?</b> Insuffisance surrénale : <b>corticothérapie</b> au long cours ? Apports : IEC / ARAII / AINS	Pertes digestives : diarrhées / vomissements / syndromes carcinoïdes Traitements par G-CSF Iatrogènes : diurétiques de l'anse
Définition	<b>[K+] &gt; 5 mM</b> / menaçante si K+ > 6,5 mM (ou signes ECG)	<b>[K+] &lt; 3,5 mM</b> / !! menaçante si < 2,5 mM
Fausse hyperkaliémies	Hémolyse : si prélèvement laborieux / garrot Centrifugation tardive du tube (attention NFP de ville) Thrombocytose > 1 000.000/mm <sup>3</sup> ou leucocytose > 50 000/mm <sup>3</sup> Hyperleucocytose majeure > 100.000/mm <sup>3</sup>	
Urgences / mauvais pronostic	K+ > 6,5 mM / installation rapide Cardiopathie sous-jacente (ischémique +++ ) et état clinique Troubles métaboliques associés : acidose / hypocalcémie / hypoxémie Signes ECG d'anomalie de conduction ⇒ Envisager une <b>dialyse en urgence</b>	K+ < 2,5 mM Hypokaliémie d'installation rapide Cardiopathie ischémique sous-jacente ou HVG Ttt digitalique ou AA / hyperCa ou HypoMg (pour TDP)

## Clinique et bilan

	Hyperkaliémie	Hypokaliémie
ECG URGENCE		
Anomalies : Signes diffus, non systématisés, progressifs	<p>9 mmol/L      8 mmol/L      7 mmol/L      6.5 mmol/L</p> <p>Repolarisation    Ondes T amples / pointues / étroites</p> <p>Conduction        Allongement PR puis BAV / aplatissement onde P puis disparition (BSA3)</p> <p>Rythme             Ventriculaire (ESV/TV puis FV) Auriculaire (AC/FA)</p>	<p>2.8 mmol/L      2.5 mmol/L      2 mmol/L      1.7 mmol/L</p> <p>Repolarisation (++)    Sous-décalage du ST Aplatissement puis négativation des ondes T Apparition d'ondes U (après T : "double bosse")</p> <p>Conduction        !! allongement du QT (risque de TDP) ventriculaires = élargissement des QRS (BB)</p> <p>Rythme             Supra-ventriculaires : ESA / fibrillation auriculaire ++ ventriculaires : ESV / TDP (sur QT) / FV = risque de MS</p>
Bilan	Ionogramme sanguin sans garrot (confirmation) Bilan phospho-calcique Bilan de lyse : acide urique, LDH Créatinine / urée	Bilan phospho-calcique plasmatique Magnésémie

## Prise en charge

- Cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence : statut réa ? terrain carcinologique / général ?

### Hyperkaliémie menaçante ( $K > 6$ mmol/L et/ou signes ECG)

- [1] **Scope, chariot d'urgence. Allo REA si gravité immédiate.**
- [2] **Si signes ECG :** Gluconate de calcium 10 % 1 ampoule IVL 2 min (*sauf si intoxication aux digitaliques associée*), à répéter une fois si besoin
- [3] **Insuline** 30 UI dans 300cc de G30% à passer en 30 minutes. Surveiller glycémie et kaliémie une heure après début du traitement puis /4h. Si mauvaise tolérance : **Salbutamol** 10mg aérosol sur 15 min (CI : tachycardie, coronaropathie, prise bêta-bloquant).
- [4] **Allo réanimateur de principe**
- [5] **Prise en charge étiologique :** si hypoaldostéronisme (ISA) => hydrocortisone 100 mg IV puis relais 200 mg/24h
- [6] **Kayexalate :** donner 1 à 3 CM si voie orale possible, sinon par voie rectale (2 CM dans 100 ml d'eau suivi 4 heures après d'un lavement - risque d'occlusion)

### Hyperkaliémie modérée

**Kayexalate :** donner 1 à 3 CM si voie orale possible, sinon par voie rectale (2 CM dans 100 ml d'eau suivi 4 heures après d'un lavement - risque d'occlusion), à renouveler toutes les 6h si nécessaires (pic d'action en 2h).

### Notes personnelles

### Hypokaliémie sévère ( $< 2,5$ mmol/L et/ou signes ECG)

- [1] **Scope, chariot d'urgence, allo REA.**
- [2] **Potassium IVSE 4g** (en 4h si VVC, en 8h si VVP)
- [3] **Magnésium IVSE 2g** dans 100cc (en 30 min)

### Hypokaliémie moyenne (2,5-3 mmol/L, sans signes ECG)

- [1] **Potassium IVSE 2 à 4g, ou faire boire ampoule 1 g KCL po, 1 ampoule/h**
- [2] **Relai PO**

### Hypokaliémie modérée ( $> 3$ mmol/L, sans signes ECG)

**2 à 4 g de Potassium** par jour en 3 doses per os ou dans perfusion sur 24 heures

### /\ Potassium IV

- Dilution : max 4g/L sur VVP (hydratation ou IVSE)
- Vitesse IVSE : max 0,5g/h sur VVP ou 1g/h sur VVC
- si douleurs au point d'injection diminuer débit ou augmenter dilutions

### Notes personnelles

### Références

- Urgences médicales 5<sup>e</sup> édition – Axel Ellrodt (Estem)
- ECG : Pierre Taboulet, e-cardiogram.com

Osmolarité plasmatique efficace :  $\omega_{pi} = [Na]_{pi} \times 2 + \text{glycémie} = 285-295 \text{ mOsm/kg(H}_2\text{O)}$

## Contexte - définitions

	Hyponatrémie			Hypernatrémie	
Définition	$[Na+]_{pi} < 135 \text{ mmol/L} / \omega_{pi} < 280 \text{ mosmol/Kg}$			$[Na+]_{pi} > 145 \text{ mmol/L} / \omega_{pi} > 300 \text{ mosmol/Kg}$	
Contexte	<b>Rétention Eau+Sel</b> (mais eau >>sel) Insuff. Cardiaque Insuff. Hépatique Insuff. Rénale Sd Néphrotique	<b>Perte Eau + sel</b> (mais perte sel >> perte eau) Dig. : diarrhées/vomissements Rénale : diurétiques ? Cutanée : sueur / brûlures Insuff. Surrénale basse (≠ corticotrope)	<b>Perte Eau</b> (sel normal) SIADH <sup>1</sup> ( $\omega > 300 \text{ mosmol/L}$ ) Potomanie ( $\omega < 100 \text{ mosmol/L}$ ) Hypothyroïdie Insuff. Surrénale haute (= corticotrope)	<b>Pertes rénales</b> Polyurie osmotique Polyurie hypotonique : diabète insipide <sup>2</sup> (central vs. Néphrogénique)	<b>Pertes extra-rénales</b> Peau : sueurs / brûlure Respiratoire Digestive : diarrhée osmotique (→ Urines concentrées/≠ polyurie)
				+ <b>déficit apport d'eau</b> ou apport massif Na+	
A vérifier avant de raisonner	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Éliminer fausse hyponatrémie : Hyperglycémie, protidémie, lipidémie</li> <li>- <math>\omega_{pi}</math> : basse = vraie hypoN</li> <li>- Évaluer l'hydratation : HEC ? DEC ? HIC ?</li> <li>- Se rappeler que l'HypoNa est en général due à un excès d'eau et non un défaut de <math>Na^+</math> = réflexe de <b>restriction hydrique</b></li> <li>- Nb : DEC pure (perte eau + sel même proportion) = pas d'hypoN et <math>\omega_{pi}</math> normale</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer l'hydratation : DIC ?</li> </ul>	

## Clinique et bilan

	Hyponatrémie	Hypernatrémie
Clinique	Neurologiques : confusion / obnubilation / coma / convulsions Digestifs : nausées / vomissements Évaluer l'hydratation associée : - Signes d'HEC : prise de poids / HTA / OAP - Signes de DEC : collapsus (TC / hypoTA / pli cutané / perte de poids / oligurie) - Signes d'HIC : prise de poids / troubles neurologiques / pas de soif	Signes de DIC : soif intense + sécheresse muqueuse Troubles neurologiques variés SPP si cause rénale Perte de poids Évaluer : - Signes de DEC ou HEC (cf. décrits pour hypoNa <sup>+</sup> )
Biologie	Signes de DEC : - Hémococoncentration (si DEC) (hypoprotidémie / hématoците ↑) - Réponse rénale : Ionogramme urinaire = origine rénale ( $Na^+_u > 40 \text{ mmol/L}$ ) ou extra-rénale ( $Na^+_u < 40 \text{ mmol/L}$ ) de la perte de sel) - Hypovolémie : Alcalose métabolique de contraction / Hyperuricémie / Insuffisance rénale hypovolémique	

### Bilan

- Glycémie (hyperglycémie majeure = fausse hyponatrémie ?)
- Ionogramme sang ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ), urée, créatinine, protidémie, urée, créatinine
- Ionogramme urinaire sur échantillon : Natriurèse + osmolarité
- NFS-P / hématoците
- TSHus

### À noter :

- Natriurèse : rarement disponible rapidement / surtout utile si cliniquement HEC ou DEC non franche / si  $< 20 \text{ mmol/L}$  : en faveur de pertes extra-rénales ou hypoaldostérionisme secondaire et si  $> 40 \text{ mmol/L}$  : en faveur de pertes rénales ou SIADH
- Sous traitement diurétique : alcalose métabolique et natriurèse  $> 40 \text{ mmol/L}$

## Conduite à tenir

- Conditionnement et check-up type urgence si signes de gravité (cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence)
- Attention : risque de myélinolyse centro ou extra-pontique si correction rapide d'une hyponatrémie récente et profonde
  - o Clinique : tableau neurologique potentiel vaste (de l'ataxie à la tétraparésie) = rester vigilant / creuser l'interrogatoire
  - o Diagnostique : IRM tronc cérébral / !! apparition retardée des lésions possible (jusqu'à 4 semaines)
- Arrêter tout traitement imputable ou aggravant si présence
- Traitement étiologique
- Traitement symptomatique : Anti-émétique
- Équilibre hydro-sodé : !! Correction lente

## Notes personnelles

	Hyponatrémie	Hypernatrémie
Attention	Arrêt de tout traitement favorisant : diurétiques ? Si aiguë symptomatique : contrôler la vitesse = max 8 mmol/l/j pendant les 24 premières heures	Si aiguë symptomatique : $\uparrow$ de 2 mmol/l/h jusqu'à 145 mmol/L. Si ancienne : $\downarrow$ max 10 mmol/L/j (risque œdème cérébral / convulsions)
DEC	Sérum physiologique NaCl 0,9 %	Apport hydrique - Eau pure PO - Soluté glucosé à 5 % (50 g par L) ou à 2,5 % (25 g par L) IV
HEC	Régime hyposodé (< 6g NaCl/j) Restriction hydrique Diurétique d'action rapide : - Furosemide Lasilix® (débuter à 15 – 20 mg si naïf de Lasilix, sinon $\uparrow$ progressivement la posologie habituelle du patient) - Aldactone Spironolactone® (non dispo iv) si œdèmes résistants	Schématiquement : - Si déshydratation globale : privilégier la correction de la volémie par apport de soluté salé hypotonique à 4,5 g/L ; - Si DIC pure : apporter eau pure (non IV +++) - Si HEC associée : prescrire un diurétique avec de l'eau pure (PO) ou un soluté hypotonique (IV)
Normal	Restriction hydrique < 500 ml/j Lorsque la natrémie stagne pendant 48 h et/ou altération de la fonction rénale - Apports hydriques et sodés libres - Apports hydriques libres + 6 g NaCl/j pour patients avec alimentation insuffisante - Apport de sérum physiologique si apports hydriques PO insuffisants Si SiADH (donc ni DEC ni HEC associée) - Restriction hydrique < 500 ml/j : souvent suffisante - Sinon (si OsmU très élevée), envisager : Association diurétique de l'anse ( <b>furosémide</b> 20 à 60 mg/j) + sel per os, Si échec : à discuter et sur avis spécialisé = Tolvaptan 15-60 mg/J (en titration ; antagoniste spécifique récepteurs V2 de l'ADH)	
Surveillance	Constantes Na+ / Créatinine / Urée / Protidémie / Hématocrite	

À noter :

- Solutés

- Isotonique (pour DEC) : NaCl 0,9 % / G5 %
- Hypotonique (pour DIC) : NaCl 4,5 % / G2,5 %
- Hypertonique (dans des cas d'HIC) : NaCl 20 % / G10

## Références

- Collège universitaire des enseignants en néphrologie [www.cuen.fr](http://www.cuen.fr)

SIADH - Etiologies	
Néoplasie	Carcinome bronchique / lymphome / prostate / pancréas
Latrogénie !! Multiples+++	<p><b>Antinéoplasiques</b> : Alemtuzumab, bortézomib, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, docétaxel, étoposide, ifosfamide, imatinib (hautes doses), melphalan, thiotépa, vinblastine, vincristine, vinorelbine</p> <p><b>Psychotropes</b> : Halopéridol Haldol® / IRS (fluoxétine, citalopram... ) / ATD 3C (amitriptyline Laroxyl®) / sérotoninergiques / neuroleptiques / Carbamazépine Tegretol®</p> <p>Diurétiques TZD /amiodarone /IPP / AINS (ibuprofène...)</p> <p><b>Antibiotiques-antiviraux</b> : azithromycine/ciprofloxacine...</p> <p><b>Potentialisateurs de l'effet ADH</b> : Sulfamide hypoglycémiant / théophylline</p>
Infectieuse	Pneumopathie / Tuberculose / Méningite
Neurologiques	AVC / SEP / méningo-encéphalite / SEP
Endocrinopathies	Hypothyroïdie / insuffisance surrénalienne...

### SIADH - Critères diagnostiques

- Euvolémie clinique
- $\text{Na}^+_u > 30\text{mmol/L}$
- Absence d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénale ou rénale
- Absence de traitement diurétiques récents
- $\omega_{pl} < 275\text{mOsm/kg}$  et  $\omega_u > 100\text{mOsm/kg}$  (si hypoN)

### Diabète insipide – Démarche diagnostique

- Écarter le diagnostic de polyurie osmotique
  - Diabète sucré ? traitement par mannitol ?
  - $\omega_u > 300\text{mOsm/kg}$
- Test de restriction hydrique
  - $\omega_u$  doit  $\uparrow$  / stop épreuve quand :  $\omega_u$  atteint un plateau ou lorsque l' $\omega_{pl}$  atteint  $320\text{mOsmol/kg}$
  - Surveillance : poids / diurèse / natrémie /  $\omega_{pl}\omega_u$
- Si test de restriction oriente vers diabète insipide, Injection ADH exogène : Minirin® (ddAVP)
  - DI néphrogénique :  $\omega_u$  non modifiée
  - DI central :  $\omega_u$  s'élève qu'après l'injection d'ADH exogène

### Diabète insipide - Etiologies

Central	Néphrogénique
Traumatisme hypophysaire - Chirurgie adénome ? - Ischémique - Néoplasie : pinéalome / métastase / cranio-pharyngiome - Granulome hypophysaire – sarcoïdose – histiocytose - Infectieuses : encéphalite / méningite	Acquis - Médicamenteux : lithium / amphotéricine B / déméclocycline Insuffisance rénale - Néphropathie interstitielle : amylose / sd Gougerot-Sjögren - Sd de levée d'obstacle / ttt diurétiques Métabolique : hyperCa++ / hypoK+
Idiopathique	Héréditaire

# /// Anémie aiguë / Choc hémorragique

Choc = altération aiguë et durable de l'oxygénation tissulaire

## Contexte - définitions

Contexte	- Hémorragie aiguë : digestive / traumatisme / chirurgie - Hypovolémie: DEC (pertes digestives / rénales / cutanée / 3 <sup>e</sup> secteur)
Risques	- Défaillance multi viscérale
À noter	- Choc : hypotension inconstante / polypnée, agitation obnubilation - La SaO <sub>2</sub> au doigt est peu fiable au cours du collapsus - Remplissage : doit être rapide (hors signes d'IC gauche) = <b>débit libre</b> jusqu'à réponse clinique - Oxygénation quasi aussi importante = assurer rapidement une ventilation efficace

## Clinique et bilan

[1] **Signes de choc** : évaluation signes de gravités (cf. Fiche n°1) + complications

[2] **Rechercher l'origine**

- Enlever les pansements +++ si post-opératoire, palper le ventre et les masses musculaires (psoas), toucher rectal, évoquer pose SNG
- Penser aussi : collapsus par iatrogénie → accumulation des traitements antihypertenseur sur IRA

[3] **Évaluation retentissement : gravité**

- Cardiaque : ischémie myocardique (angor) / hypoTA / bradyC
- Respiratoire : SDRA (crépitations bilatéraux / DRA) : !! si choc hypovolémique ou hémorragique il y a polypnée mais auscultation souvent normale (dyspnée *sine materia* = penser anémie/acidose/EP !)
- Neurologique : troubles de conscience (CGS < 14)
- Rénale : diurèse conservée ou non

## Prise en charge

- À moduler selon la gravité situation + référentiels en vigueur dans l'établissement
- **Allo réanimateur** pour aide à la prise en charge +/- transfert
- En parallèle :
  - o Être entouré : 1 IDE et 1 AS dédiées
  - o Chariot urgence en chambre
  - o Scope si disponible sinon dynamap® en chambre
  - o Abord veineux : 2 VVP 16 - 18G

- o Si état de choc et/ou instabilité hémodynamique (cf. reco SFAR 2015)
  - Oxygénothérapie : masque haute concentration
  - **Remplissage** : NaCl 0,9% 1L en débit libre pour objectif TAS = 80 - 90 mmHg / PAM 60 - 65 mmHg  
Lever les membres inférieurs
  - **Transfusion CGR : si urgence vitale O-**
  - Acide tranexamique Exacyl® : 1 gramme en IV sur 10 minutes
  - Antagonisation des anticoagulants si présents :
    - si **AVK** = PPSB 25U/kg + 10 mg de vitamine K
    - si **AOD** = PPSB 50 U/kg
    - si **HEPARINE ou CALCIPARINE** = PROTAMINE : 1000 UAH de protamine (= 10 mg = 1ml) neutralisent 1000 UI d'héparine ou de Calciparine® ; En pratique compter le nombre d'unités d'héparine administrées sur les 4 dernières heures et injecter le nombre d'unités de protamine égal au nombre d'unités d'héparine reçues. Une dose « habituelle » se situe le plus souvent autour de 5000 U de protamine (= 50 mg = 5 ml) à passer lentement sur 10 minutes pour éviter les effets secondaires potentiels
    - Si **HBPM** : efficacité de la protamine est presque de 100% pour l'Innohep®/Fragmine® → 80% / Lovenox® → 60%
    - Si on est à moins de 6h de l'injection d'hbpm = dose de protamine égale à la dose d'unités d'hbpm reçues (exemple 5000 U de Fragmine : 5000 unité de protamine = 50 mg)  
Demi dose si on est à plus de 6h de l'injection SC
- o Si hémorragie extériorisée : hémostase compressive + transfusion
  - Enlever tous les pansements + faire un point de compression manuel à l'origine du saignement (long et appuyé++ : personne dédiée)
  - Si hémorragie digestive patente : IPP au PSE 200 mg par jour
  - Appeler : gastro-entérologue (endoscopie ?) / chirurgien (reprise ? hémostase chirurgicale)
- o Si détresse respiratoire (cf. Fiche n°14 - Détresse respiratoire aiguë)
- o Imagerie : si stable
- o Bilan sanguin
  - Ionogramme sang + créatinine + urée + bilan hépatique et bilirubine + CRP
  - NFS-P / bilan coagulation : TP, TCA, fibrinogène, DDimères
  - Groupage ABO + rhésus si possible avant transfusion car compliqué ensuite (double population)
  - Troponine/ Gazométrie artérielle + lactates

## Références

- Urgences médicales 5<sup>e</sup> édition – Axel Ellrodt (Estem)
- RECO SFAR Choc hémorragique 2015

**Physiopathologie** : thromboses microvasculaires obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la micro-circulation

### Formes cliniques

- **SHU post-diarrhéique** à *E. coli*
- **SHU atypique**
- **SHU secondaire** :
  - HTA maligne, HELP sd, cancer ADK
  - antinéoplasique : Gemcitabine, Oxaliplatine, Mitomycine, Bevacizumab,...
- **PTT** : déficit en activité ADAMTS 13 soit congénitale soit acquise (*VIH, maladie A-I, cancer, grossesse, médicaments*) ; souvent atteinte multiviscérale

### Diagnostic

Rechercher fièvre, signes neuro, diarrhée, HTA, purpura pétéchial, atteinte cardiaque associée, signes en lien avec IRA (oligo-anurie), défaillance multiviscérale

- Bilan neurologique exhaustif (EEG, IRM cérébrale) ; bilan cardio avec ECG et ETT
- Recherche d'un foyer infectieux

**Bilan bio** : NFS avec réticulocytes, schizocytes, coagulation, haptoglobine, LDH, ionogramme, fonction rénale, protéinurie, troponines

- Anticorps anti-nucléaires, dosage complément (C3, C4, CH50)
- Mesure de l'activité ADAMTS 13 : si activité < 10 %, titrage des anticorps anti-ADAMTS 13
- Discuter Myélogramme/BOM (envahissement médullaire ?).

### Traitement

**Urgence, hospitalisation en réanimation médicale**

- Arrêt du traitement causal imputé
- **Pour MATc (cancer)** : contrôle de la maladie = traitement anti-néoplasique urgent
- **Pour SHU atypique et PTT** : plasmathérapie / EP
  - **Pour PTT** : corticothérapie (1-2 mg/kg/j de prednisone per os)
  - **Pour SHU atypique** : eculizumab (anti-C5 : AC monoclonal inhibant l'activation terminale du complément)

Supplémentation en acide folique ; transfusion plaquettaire contre-indiquée

**MAT réfractaires ou récidivantes** : Rituximab, vincristine, splénectomie, immunosuppresseurs, gammaglobulines

Si MAT en lien avec un TRAITEMENT : PHARMACOVIGILANCE

En oncologie :

Due au traitement, à un syndrome paranéo, ou le témoin de rechute/ d'envahissement médullaire

- Anémie mécanique hémolytique (*normocytaire, normochrome, régénérative*) avec schizocytes et test de Coombs négatif (*écarte AHAI*)
- Thrombopénie périphérique
- Absence de perturbation de la coagulation
- Atteinte neurologique et/ou atteinte rénale et/ou fièvre inconstante

Saignement venant des voies respiratoires sous glottiques, donc **extériorisé au cours d'un effort de toux**

► **Toujours une urgence, quelque soit la quantité !**

### Diagnostic & bilan

[1] **Eliminer les diagnostics différentiels**

- **Hématémèse** : sang extériorisé au cours d'un vomissement
- **Saignement d'origine ORL** : épistaxis postérieure ou saignement pharyngolaryngé

[2] **Evaluation de la gravité**

**Abondance ( !! >200ml )** / Terrain sous-jacent (*fragilité ?*) / Persistance  
Risque surtout lié au **retentissement respiratoire ++**, moins à la spoliation sanguine

[3] **Examens**

RP (*plus vraiment recommandée*)... surtout **angioscanner thoracique** avec inj au temps artériel ++

**Bio** : NPF, coag, iono, GDS, Groupe sg, RAI

### Prise en charge

[1] **Installation et préparation**

- Décubitus latéral coté saignement si connu, libération des VA, O2 pour obj sat  $\geq 90\%$ , accès veineux
- Alerter Réa si signes de gravité et patient réanimatoire
- Toujours : chercher la cause et discuter une **embolisation artérielle bronchique**

[2] **Traitement par aérosol**

**Sérum physiologique adrénaliné** (1mg d'adré dans 20ml de NaCl)

- OU **ac. tranexamique EXACYL®** (1amp de 500mg)
- OU **terlipressine** (1mg dans 5ml)

Si insuffisant, discuter TTT IV : ac. tranexamique EXACYL® 500mg, terlipressine 1mg/4-6H (!! CI coronarien) - *garder à l'esprit que cela risque d'empêcher une éventuelle embolisation*

### Références

Zamani *BMC Cancer* 2014, 14:143

Ramon P. *Rev Mal Respir* 1989; 6:365-8

Arvei Moena C. *Does tranexamic acid stop haemoptysis? Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 17:991-994

Item 201 *Hémoptysie, Collège des Enseignants de Pneumologie*

Prise en charge de l'hémoptysie grave, *sfar.org*

## Leucémie aiguë

Complications au diagnostics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insuffisance médullaire</b> des 3 lignées : risque <b>infectieux, hémorragique et cardiologique</b>.</li> <li>• Risque de <b>CIVD</b>, surtout dans les LAM3 ++</li> <li>• En cas d'<b>hyperleucocytose majeure</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Leucostase</b> dans les LAM (5 ++)</li> <li>○ <b>Infiltration</b> d'organes et SNC dans les LAL</li> <li>○ <b>Syndrome de lyse tumorale</b>, parfois spontané.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Que faire en urgence ?</b>	
Signes de gravité cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insuffisance médullaire</b> : infection, hémorragie/purpura, mauvaise tolérance cardio (ECG)</li> <li>• <b>Signes de leucostase</b> : DRA ou syndrome confusionnel</li> </ul>
Paraclinique	<p><b>Bilan biologique complet</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS avec réticulocytes, coag, bilan hépatique</li> <li>• Ionogramme avec creat, Ph, Mg, Calcium, LDH, acide urique</li> <li>• Vitamine B9 et B12 (permet d'éliminer une carence chronique avec insuffisance médullaire)</li> </ul> <p><b>Diagnostic</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lecture du frottis sanguin par <b>biologiste expert</b> (LAM 3 à éliminer ++)</li> <li>• Puis <b>myélogramme</b> --&gt; avec au minimum : 5-6 lames, 2 tubes EDTA violet pour biologie moléculaire et immuno-phénotypage + 1 grand tube vert pour le caryotype.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombreux protocoles en cours : <b>avis hémato obligatoire ++</b></li> </ul> </li> </ul>
Insuffisance médullaire	<p><b>Seuil Hb</b> : 7 g/dl ; 8 g/dl si mauvaise tolérance, patient âgé ou insuffisance cardiaque ; 9 g/dl si insuffisance coronarienne.</p> <p><b>Seuil plaquettes</b> : 10 G/l ; 20 G/l si syndrome inflammatoire/sepsis/mucite majeure ; 30 G/l si saignements, anti-agrégation ou anticoagulation préventive ; 50 G/l si anticoagulation curative ou CIVD.</p> <p><b>En cas de neutropénie &lt; 0,5 G/L</b> : Iso Protecteur, ATB à visée anti pyocyannique si fièvre (TAZO, CEFTAZIDIME, AXEPIM).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TDM thoracique + sinus</b> (recherche infection fongique) en cas de persistance : documenter au maximum avant d'élargir !</li> </ul>

Hyperleucocytose	<p>HYDREA pour les LAM / Corticoïdes pour les LAL... sur avis hémato !</p> <p>Seule urgence absolue : <b>la LAM 3</b> --&gt; traitement par ATRA (<i>acide ToutTrans Rétinoïque, à débiter dès que possible</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attention au syndrome de lyse !</li> </ul>
Leucostase	<p>Hyperviscosité liée à la taille des blastes et absence de déformabilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cliniquement</b> : <b>DRA</b> ou <b>syndrome confusionnel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RP, mais attention au retard radiologique</li> <li>○ <b>TDMc</b> pour éliminer les DG différentiels.</li> <li>○ LAM &gt; LAL &gt; Burkitt. ++ si &gt; 100 G/L de GB.</li> </ul> </li> <li>• TTT de l'hyperleucocytose avant tout ; TTT CIVD associée si besoin             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Traitement symptomatique : O2 si dyspnée, protection des VAS en cas de confusion.</li> </ul> </li> <li>• Intérêt des corticoïdes et de la leucaphérèse mais peu accessible.</li> </ul> <p>Attention à la surcharge qui aggrave en cas de prévention du syndrome de lyse ; aux transfusions qui augmentent la viscosité sanguine</p>

## CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée

Physiopath	<p><b>Activation de la coagulation</b> suite à une lésion endovasculaire, production de thrombine et dégradation du fibrinogène en fibrine.</p> <p>Consommation des facteurs de coagulation (<i>FII, FV, FVIII</i>) mais également des inhibiteurs (<i>prot C et S</i>) avec relargage des PDF.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sur activation endo-vasculaire</b> : infection (++) , venin, anaphylaxie</li> <li>• <b>Par lyse cellulaire ou lésion</b> : polytrauma, brûlure, rhabdomyolyse, syndrome de lyse tumoral, accident hémolytique post transfusionnel...</li> </ul>
CIVD compensée	<p><b>Plaquettes</b> &gt; 50 G/L, <b>fibrinogène</b> &gt; 1, <b>TP</b> &gt; 50% sans signe thrombotique ou saignement ; <b>association de ces critères = CIVD décompensée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clinique</b> : recherche de saignements avec parfois risque vital (<i>hémorragies intra cérébrales ou intra alvéolaires</i>) ou de thromboses du rein, cérébrales, ischémie de membre...</li> </ul>
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Confirmation biologique</b> : baisse TP, fibrinogène et plaquettes, hausse TCA et TQ, D dimères et des monomères de fibrine &gt; PDF (moins spécifiques).</li> </ul> <p>Attention au <b>fibrinogène normal</b> chez un patient hyper inflammatoire : anormalement normal !!!</p>

Prise en charge

Par éradication de l'élément déclenchant si possible (*traitement étiologique*)

Eviter au max de pérenniser un choc, hypo/hyperthermie, hypovolémie.

Objectifs biologiques à visée symptomatique :

- **TP > 65%** : Vitamine K si > 50% ; PFC si < 50% ou si fibrinogène < 1
- **Plaquettes > 50 G/L** : transfusion MCP si < 30 GL ou < 50 G/L si saignement
- **Exacyl (ac. tranexamique)** si signe hémorragique ( $\Delta$  si patient coronarien)

En pratique : alternance 1 MCP / 2 PFC à renouveler selon bilan 2-3x/jour

Pas d'anticoagulation **sauf manifestations thrombotiques** :

- PSE HNF 20 UI/kg/heure.

## Syndrome de lyse tumorale

Il fait suite au relargage par la lyse de cellules tumorales de K<sup>+</sup>, HPO<sup>-</sup> et d'acides nucléiques (donc d'acide urique). Il peut être :

- **Biologique et latent** : 2 critères parmi hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, acide urique augmenté
- **Clinique** avec 20-50% de décès : IRA, atteinte neurologique et convulsions, TDR cardiaques

**Spontané** ou déclenché par la **chimiothérapie ou les corticoïdes** ; principalement en cas de forte masse tumorale, index de prolifération important, chimio sensibilité.

- Principalement dans les LAL, LAM, lymphome de Burkitt ou LNH de forte masse, LLC...
- Plus rares dans les cancers solides mais possible dans les cancers bronchiques à petites cellules, tumeurs germinales de forte masse.

**Bilan biologique de débrouillage** : iono complet et recherche du potentiel retentissement (bilan rénal et hépatique, LDH)

### Prise en charge

Analyse du risque avant tout, suppression de tous les apports K<sup>+</sup> et Ph et fractionnement des traitements si grosse masse initiale.

**Hyperhydratation**, et traitement symptomatique : kayexalate, Renvela pour le Ph, **pas de correction de l'hypocalcémie** car risque de précipitation avec le Ph !!!

- Pas d'intérêt à alcaliniser les urines (*et interdit une fois la lyse avérée*), pas de correction des hypokaliémies ou hypophosphorémies avant un début de traitement !
- **Pas de diurétique** sauf avis contraire néphro/réa, surveillance diurèse.

**Traitement hypo-uricémiant** : **Fasturtec** 0,2 mg/kg/jour en IVL 30 min, (attention possible réaction d'hyper sensibilité et de bronchospasme, Cl si déficit G6PD)

- **Allopurinol** si bas risque : 200 à 400 mg/m<sup>2</sup>/jour POS, à adapter à la clairance
- Attention : rash cutané voire possible Syndrome de Lyell et cytolyse hépatique

**Surveillance biologique rapprochée**, et avis réa pour EER rapidement en cas d'IRA, anurie, hyperkaliémie ou augmentation rapide du phosphore.

### Facteurs de risque :

- Type de néoplasie
- Masse tumorale (taille de la tumeur, métastases, LDH ++)
- Intensité de la chimiothérapie initiale
- IRC pré existante, néphrotoxiques ou déshydratation associée.

## SAM : syndrome d'activation macrophagique

### [1] Physiopathologie

Activation incontrôlée du système immunitaire (*Lymphocytes T CD8 et NK*), responsable d'une **tempête cytokinique**.

### [2] Clinique

- Fièvre, SMG, HMG, ADP
- Atteinte pulmonaire, neurologique, gastro-intestinale, rénale et cutanée possibles.

### [3] Paraclinique

**Hémo-phagocytose médullaire** : aide au diagnostic mais n'y est pas indispensable.

**Myélogramme** à répéter en cas de résultat négatif car peu sensible.

=> **Critères diagnostiques** selon le Hscore : (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>)

### [4] Etiologie

INFECTIEUX ; NEOPLASIQUE et en particulier hémopathies lymphoïdes ; MALADIES AUTO-IMMUNES

### [5] Traitement

- **Traitements « symptomatiques »** : transfusions, corrections des troubles hydroélectrolytiques, antibiothérapie en cas de neutropénie fébrile
- **Traitement étiologique** : Chimiothérapie si hémopathie
- **Traitement spécifique** : (*suppression activation T*)
  - **Corticothérapie** 1 mg/kg IV : attention si étiologie infectieuse, attention si absence d'anapath sur une hémopathie
  - **VP16 (ETOPOSIDE)** : agent cytotoxique 150mg /m<sup>2</sup> J1 +/- J2 IV (*action anti-lymphocytes T cytotoxiques*)

### Biologie :

- Pancytopénie ; Augmentation des LDH
- Diminution du Fibrinogène < 1,5g/L
- Augmentation de la ferritine > 500µg/L
- Augmentation des triglycérides > 3mmol/L
- Cytolyse hépatique ou cholestase ictérique
- Hyponatrémie

## Références

- Protocoles "Gestion des urgences en hématologie" du CLB

## Contexte

- Reflexe : cf. Fiche n°1 - Check-up en cas d'urgence
- Les 2 « super » urgences de l'IRA : l'obstructive et la GNRP
- Signes de gravité nécessitant un avis réa (hémodialyse ?)

IRA	Fonctionnelle	Organique
Urée/Créat P	> 100	< 50
Na+ U	< 20 mmol/L	> 40 mmol/L
FE urée	< 35%	> 35-40%
Na/K U	< 1	> 1

(FE urée reste interprétable sous diurétiques)

- o Hyperkaliémie: kaliémie et ECG en urgence
- o Acidose métabolique : RA et TA sur iono / GDS-lactates
- o OAP hydrostatique : crépitants pulmonaires/ SpO2 / RTx
- o Choc
- o Anurie
- Bien distinguer l'origine de l'IRA : fonctionnelle / organique / obstructive
- Essai clinique : CTCAE :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lésion rénale aiguë	↑ du taux de créatinine > 264 µmol/L ↑ > 1,5-2 N de base	↑ > 2-3 N de base	↑ > 4 N de base ou > 352 µmol/L Hospitalisation indiquée	Dialyse nécessaire

## Clinique et bilan

### Clinique

- Affirmer l'IRA : cf. classification KDIGO / Vérifier l'existence d'une IRC sous-jacente
- Recherche de signes de gravités
  - o OAP : crépitants / HTA
  - o Oligurie / Anurie
  - o Acidose
  - o ECG : hyperkaliémie (cf. Fiche n°20 - Dyskaliémies aiguës)
- Recherche de signes obstructifs : globe / TR / colique néphrétique (BU)
- Évoquer autres causes : œdèmes / hématurie/protéinurie
- Surveillance de la diurèse des 8 h : indication SAD large

### Bilan minimal

- Échographie réno-urétéro-vésicale en urgence : recherche d'un syndrome obstructif urinaire. Si présent : avis urologique en urgence
- Ionogramme + créatinine + urée plasmatique et urinaire (indices U/P - Na/K)
- Kaliémie
- GDS-lactates (acidose)
- RTx si signes d'OAP cliniques
- BU-sédiment

## Conduite à tenir

- Avis réanimateur : si signes de gravité / évoquer un transfert en service de soins adapté
- Néphroprotection :
  - o Arrêt metformine, AINS, IEC, antialdostérone, ARAII, aminosides, diurétiques, HBPM / pas d'HBPM
  - o Éviter injection de produits iodés (si indispensable: protocole dédiés des services de radiologie le plus souvent)
  - o Adaptation des médicaments indispensables selon la clairance
- Traitement étiologique
- Traitement symptomatique
  - o Ré-équilibration hydro-électrolytique : hyperkaliémie (cf. Fiche n°20 - Dyskaliémies aiguës) / acidose (avis réanimateur)
  - o Tenter d'évaluer l'état d'hydratation extracellulaire : langue sèche, pli cutané/ œdèmes, TA, évolution des protides sanguins et de l'hématocrite
  - o Si rétention hydro-sodée
    - Hyperhydratation extracellulaire : diurétiques de l'anse Furosémide® PO ou IV / EER en l'absence de réponse ou si OAP
    - Hyperhydratation intracellulaire : réguler l'apport des solutés hypotoniques
  - o Maintien de la diurèse
    - Si hypoTA ou choc : remplissage NaCl 0,9 % 1L débit libre PAM ≥ 65 mmHg (si pas d'OAPc clinique)
    - Si IRA à diurèse conservée : Apport hydrique suffisant = diurèse + 300-500 mL/j / +/- apport de NaCl selon le bilan entrées/sorties
    - Si IRA oligo-anurique : Hydratation par NaCl isotonique 0,9 % (cf DEC)
      - Usages des diurétiques: usage limité après réhydratation / sur avis spécialisé / furosémide IVL 5-10 mg/kg

### - Cas spécifiques

Syndrome de lyse tumorale / rhabdomyolyse	- Hyperhydratation parentérale / alcalinisation des urines - !! Contre-indication formelle aux médicaments néphrotoxiques
---	--

### - Nb :

- o Signaler SAE si essai clinique (cf. classification CTCAE)
- o Vérifier le retour à l'état rénal basal / adapter protocoles de chimiothérapies ultérieurs

## Références

- Classification KDIGO Lameire KI 2013
- Urgences médicales 5<sup>e</sup> édition – Axel Ellrodt (Estem)

Urgence	Risques liés au tableau de : <b>choc hypovolémique et hyperkaliémie</b>
Contexte : Y penser devant	<p>Arrêt ou décroissance récente d'une corticothérapie</p> <p>Délai d'installation du tableau : rapide</p> <p>Signes fonctionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Généraux : fièvre ou hypothermie</li> <li>- Digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales</li> <li>- Neurologiques : confusion, troubles de la vigilance, désorientation temporo-spatiale. Myalgies</li> </ul> <p>Biologie : hyponatrémie + hyperkaliémie (hypoaldostéronisme)</p>
Étiologies (par ordre de fréquence)	<p>Arrêt d'une corticothérapie prolongée</p> <p>Décompensation d'une ISC connue : rechercher un facteur déclenchant</p> <p>ISA inaugurale, rechercher :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombose bilatérale (faire bilan de SAPL)</li> <li>- Hémorragie chirurgicale, traumatique, néoplasique</li> </ul>
Facteurs de décompensation d'une ISC connue	<p>iatrogénique : inobservance / prise de diurétiques ou laxatifs, opiacés, sédatifs, anti-épileptiques</p> <p>Évènement intercurrent : infection / traumatisme / grossesse / tout stress / intervention chirurgicale</p> <p>Déficit hydrosodé : régime sans sel, pertes hydrosodées (diarrhées / vomissements / sueurs / coup de chaleur), prise de diurétiques ou laxatifs</p>
To note	Peu de risque d'ISA clinique tant que la posologie des glucocorticoïdes est supérieure à une dose substitutive (5 à 7 mg prednisone)

## Clinique et bilan

### Clinique

- Déshydratation sévère : hypoTA / tachycardie
- Rechercher des signes de choc hypovolémique
- BU et glycémie capillaire

### Bilan

- NFS-P: hémococoncentration
- Ionogramme sang + glycémie : **hyponatrémie / hyperkaliémie / hypoglycémie**
- Bilan rénal : créatininémie : IRA fonctionnelle (hypovolémie)
- ECG : signes d'hyperkaliémie ? ondes T pointues diffuses / QRS larges / TV
- Cortisolémie : à prélever (mais ne pas attendre le résultat)

## Conduite à tenir

- **Traiter comme ISA dès la suspicion clinique et faire bilan en urgence après**
- Réflexe : check-up situations urgentes (cf. Fiche n°1) / avis réanimateur
- Arrêt de tout médicament aggravant (laxatif / diurétiques)
- Traitement curatif : **Hémisuccinate d'hydrocortisone (glucocorticoïde) : bolus 100 mg IVD ou IM.** Puis 50 - 100 mg/6 h en IVL sur 24 h (ou 200 mg IV au PSE) pendant 4-5J avant relais PO. Le lendemain : dose réduite de moitié. Décroissance poursuivie pour arriver en 4-5 jours à la dose de 20 mg per os. *Nb : pas de nécessité de substitution en minéralocorticoïdes à la phase aiguë*
- Traitement symptomatique
  - Expansion volémique : Si choc = remplissage par NaCl 0,9 % pour PAM > 65 mmHg
  - Réhydratation :
    - Supplémentation en glucose par G5 (2L en 2h puis 2-4L sur 24h)
    - Réhydratation hydrosodée: ajout de 9 g de NaCl par litre de G5
    - **PAS de supplémentation potassique**
  - Traitement de l'hyperkaliémie associée
- Traitement étiologique le cas échéant (sepsis / IDM / thrombose...)
- Surveillance
  - Clinique : conscience / diurèse / T / FC / PA / glycémies capillaires
  - Paraclinique : Iono sg 1 x/4h / ECG jusqu'à normalisation de l'hyperkaliémie
- Faire un bilan étiologique si IS non connue
- Bilan hormonal pour confirmer le diagnostic (inutile en urgence, le traitement joue le rôle de test diagnostique)

Insuffisance surrénale primitive	Insuffisance corticotrope
Cortisolémie 8h : basse	Cortisolémie et ACTH 8h : basses
ACTH 8h : haute	Aldostérone et rénine : normales
Aldostérone basse / rénine haute	Test Synacthène® : négatif (10 % de faux positifs)
Test Synacthène® : négatif	

- Faire un bilan étiologique après la prise en charge urgente
  - Si terrain d'ISC : chercher un facteur décompensant
    - Pour infection : RTx / ECBU / hémocultures
    - Pour IDM = ECG / troponines
  - Si **ISA inaugurale sans ISC sous-jacente** : rechercher thrombose veines surrénales : TDM abdominal en urgence +/- bilan de SAPL

## Références

- Urgences médicales 5<sup>e</sup> édition – Axel Ellrodt (Estem)
- SF endocrinologie

Niveaux de risque	Vésicants : responsables de nécrose sévère Irritants et Non-Irritants : → Conditionnent la conduite à tenir			
	Vésicants		Non-irritants	
	Groupe Ia	Groupe Ib	Groupe III	
Produits	<b>Anthracyclines:</b> Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine Idarubicine  <b>Autres:</b> Actinomycine D Amsacrine Carmustine Copanlisib Dacarbazine Dactinomycine Fotémustine Lurbinectedin Mitomycine C Mitoxantrone Nab-Paclitaxel Paclitaxel Paclitaxel-Albumine Streptozocine Trabectedine Treosulfan	<b>Vinca Alcaloïdes:</b> Vinblastine Vincristine Vindésine Vinflunine Vinorelbine	<b>Groupe II</b> Arsenic trioxyde Bendamustine Blinatumomab Brentuximab-Vedotin Busulfan Cabazitaxel Carboplatine Cémipimab Cisplatine <sup>1</sup> Cytarabine-liposomale Daunorubicine-liposomale Docétaxel Doxorubicine-liposomale Durvalumab Elotuzumab Eribuline Etoposide Etoposide- phosphate Fluorouracil Gemtuzumab-ozogamicin Ipilimumab Irinotécan Irinotécan-liposomal Isatuximab Ixabepilone Mesna Nélarabine Nivolumab Oxaliplatine Panitumumab Pentostatine Pralatrexate Siltuximab Temozolomide Teniposide Topotécan Trastuzumab-emtansine	<b>Groupe III</b> Asparaginase : <i>E. coli</i> ; Erwinase Atezolizumab Bevacizumab Bléomycine Bortezomib Carfilzomib Cetuximab Cladribine Clofarabine Crisantaspase Cyclophosphamide Cytarabine Daratumumab Décitabine Dinutuximab Fludarabine Gemcitabine Ifosfamide Inotuzumab-Ozogamicin Melphalan Methotrexate Mitoguazone Obinutuzumab Olaratumab PEG-asparaginase Pembrolizumab Pemetrexed Pertuzumab Raltitrexed Ramucirumab Rituximab Tafasitamab Temozolomide Thiotepe Tocilizumab Trastuzumab

## Clinique

Signes aigus	Brûlure, picotement Douleur au point d'injection Absence de retour veineux Réaction inflammatoire locale : rougeur / gonflement / œdème induration au niveau de la veine perfusée
Signes retardés	Nécrose / Ulcération / Infection

## Prise en charge

- !! Manipulation avec blouse, gants et masque
- Le traitement doit être mis en place : **idéalement dans les 10', (plus réaliste : dans l'h) - obligatoirement dans les 24h suivant l'extravasation.** Après 24 heures, le traitement n'est plus curatif mais vise à limiter les dommages.

- Mesures générales à toute extravasation
  - Arrêter l'injection et déconnecter la perfusion (en laissant en place l'aiguille ou le cathéter)
  - Aspirer à l'aide d'une seringue le maximum de cytotoxique extravasé et 3 à 5 mL de sang avec une seringue de 20 ml contenant 5 ml de NaCl 0,9 %
  - Si présence de cloques : aspirer le liquide infiltré par vois SC à l'aide d'une aiguille courte (une aiguille et une seringue par aspiration)
  - Injecter par l'aiguille en place 5 à 10 mL de NaCl isotonique à 0,9 % (pour diluer le médicament, sauf pour la doxorubicine liposomale Caelyx®)
  - Puis, retirer le dispositif d'injection en aspiration continue
  - A l'aide d'une aiguille courte, aspirer par voie sous-cutanée le maximum de liquide infiltré (sous couvert de Xylocaïne) et rincer avec du sérum physiologique par voie sous-cutanée
  - Délimiter les contours de la zone extravasée (avec stylo peau ou équivalent indélébile !)
  - Appliquer des compresses froides (vasoconstriction locale) sauf POUR VINCA-ALCALOÏDES et DOCETAXEL = application de CHAUD et OXALIPLATINE (ne rien appliquer = risque aggraver neuropathie)
  - Appliquer une crème apaisante type Betneval ou Bethamethasone crème toutes les 24h pendant 3 jours
  - Prévenir le médecin référent
  - Noter sur le dossier du malade les paramètres suivants : médicament extravasé, concentration, volume extravasé estimé, état du site, actions mises en place.
  - Surveillance
  - Laisser la zone extravasée à l'air libre (PAS DE PANSEMENTS OCCLUSIFS)

- Pour les PRODUITS VESICANTS
  - Appeler le chirurgien plasticien pour discuter une prise en charge chirurgicale
  - Antalgie adaptée au niveau de douleur (cf. Fiche n°48 - Douleur)
  - Pour les ANTHRACYCLINES (seule classe ayant un antidote) : **ANTIDOTE SAVENE® (dexrazoxane)** : administrer dans les 6 heures après l'extravasation, dans une veine large, dans le membre opposé ou dans le même membre en amont à celui de l'extravasation :
    - J1 : 1 000 mg/m<sup>2</sup> - J2 : 1 000 mg/m<sup>2</sup> (au même horaire +/- 3h) - J3 : 500 mg/m<sup>2</sup> (au même horaire +/- 3h)
      - Perfusion IV sur 1 à 2 heures
      - Utilisation concomitante de dispositifs de refroidissement non recommandée (arrêt du froid 15 minutes avant et reprise 4 heures après)
      - Patients avec surface corporelle > 2 m<sup>2</sup> : la dose unique ne doit pas dépasser 2 000 mg
  - Surélever le membre
  - Information du patient sur le risque agressif local / de chirurgie / de surinfection
  - Hospitalisation pour surveillance avec contrôle cutanée toutes les 2h
  - Application froid : toutes les 8h pendant 3 jours pendant 1 heure et renouveler jusqu'à disparition de l'érythème
  - Laisser sécher à l'air libre
  - Bethamethasone crème à appliquer toutes les 24h pendant 7 jours

## Déclaration en pharmacovigilance

## Références

- Fiche Omedit 2010 <http://omedit.e-santepaca.fr/sites/omedit.e-santepaca.fr/files/u19/CHU%20de%20Nice%20Extravasation.pdf>
- <https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/extravasation.pdf>

Contexte	Diagnostic : clinique / Prodromes : flush / céphalées / rhinorrhée / prurit / dysesthésies (!! Traitement en urgence)
Niveaux de risque	Critères d'anaphylaxie probable : quand l'1 de <b>ces trois situations cliniques</b> apparaît brutalement (Sampson <i>et al.</i> )
	<b>1</b> : Installation aiguë (minutes à quelques h) d'une atteinte cutané- muqueuse de type urticarienne <sup>1</sup> <b>ET au moins</b> un des éléments suivants : - Atteinte respiratoire <sup>2</sup> - Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes <sup>2</sup>
	<b>2</b> : <b>Au moins deux</b> des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un <b>probable allergène</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) : - Atteinte cutanéomuqueuse <sup>1</sup> - Atteinte respiratoire <sup>2</sup> - Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes <sup>3</sup> - Signes gastro-intestinaux persistants <sup>4</sup> (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
	<b>3</b> : Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) : adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle
	PAS : pression artérielle systolique. <sup>1</sup> Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc. <sup>2</sup> Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc. <sup>3</sup> Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. <sup>4</sup> « persistant » = symptomatologie encore présente au moment du contact médical.
Nota Bene	Les manifestations cutanéomuqueuses isolées - Ne constituent pas une anaphylaxie - Sont souvent inaugurales - Absentes dans 15 % des cas (retardent le diagnostic)  Formes inhabituelles : aggravation progressive (forme protractée) ou biphasique - 2 <sup>e</sup> phase : dans les 4 à 12 h après les 1 <sup>er</sup> symptômes, 72 h max / peut être + sévère que les manifestations initiales / peut être favorisée par retard ou défaut d'adrénaline ou corticoïdes - Justifie une <b>surveillance de 6 h minimale</b> après signes d'alertes initiaux
Anti-néoplasiques	Sels de platine : provoquent des réactions allergiques plus tardivement, après plusieurs cycles Taxanes : responsables d'allergies dès les premiers cycles. Instaurer un traitement préventif (corticoïdes) systématique

## Clinique

STADE 1	SIGNES CUTANÉS surtout érythème généralisé, urticaire, angiœdèmes
STADE 2	SYMPTOMES SANS MENACE DU PRONOSTIC VITAL signes cutanés / hypotension / difficultés respiratoires, toux
STADE 3	SYMPTOMES AVEC MENACE DU PRONOSTIC VITAL collapsus / tachycardie / bradycardie / bronchospasme
STADE 4	ARRÊT CARDIAQUE et/ou RESPIRATOIRE

- Signes de choc : (PMZ) tachycardie / collapsus / oligurie / !! pas de marbrures
- HypoTA +/- collapsus (PAS < 90 mmHg) avec PAD abaissée (car vasoplégique)
- Toute dyspnée inspiratoire : évoquer un œdème laryngé

## Bilan

- **Tryptase sérique** : tube sec ou EDTA / horodater tube, heure et date de début symptômes / peut attendre jusqu'à 48 h à température ambiante (pic à 1 h / décelable pendant 6 h)
- Histamine : dosage non recommandé en routine
- Bilan de choc :
  - o GDS avec lactatémie (acidose métabolique et hyperlactatémie)
  - o Bilan hépatique
  - o Ionogramme sang / urée / créatinine
  - o NFS-P / TP TCA (CIVD ?)
  - o Troponine / CPK

## Conduite à tenir / prise en charge (cf. algorithme RFE 2016 au verso)

- Si signes de gravité (Stade 3 ou 4) : alerte anesthésiste - réanimateur (journée) / SAMU (nuit)
- Conditionnement type *choc / gravité* :
  - o Être entouré : 1 IDE et 1 AS dédiées
  - o Chariot urgence en chambre + défibrillateur
  - o Scope si disponible sinon dynamap® en chambre
  - o Abord veineux : 2 VVP 16 - 18G !! pour le remplissage
  - o Si absence = ne pas retarder l'adrénaline (IM) = **aucune contre-indication absolue à l'utilisation de l'adrénaline en cas d'anaphylaxie**
- ARRÊT de l'allergène potentiel (arrêt produit perfusé / ne pas rincer / enlever toute la tubulure) : en pratique = arrêt de TOUS traitements
- Mise en décubitus dorsal / surélever les jambes à 90°
- Assurer la liberté des VAS

- Stabilisation hémodynamique (Objectif : PAM  $\geq$  65 mmHg)
  - o Adrénaline :
    - grade I et II : pas d'adrénaline
    - grade III (choc): bolus 100-200  $\mu\text{g}$  = **0,01 mg/Kg en IM ; max 0,5 mg / face latéro-externe du 1/3 moyen de la cuisse (y compris si patient sous anti-thrombotique)**
    - grade IV (arrêt) : bolus 1 mg/4 min en IVD puis 5 mg à partir du 3<sup>e</sup> (renvoi Fiche n°2)
  - o Remplissage vasculaire : commencer par cristalloïdes (NaCl ou Ringer lactate), débiter par 500 ml en débit libre jusqu'à 20 ml/kg. Perfuser 5 à 10 ml/kg dans les 5 premières minutes.
- Oxygénothérapie : masque haute concentration objectif SpO<sub>2</sub> > 95%.
- Corticoïdes : PREDNISOLONE 1 à 2 mg/kg PO (ou MP en IV).
- Si bronchospasme :  $\beta$ 2-mimétique (SALBUTAMOL) 5 mg/20 min en nébulisation +/- IV si échec.
- Anti-histaminiques (efficacité uniquement sur les signes cutanéomuqueux) : POLARAMINE (anti-H1) en IV : 1 ampoule de 5 mg/ml ou DESLORATADINE 5 mg per os.

**Nb**

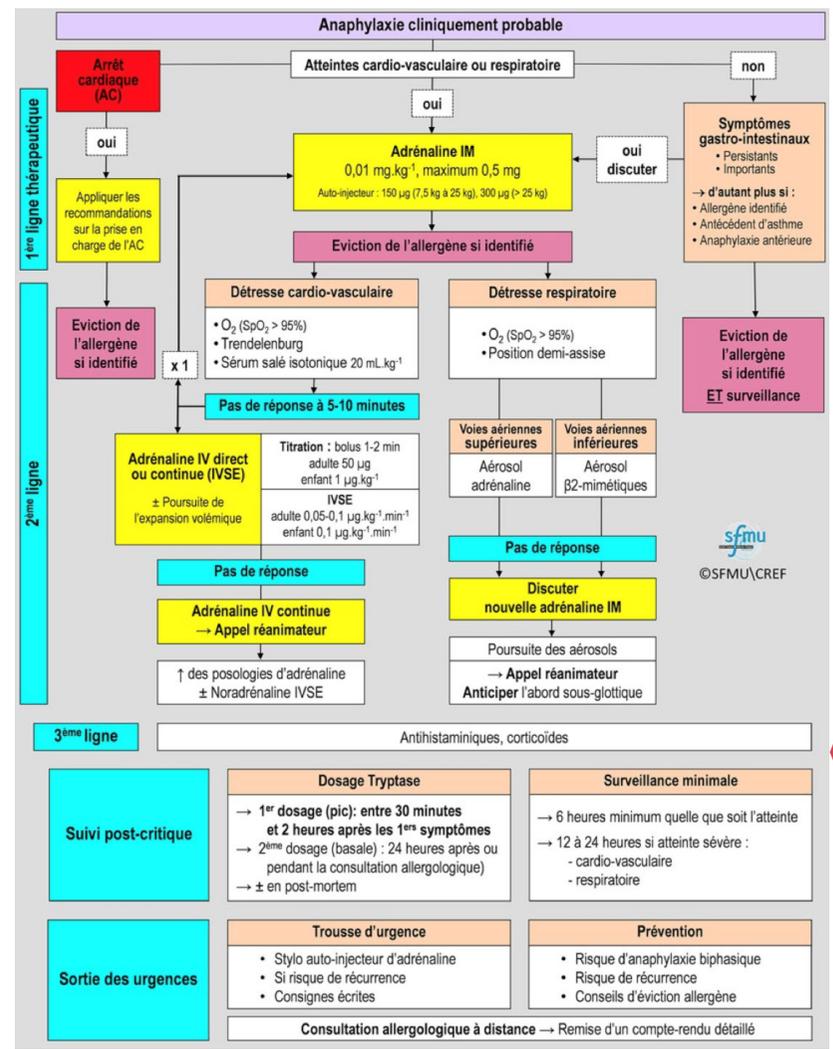
- Adrénaline : la voie IV n'est pas recommandée en première intention (réservée aux formes réfractaires et/ou instabilité HD et/ou ACR imminent).
- Contre-indication à vie de l'allergène en cause : en valeur dans le dossier médical.
- Bilan allergologique à programmer à distance.
- Déclaration protocolaire si patient inclus dans protocole thérapeutique.
- Si tryptase prélevée à 30' de l'anaphylaxie : ne pas oublier de prélever un tryptase basale 24 h après l'épisode.

**Diagnostics différentiels**

- Exacerbation d'asthme (dyspnée inspiratoire toux) (pas de douleurs abdominales ni signes cutanéomuqueux)
- Attaque de panique (pas de signes cutanéomuqueux, ni dyspnée ou hypotension)
- Angio-cedème à bradykinine non histaminique (cedème blanc mou / inefficacité / antihistaminiques, corticoïdes ou adrénaline)

**Références**

- Consensus SFMU SFA / Ann. Fr. Med. Urgence (2016) (DOI 10.1007/s13341-016-0668-2)
- Annexe : algorithme de prise en charge d'une anaphylaxie – RFE 2016



**En pratique pour adulte > 50kg :**

- adrénaline IM : 0,5mg
- adrénaline IV : 50 $\mu\text{g}$  / 1-2 min (0,1 mg dilué dans 10 mL => 5ml pour 50  $\mu\text{g}$ )
- aérosol adrénaline : 5mg dans 5ml sur 20min
- aérosol salbutamol : 5mg dans 5ml sur 20min

**Focus : réactions aux antinéoplasiques**

Hypersensibilité (HS) au médicament = réaction d'allure allergique associée à la prise de médicament  
 Réactions (type, délai de survenue) liée au mécanisme sous-jacent :  
 - **HS allergique** = rare, peut être grave, nécessite 1er contact : phase d'immunisation => réaction spé = **reproductible**  
 - **HS non allergique** = fréquent, le plus souvent non grave => réaction non spé = effet toxique +/- reproductible  
 Mécanismes des réactions allergiques :

Réaction	Mécanisme	Exemple Clinique	Ex. de ttt pourvoyeurs
<b>Type I</b>	Médiée par les IgE	Urticaire / angio-O / anaphylaxie	+++ : Sels platine, taxanes, cetuximab *
<b>Type II</b>	AC cyto-toxiques	Cytopénies (GR, Plq, ...)	Anémie hémolytique oxaliplatine (très rare)
<b>Type III</b>	Complexe Ag-Ac	Vasculite (risque rénal)	Méthotrexate (très rare)
<b>Type IV</b>	Médié LT	Dermite de contact	Anthracyclines (très rare)

	HS non allergique (90%)	HS allergique (< 10%)
<b>A la 1ère administration</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b> : nécessite un 1er contact <small>*Sauf CETUXIMAB après morsures tiques</small>
<b>Sévérité</b>	Rare (éruption isolée)	<b>Fréquente</b> (éruption non isolée)
<b>Délai</b>	En général > 1h	Le plus souvent < 1h (qq min)
<b>Dose dépendance</b>	Oui	Non (si petite dose symptômes souvent moins intenses mais présents)
<b>Nbre de médicaments</b>	Plusieurs	Un seul ( <b>spécifique</b> ) ou <b>réaction croisée</b> (même famille)
<b>Atcd</b>	Atopie +, urticaire +	Atopie +/-, pas d'urticaire
<b>Réintroduction</b>	Oui	<b>NON (ou encadrée)</b>

**Syndrome de relargage cytokinique** (CRS : Cytokine Release Syndrom)  
 Contexte : H+1/2 après perf. / 1er Rituximab / CAR-T cells / masse tumorale ++  
 Terrain à risque : insuffisance respiratoire / infiltrat pulmonaire interstitiel  
 Clinique : tableau d'IRespi sévère = Dyspnée sévère + bronchospasme / frissons / tremblements / angio-œdèmes  
 Biologie : hyperuricémie / hyperK+ / hypoCa++ / hypoPh / IRA / LDH ↑  
 Radio : infiltrat interstitiel pulmonaire / œdème pulmonaire  
**Attention ! Une amélioration rapide des signes peut être suivie par une aggravation** : surveillance jusqu'à disparition du sd de lyse tumorale ou de l'infiltrat.  
 Après disparition des signes : nouveau traitement possible, récurrence CRS rare.

**Spécificités des réactions aux perfusions : Prise en charge**

<b>Immédiatement</b>	- Stop perfusion / Ne pas rincer la tubulure. Rechercher signes de gravité (SG) => si oui cf. Fiche n°29 - Anaphylaxie et pas de reprise avant avis séniorisé - Réaction légère = éruption cutanée / prurit / pas de signes généraux : dans ce cas il est souvent possible de reprendre la perfusion 20 min après 1 ampoule de POLARAMINE 5mg. <i>Taxanes et Platines 1ère exposition</i> : stop perfusion / anti-H1 / reprise possible si pas de SG et signes vitaux stables / ne pas continuer si rechute / aggravation des symptômes. <i>Platines 2ème exposition</i> : stop perfusion / anti-H1 et CTC / reprise idem (pas de SG). <i>Rituximab</i> : anti-H1, CTC, reprise au palier antérieur souvent efficace.
<b>Consigner +++</b>	- Identifier le médicament suspect : thérapie en cours + enquête d'automédication + noter tous les médicaments administrés < 1h : PENSER A L'ALLERGIE AU LATEX (1% pop) - Délai d'apparition des signes, grade, durée et nombre d'administration (s) antérieure (s). Traitements faits pour résolution de l'incident et évolution
<b>Biologie</b>	- <b>Tryptase (tube sec), à H0, H+90min, H+24h</b> post accident (tryptase 24h = rechercher une mastocytose, ou mesure taux basal vs élévation) - <b>Histamine (EDTA)</b> : envoi dans les 2h (moins important que tryptase) - Dosage IgE totales : aucun intérêt. <b>Dosage IgE spécifique</b> : peu sont disponibles (latex, curare, pénicillines, anti a-gal)
<b>A prévoir</b>	- Si SG : consult allergo. / envisager changt de molécule / désensibilisation - Si réaction sans SG : envisager consultation allergologie - Explorations à 6 semaines (phase refractaire) : tests cutanés +/- bio

**Réactions retardées = lésions cutanées fixes**

- De quelques heures à 24h post administration
- Lésions fixes, souvent fébricule, fièvre
- Rarement allergique : souvent régression < 1 semaine
- Signes de gravité :
  - o Cliniques : Fièvre élevée / Lyell (Nikolski +) / Steven-Johnson (ulcérations muqueuses) / DRESS (polyADP, SMG, œdème visage et lésion fixe corps)
  - o Biologiques : bilan hépatique (cytolyse), insuffisance rénale, NFP : éosinophilie > 1000, syndrome d'activation macrophagique (20% des DRESS)

**Références**

Pr EBérard : intervention orale, Centre Léon Bérard « Raisonnement médical devant une suspicion d'allergie au médicament utilisé en oncologie » mars 2019  
 Prise en charge de l'hypersensibilité associée aux chimiothérapies à base de taxanes et cisplatine. Direction Québécoise de cancérologie, 2013. www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

<b>Généralités</b>	<p>TNE = tumeurs rares, peuvent survenir dans tout l'appareil digestif + pulmonaire Particularité = possibilité de sécrétion d'hormones (sérotonine, VIP, glucagon ...) avec des manifestations cliniques aiguës 3 questions à se poser pour raisonner :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Différenciée ou peu différenciée ?</li> <li>- Localisation : cadre duodéno pancréatique ou grêle/bronche ?</li> <li>- Fonctionnelle ou non ?</li> </ul> <p>!! Ne pas oublier : <b>RCP dédiée = RCP RENATEN</b> (réseau national, en centre expert : présentation RCP + essais cliniques + relecture réseau anapath TENPATH)</p>
<b>Différenciation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TNE différenciées : 3 grades (G1 =&gt; 3) en fonction de l'index de prolifération</li> <li>- CNE (carcinome neuroendocrine) : peu différencié avec des index de prolifération (grade 3) le plus souvent &gt;60%</li> </ul>
<b>Quoi faire en pratique ?</b>	
<b>Clinique</b>	<p>Chercher un syndrome sécrétoire clinique = <b>tumeur fonctionnelle ou non ?</b> =&gt; Surtout pour les tumeurs différenciées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profils différents : insulinome, gastrinome, somatostatine, VIPome, ...</li> <li>- Attention au Syndrome de Zollinger Ellison (gastrine) : ulcères oesophagiens + gastriques + duodénaux après le D2 nécessitant de <u>fortes doses d'IPP (&gt;80mg) ne devant jamais être stoppés !</u></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>&gt;&gt;&gt;&gt;&gt;&gt;&gt; SYNDROME CARCINOÏDE (sérotonine) &lt;&lt;&lt;&lt;&lt;&lt;&lt;&lt;&lt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les tumeurs du grêle essentiellement (+ bronchique)</li> <li>- PEC en priorité car <b>complications aiguës possibles</b> et retentissement sur QDV</li> <li>- Lié à la sécrétion de substances vasoactives (sérotonine++)</li> </ul> <p>Sa présence indique soit une forte masse tumorale (excès de production), soit une atteinte hépatique (dépassement des capacités de métabolisation et de dégradation hépatique) pour les tumeurs du grêle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinique : flush, diarrhées (pouvant être majeures +++) <b>voir choc (type anaphylactique ou hypovolémique)</b></li> </ul> <p>Subaiguë/chronique : <b>cœur carcinoïde</b>, survenant chez plus de 50% des patients avec syndrome carcinoïde de pronostic sombre = dépistage + suivi par des équipes entraînées ; atteinte cœur droit, avec valvulopathie (tricuspide ++) pouvant nécessiter une chirurgie de remplacement valvulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prémédication : sd carcinoïde ++ lors des gestes/examens :</b></li> </ul> <p><b>Octréotide SC</b> ou au PSE (si anesthésie générale) en fonction des gestes à réaliser En cas de syndrome sécrétoire réfractaire aux analogues de la somatostatine, introduction de traitements anti-tumoraux : embolisations ...</p>

<b>Traitements</b>	<b>Principes généraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>L'urgence</b> est toujours au contrôle du syndrome sécrétoire +++</li> <li>- Toujours envisager une prise en charge chirurgicale (même si M+).</li> <li>- Atteinte métastatique hépatique secondaire fréquente: traitements locaux (chémo-embolisation, métastectomie, etc.).</li> </ul>
	<b>Traitements selon la localisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grêle : analogues de la somatostatine, embolisations hépatiques, RIV (Radiothérapie Interne Vectorisée), Évérolimus (10mg), très rares indications d'interféron ou chimiothérapie.</li> <li>- Duodéno pancréatique : chimiothérapie en première ligne, Sunitinib, Évérolimus, analogues de la somatostatine. Toujours raisonner en fonction du profil évolutif.</li> </ul>
	<b>Analogues de la somatostatine = action antitumorale ET sur le sd sécrétoire</b>	<p><b>Lanréotide (Somatuline LP) : 60, 90 ou 120 mg/28j</b> <b>Octréotide retard (Sandostatine) : 10, 20, 30 mg/28 jours</b></p> <p>Même indication, même efficacité . Possibilité de rapprocher les injections à tous les 21 jours si échappement. Attention risque d'ischémie mésentérique à l'introduction des analogues en présence de masse rétractile/ADP mésentérique (vérifier absence de souffrance du grêle au TDM avant introduction des analogues des le SMS : <b>si douleurs abdo dans les suites de l'introduction =&gt; TDM en urgence</b></p>
	<b>URGENCE THÉRAPEUTIQUE</b>	<p>= <b>CNE : tumeur peu différenciée très agressive</b> <b>Chimiothérapie par CDDP-VP16 sans attendre validation RCP</b></p>

**Références**

- Recommandations ENETS 2016
- TNCD
- <http://www.reseau-gte.org>

## Partie 2

# THÉRAPEUTIQUES ANTI-NÉOPLASIQUES

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>HEMATOLOGIQUE</b>				
Hémoglobine (g/dL)	< 10,0 g/dL	< 10,0 - 8,0 g/dL	< 8,0 - 6,5 g/dL Transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
PNN (/mm <sup>3</sup> )	< 1500/mm <sup>3</sup>	< 1500 - 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000 - 500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	< 75,000	< 75,000 - 50,000	< 50,000 - 25,000	< 25,000
<b>GASTRO-INTESTINAL</b>				
Diarrhée	≤ 4 X nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	4 à 6 X nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	≥ 7 X nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
Nausée	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une alimentation artificielle (AE ou AP) ou hospitalisation	—
Mucite	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Douleur modérée ; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	PEC en urgence
Bilirubine	N - 1,5N	1,5 - 3 N	3 - 10N	> 10N
Transaminases	N - 3N	Asymptomatique et 3 - 5N ; > 3N et symptomatique (fatigue, nausées, vomissements, douleur HCD, fièvre, rash, ou éosinophilie)	5-20N ; >5N pendant plus de 2 semaines	> 20N
<b>RENALE</b>				
Créatinine	> 1,5 à x 2,0 fois la valeur de base	> 2 à 3 fois la valeur de base	> 3 fois la valeur de base ; hospitalisation requise	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une dialyse
Protéinurie	1+ ; protéinurie < 1,0 g/24 h	2 - 3+ ; protéinurie entre 1,0 et 3,4 g/24 h	Protéinurie > 3,5 g/24 h	—

CUTANÉE				
Alopécie	< 50 %, non visible de loin	> 50 %	-	-
Syndrome main-pied	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Modifications cutanées avec douleur ; interférant avec les AIVQ	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les AEVQ	-
ENDOCRINOLOGIQUE				
Insuffisance surrénalienne	Asymptomatique : pas d'intervention	Symptômes modérés : intervention médicale	Symptômes sévères : hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
Hypothyroïdie	Asymptomatique : pas d'intervention	Symptomatique ; limitant AIVQ opothérapie substitutive	Symptômes sévères ; limitant AEVQ hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
Hyperthyroïdie	Asymptomatique : pas d'intervention	Symptomatique ; limitant AIVQ : antithyroïdien de synthèse	Symptômes sévères ; limitant AEVQ : hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
Syndrome cushingoïde	Symptômes légers : pas d'intervention	Symptômes modérés : intervention médicale	Symptômes sévères ; intervention médicale ou hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
Hypophysite	Asymptomatique ou symptômes légers : pas d'intervention	Symptômes modérés ; limitant AIVQ : minime, locale ou non invasive intervention	Symptômes sévères ne mettant pas en jeu le pronostic vital ; limitant AEVQ : hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
NEUROLOGIQUE				
Neuropathie périphérique sensitive	Asymptomatique ; perte des ROT ou paresthésies	Symptômes modérés ; interférant avec les AIVQ	Symptômes sévères ; interférant avec les AEVQ	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence
Neuropathie motrice périphérique	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; interférant avec les AIVQ	Symptômes sévères ; interférant avec les AEVQ ; dispositif d'aide requis	Mise en jeu du pronostic vital ; PEC en urgence

Grade 5 = décès.

AIVQ : activités instrumentales de la vie quotidienne.

AEVQ : activités élémentaires de la vie quotidienne.

LSN = limite supérieure de la normale.

LIN = limite inférieure de la normale.

## Références

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*

## Généralités

Mécanismes d'action	Blocage de la multiplication cellulaire et mort cellulaire par interaction avec l'ADN ou avec les protéines de structure nécessaires à la division cellulaire.	
Inhibiteurs de la topoisomérase	Inhibition de la réplication de l'ADN	
	Anti-topoisomérases de type I	Empêche la reconstitution du brin de l'ADN après le clivage, inhibant la synthèse correcte de l'ADN
	Anti-topoisomérases de type II	Création de complexe de clivage $\Rightarrow$ rupture des brins de l'ADN
Intercalant	Coupure ou rigidification de l'ADN	
Alkylants	Formation d'adduits par liaison covalente avec l'ADN > altération de la réplication	
Poisons du fuseau	Poisons du fuseau : effet sur le fuseau mitotique, ciblée sur la tubuline - Vinca-alkaloïdes : Inhibition de la polymérisation - Taxanes : inhibition de la dépolymérisation	
Anti-métabolites	Inhibe la synthèse des acides nucléiques - Anti-pyrimidiques - Anti-foliques	
Autres	<i>Bléomycine</i> : agent scindant l'ADN : cassure simple ou double brin	

## Toxicités

Générales	Hématotoxicité, toxicité digestive (nausées-vomissements, diarrhée), asthénie, alopecie, stérilité, nécrose locale en cas d'extravasation, veinite chronique
Spécifiques	Cf. infra

## Bilan pré-thérapeutique

Commun à tous cytotoxiques : bilan initial	Évaluation du capital veineux pour programmer la pose d'un PAC ou d'un Picc-line Éliminer une grossesse, et contraception adaptée si femme en âge de procréer Cryoconservation d'ovocytes ou sperme au CECOS si nécessaire
Avant chaque cycle	Contrôle biologique : - PNN > 1,5G/L (1G/L si chimiothérapie hebdomadaire), à noter, le taux de leucocytes > 2G/L et de monocyte suggère une récupération médullaire en cours), - Plaquettes > 100G/L - Hémoglobine > 8g/L mais pas de contre-indication absolue car transfusion possible - Bilan hépatique et créatinine Évaluation des effets secondaires depuis le dernier cycle Évaluation des symptômes liés au cancer : douleur, dyspnée Évaluation de l'état clinique : ECOG PS (généralement pas de chimiothérapie si PS $\geq$ 3), appétit, poids, constantes

## Outils

**Interactions médicamenteuses**  $\rightarrow$  !!! attention aux activateurs enzymatiques et IPP, AVK, Statines

- <sup>1</sup>CYP3A4 = une des isoenzymes du cytochrome P450
- Inhibiteurs : Allopurinol, IMAO, Ketoconazole, pamplemousse  $\Rightarrow$  risque de sur-exposition des médicaments substrats de CYP3A4
- Inducteurs : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques, millepertuis, tabac, alcool  $\Rightarrow$  risque de sous-exposition des médicaments substrats de CYP3A4
- Pas d'AVK pendant la chimiothérapie systémique  $\Rightarrow$  HBPM

<sup>2</sup>Principaux néphrotoxiques : **iode / aminosides, amphotéricine B, AINS**

Formule de Calvert (validé seulement avec mesure de la clairance de la créatinine au chrome marqué) : Dose (mg) = AUC cible  $\times$  (DFG + 25)

Formule de Chatelut (validé avec mesure de la créatinine sérique) : Dose (mg) = AUC cible  $\times$  (0,134  $\times$  poids + 218  $\times$  poids (1 - 0,00457  $\times$  âge)  $\times$  (1 - 0,314  $\times$  sexe))/Scr

AUC cible = aire sous la courbe "cible" de carboplatine désirée. DFG = débit de filtration glomérulaire, estimé en pratique par la formule de Cockcroft et Gault [DFG = 0 ml/mn chez l'hémodialysé]

Avec poids (kg) / âge (années), sexe = 0 (hommes) et 1 (femmes), et créatininémie  $\mu$ mol/l

Patients dénutris ou obèse : utilisation de la formule de Thomas (doser cystatine C sérique)

	Cytotoxique	EI	Précautions d'emploi
Inhibiteurs de topoisomérase (IT)	Irinotecan (IV) (prodrogue / métabolisme hépatique CYP450 3A4) IT type I	Diarrhée, survenant souvent vers le 5 <sup>e</sup> jour Sd cholinergique aiguë* (au cours de la perfusion) : - Sulfate d'atropine (0,25 ou 0,50 mg) en SC. - Pas de prévention primaire - Prévention secondaire par atropine Neutropénie	Pré-cure : Bilirubine < 1,5N Attentions Interactions CYP 450 3A4 <sup>1</sup> (cf. supra) Ordonnance type : Loperamide : 2 cp à la première selle liquide puis 1 cp à chaque selle liquide, max 8 par jour ; contacter oncologue si absence d'amélioration en 24- 48 h
	Topotécan (IV ou PO) IT type I	Hématologique	
	Etoposide (VP16) (IV ou PO) IT type II	Toxicité limitante = hématologique (neutropénie) Allergique : réactions anaphylactiques Digestive : moyennement émétisant Risque leucémogène à long terme	
Intercalant	Anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, idarubicine) (IV)	Cardiotoxicité cumulative non réversible (ICG) Toxicité veineuse (VVC) Produit vésicant : risque nécrotique (extravasation) Digestive : fortement émétisant Hématologique : neutropénie/thrombopénie Alopécie / risque leucémogène	Pré-thérapeutique : - Calcul de la dose cumulée reçue - ETT (FEVG)  <b>Nb</b> : dose à risque > 550 mg/m <sup>2</sup> (doxorubicine), > 900 mg/m <sup>2</sup> (épirubicine)
Alkylants : sels de platine Cisplatine (IV)	Cisplatine (IV)	Hautement émétisant (immédiat et retardé) IRA : nécrose tubulaire aigüe Hématologique Neurologique : neuropathie périphérique sensitive pure, au-delà dose cumulée > 600 mg/m <sup>2</sup> (quasi constante) (motrice rare). Définitive ou très lentement réversible Auditiv : acouphènes, surdité (VIII <sup>e</sup> PC)	Hyperhydratation : ≥ 2L/2h (selon protocole) Surveillance : créatinine, iono sang (+ Mg <sup>2+</sup> ) Pré-cure : adapter dose / clairance de la créatinine Ordonnance type : éviter les néphrotoxiques <sup>2</sup> + Anti-émétiques
	Carboplatine (IV)	Moins émétisant Hématologique : thrombopénie J10-J15 Rénale : moins que cisplatine Neurologique : neuropathie sensitive pure Allergique : ➔ risque avec dose cumulée recue	Pré-cure : calcul de dose selon formule de Calvert, Chatelut ou Thomas Pas d'hyperhydratation systématique
	Oxaliplatine (IV)	Digestive : moyennement émétisant / diarrhées Neurologique aigüe (transitoire): dys- ou hypoesthésies des extrémités ; suivant l'administration, majorées par le froid. Rare cas pharyngo-laryngés avec dyspnée. Neurologique chronique : plus rare qu'avec le cisplatine, surveillance +++ ➔ apparition progressive d'une neuropathie périphérique sensitive puis motrice, toxicité dose cumulative Allergique	Conseiller le port de gants/ chaussettes dans les 48 h suivant la chimiothérapie et d'éviter les glaces et l'eau froide

Autres alkylants	Cyclophosphamide (IV) transformation hépatique	Vésicale : lié à la production d'acroléine hépatique Hématologique : neutropénie limitante Pulmonaire : fibrose pulmonaire interstitielle, rare Cardiaque : myocardopathie, toxicité cumulée, ↑ par RT Alopécie Cancers secondaires : délai apparition 4-5 ans	Surveiller : hématuries/ SFU Pré et post cure : prévention par hydratation et uromitexan (selon dose)
	Ifosfamide (IV)	Vésicale (production d'acroléine) Neurologique : encéphalopathie rare mais grave entraînant une somnolence, une désorientation, des troubles de l'équilibre, voire un coma. Toxicité réversible à l'arrêt ou à la diminution des doses. Alopécie	Surveiller : hématuries, et SFU Pré-post cure : prévention systématique = Uromitexan + hydratation, pendant toute la durée du traitement. Relais d'uromitexan PO parfois possible à C2 si bonne tolérance digestive à C1 (↑ poso uromitexan à 4/3 de dose quotidienne)
	Temozolomide (PO)	Hématologique : toutes les lignées. Attention à la lymphopénie Digestive : constipation, nausées/vomissement +++	Administration PO à jeun Lymphopénie < 500 mm <sup>3</sup> ⇔ prophylaxie pneumocystose par Bactrim (1 cp Bactrim® forte 800 mg 3 x/sem)
	Trabectidine (IV) – métabolisme CP450 CYP3A4	Risque de rhabdomyolyse Hématologique marquée Digestive : moyennement émétisant Hépatique : cytolyse hépatique	Pré-cure : surveiller CPK avant toute administration Attention interaction CYP3A4
	Dacarbazine (IV)	Digestive : fortement émétisant Syndrome pseudo-grippal fréquent	

\*Sd cholinergique aiguë : diarrhée précoce, sueurs profuses, crampes abdominales, larmoiements, myosis

et hypersalivation.

## Anti-métaboliques

		Cytotoxique	EI	Précautions d'emploi
Antimétaboliques	Anti-pyrimidique	5-Fluoro-Uracile (IV)	<b>Cutanée : syndrome main pied (SMP)</b> (érythrodermie, puis desquamation de la paume mains et/ou pieds) Cardiaque : troubles de l'ECG, voire SCA ou IC <b>Déficit en DPD</b> : risque de toxicités très importantes (neutropénie, mucite, diarrhée), voire décès	Sd main-pied : - Prévention (cf. Fiche n°55) - Si majeur : interrompre le traitement Dépistage déficit DPD <sup>2</sup> Nb : antidote sous ATU si surdosage accidentel (uridine triacétate (Vistogard))
		Capécitabine (précurseur 5-FU) (PO)	Digestive : <b>diarrhée</b> (50 % des patients) Cutanée : SMP (idem 5-FU) Cardiaque : idem 5-FU <b>Déficit en DPD</b> : risque toxicités graves voire décès (cf plus haut)	Administration PO - 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2x/j pendant 14 jours, à renouveler au J 21 Interrompre si diarrhées majeures (> 6 selles/jour +/- déshydratation) Dépistage déficit DPD <sup>2</sup>
		Gemcitabine (IV)	Hématologiques : thrombopénie fréquente Hémolyse (rare) : évoquer <b>micro-angiopathie thrombotique</b> (cf. Fiche n°23 - MAT) Sd pseudo-grippal fréquent (soir de la perfusion)	Risque de MAT : y penser devant anémie ou TBP ou IRA → bilan d'hémolyse (cf. Fiche n°23) Ordonnance sortie = paracétamol
		Aracytine (IV – intrathécale)	Oculaire : conjonctivite hémorragique réversible	Prévention par collyre

Animétaboliques Anti-foliques	Méthotrexate (MTX) (IV)  Doses standard (30 à 50 mg/m <sup>2</sup> monothérapie) ou haute dose (HD) (hématologie essentiellement)	Hématologique : majeure si HD (thrombopénie puis leuconéutropénie) Rénale : si fortes doses : NTA (précipitation MTX sous formes de cristaux), peut aller jusqu'à l'IRC Muqueuse : mucite et ulcérations des muqueuses Pulmonaire : pneumopathies immunoallergiques. <b>Contre-indication définitive au MTX</b> Neurologique : si utilisation par voie intra-rachidienne, ou utilisation HD : coma, confusions, ataxie, paraplégie ou dyskinésies (réversible)	Prévention risque rénal si MTX haute dose : nécessité d'alcaliniser systématiquement les urines Interactions : contre-indications avec Salicylés (Aspirine), AINS Ne pas adjoindre IPP ou antidiabétiques oraux en cas de fortes doses
	Pemetrexed (IV)	Déficit en folate et en vitamine B-12 : majoration importante du risque de toxicité notamment de myelosuppression et de toxicité digestive	<b>Prémédication vitaminique systématique</b> Vit. B12 : 1000 µg IM début J7 / à renouveler tous les 3 cycles Vit B9 : Speciafoldine 0,4 mg PO/j : début J7 et fin 3 sem. après l'arrêt pemetrexed Corticothérapie PO (Dexa 4 mg x 2/j) la veille, le jour et le lendemain

### <sup>2</sup>Dépistage déficit DPD

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans la population : partiel 3 – 15 % / complet 0,3 – 0,5 %

Y penser devant : toxicité anormale 5-FU ou capécitabine (hématologique grade IV + mucite/diarrhée grade II ; alopecie brutale ; insuffisance cardiaque aigüe.

Recherche par : phénotypage (activité enzymatique) ou Génotypage (polymorphismes fonctionnels gène DPYD)

**Dépistage** (cf. BDC fév 2018 10.1016/j.bulcan.2018.02.001)

Qui ?	Rechercher un déficit en DPD chez <b>tout patient</b> avant traitement par <b>5FU ou capécitabine</b> → En priorité si risque élevé de toxicité (5-FU en bolus ou forte dose, femmes traitées par capécitabine, toxicités chez l'entourage)		
Comment ?	Phénotypage : Dosage de l' <b>uracile plasmatique*</b> + génotypage des variants : variants *2A / *13 / p.D949V / HapB (permet d'établir un score d'activité selon phénotype prédit : normale > 2, intermédiaire < 2 et déficitaire < 0,5)		
Résultats		Déficit partiel	Déficit total
	Uracilémie	U ≥ 16 ng/ml	U > 100 ng/ml
	Score génotypique	> 0,5 mais < 2	≤ 0,5
CAT	Réduire la posologie dès la 1 <sup>re</sup> cure selon statut DPD : - Déficit total : contre-indication aux fluoropyrimidines - Déficit partiel : score 1 = 50 % dose C1 / score 1,5 = 75 dose C1 (si dépistage sur uracilémie : 50 – 75 % doses à C1) Puis augmentation des doses au cures suivantes selon la tolérance		

\* 17 laboratoires public / en Rhône-Alpes : Lyon (CHLS), Grenoble (CHU)

## Poison du fuseau et bléomycine

	Cytotoxique	EI	Précautions d'emploi		
Poison du fuseau	Vinca-alcaloïdes	Vincristine (IV)	Veino-toxicité <b>Neurologique : facteur dose-limitant</b> , toxicité liée à la dose totale <i>Neuropathies périphériques</i> : sensitive +/- motrice. Régression à l'arrêt périphérique, aréflexie <i>Neuro-végétatif</i> : constipation, douleurs abdominales (iléus paralytique), Neurologiques centraux (rare) : comitialité / atteintes PC	+ rythme d'administration du traitement. Rarement ataxie, paralysie  polyurie, dysurie, RAU	Dose capée sur les protocoles car risque de toxicité neurologique majoré si dose > 2 g par injection (habituellement dose 1,4 mg/m <sup>2</sup> , capée 2 mg)
		Vinblastine (IV)	Hématologique <b>Neurologique</b> : système nerveux végétatif ++ : constipation ou de NPO laxatifs si traitement prolongé ou polychimiothérapie	sub-occlusion ;	
		Vindésine (IV)	Moins importantes que vinblastine ou vincristine Hématologique : leucopénie dose-limitante, proportionnelle à la dose Neurologique : idem vincristine mais moindre degré	administrée	
		Vinorelbine (IV ou PO)	- Hématologique : neutropénie pouvant être limitante - Neurologique : beaucoup plus faible que pour les autres vinca-alcaloïdes ; ROT, atteinte du SN végétatif digestif : constipation modérée	neuropathie périphérique limitée à l'abolition des	
		Eribuline (IV ou PO)	- hématologique : neutropénie (46 % grade 3/4, 5 % neutropénie fébrile) - neurologique : neuropathie périphérique, favorisée par les traitements - hépatotoxicité et toxicités métaboliques : cytolysé hépatique nécessitant hypomagnésémie - alopecie quasi-constante	antérieurs ; souvent lentement voire peu réversible adaptation posologie ; rare hypokaliémie ou	
	Taxanes	Paclitaxel (IV)	Toxicité limitante = hématologique (neutropénie) Alopecie quasi-constante, onycholyse Peu émétisant Allergique : HSI sévères fréquentes (prémédication sauf forme hebdo) Neuromusculaire : myalgies et arthralgies fréquentes mais peu sévères Neuropathies périphériques sensibles, parfois motrices ; surtout lors de tiva ++, régression à l'arrêt du traitement (qq mois)	l'association avec sels de platine. Toxicité cumula-	Prémédication systématique 30 mn avant : polaramine 5 mg IV + ranitidine 300 mg IV+ corticoïdes IV.  Ordonnance sortie : paracétamol
	Docetaxel (IV)	Attention si extravasation Toxicité limitante = hématologique (neutropénie) Digestive : risque de colite grave ++, peu émétisant Alopecie constante Allergique : HSI sévères prévenues par prémédication Œdémateuse : toxicité cumulative > 400-500mg/m <sup>2</sup> , apparition d'OMI, Régression lente une fois l'œdème constitué Neurologique : paresthésies essentiellement Dermatologique : rash, éruptions localisées prurigineuses, desquamation,	œdème des mains, épanchements des séreuses  unguéales (douleurs et onycholyse)	Prémédication : Solupred 20 mg : 3 cp la veille au soir, puis 3 cp matin et soir 48 h	
	Cabazitaxel (IV)	Toxicité limitante = hématologique (neutropénie) Cardiaque : trouble du rythme, tachycardie, IC Atteinte neurologique périphérique peu fréquente		Prémédication : ranitidine 300 mg IV + dexaméthasone 8 mg ou eq + polaramine 5 mg IV	
Autres	Bléomycine (IV / SC / IM)	Généraux : réactions hyperthermiques Fibrose pulmonaire : toxicité chronique, cumulative, dose totale > 300 mg. naire associée ou dans les antécédents, altération de la fonction rénale, Toxicité artérielle : rare syndrome de Raynaud Coloration cutanée	Sujets à risques : >70 ans, radiothérapie pulmonaire préexistante, tabac	Prémédication : antihistaminiques Pré thérapeutique : EFR avec DLCO systématique avant de débiter le traitement	

Références : Sources non exhaustives des principales publications : <https://www.zotero.org/groups/2200339/bookajora>

## Indications principales

- Cancers hormono-dépendants : Sein RH+, prostate, plus rarement endomètre RH+, ovaire séreux de bas grade.

## Inhibiteurs centraux : axe hypothalamo-hypophysaire

### Indications principales

- Homme : cancer de prostate : cancer localement avancé ou apparemment localisé à haut risque de récurrence post radiothérapie pour 3 ans et à vie au stade métastatique.  
- Femme : castration pour les femmes non-ménopausées (souvent associée à un anti-aromatase pour le traitement, ou seul pour la préservation de la fertilité).

	Antagonistes LHRH (= GnRH)	Agonistes LHRH (= GnRH)
MECANISME	Fixation compétitive et réversible sur les récepteurs GnRH hypophysaire ↳ gonadotrophines LH et FSH ↳ hormones périph	Saturation des récepteurs hypophysaire ↳ gonadotrophines LH et FSH ↳ hormones périph NB : risque effet flare up : (stimulation initiale de l'axe gonadotrope donc élévation de la testostéronémie contrôlé par 1 mois d'anti-androgène
MOLECULES	<b>DEGARELIX/ Firmagon®</b> : voie SC dose de charge à l'initiation : 2 inj. de 120 mg puis 80 mg tous les 28 jours	<b>TRIPTORELINE/Décapeptyl®</b> : voie IM mensuelle (3 mg), trimestrielle (11,25 mg) semestrielle (22,5 mg) <b>LEUPRORELIN/Eligard®/ Enantone®/Leptoprol®</b> : voie SC ou IM mensuelle (7,5 mg/3,75 mg), trimestrielle (22,5 mg/ 11,25 mg/5 mg) ou semestrielle (45 mg/30 mg) <b>GOSERELINE/Zoladex®</b> : voie SC (3,6 mg/mois) ou trimestrielle (10,8 mg)
Bilan /effet IIR	Bilan pré thérapeutique : interrogatoire FDRCV et ostéoporotiques, TA, poids taille, ECG, NFS, glycémie à jeun, bilan lipidique. + /- Ostéodensitométrie, dosage de la testostéronémie totale (optionnels). Effets secondaires communs : asthénie bouffées vaso motrices, troubles sexuels, dysfonction érectile, gynécomastie, ostéoporose, allongement QT (attention avec médicaments allongeant le QT), FDRCV Spécifiques : Antagonistes : gynécomastie douloureuse / Agonistes = effet flare up	

## Inhibiteurs périphériques

### Anti Androgènes

**Indications principales** : cancer de prostate

- Stade non métastatique : Bicalutamide au 1<sup>er</sup> mois d'agoniste LHRH (évite flare up)

- Stade métastatique : 2<sup>e</sup> génération après progression post dépriv. androgénique centrale La pulpectomie est une option.

	Inhibe biosynthèse	Inhibe action sur récepteur aux androgènes (RA)		
Classe	2 <sup>e</sup> génération <b>anti-CYP17</b> Non stéroidien	1 <sup>e</sup> génération Non stéroïdiens <b>Inhibe fixation au RA</b>	1 <sup>e</sup> génération Stéroïdiens <b>Inhibe fixation au RA</b>	2 <sup>e</sup> génération stéroïdiens <b>Inhibe fixation+ activation/translocations</b>
MOLECULES	<b>ACETATE ABIRATERONE Zytiga®</b> : inhibiteur sélectif du CYP17 dans stéroïdogénèse, 250 mg : 4 cp/j en une prise en dehors des repas + <b>Co prescription syst. prednisolone</b> (10 mg) [Évite rétrocontrôle par ↗ ACTH donc ↗ hyperminéralocorti.]	<b>ACETATE DE CYTROPERONE/ Androcur®</b> : 50, 100 mg 200 à 300 mg en 2 ou 3 prises/j NB : combiné à l'etinyloestradiol dans certaines pilules (ex Diane 35)	<b>BICALUTAMIDE/ Casodex®</b> : 50 mg 1 cp/j <b>FLUTAMIDE/ Eulexine®</b> : 250 mg 1 cp 3 fois/j <b>NILUTAMIDE/ Anandron®</b> : 50, 150 mg dose de départ 300 mg puis 150 mg en une prise/j	<b>ENZALUTAMIDE/ Xtandi®</b> : 40 mg : 4 capsules en une prise/j
Bilan/surv	<b>Bilan pré thérapeutique</b> : recherche interactions med + antécédent convulsion, bio <b>Effet IIR</b> : de déprivation androgénique (centrale associée tout cancer de la prostate +++). Asthénie, céphalées, bouffées de chaleur, troubles de libido érection, FDRCV, thromboses, ostéopénie			
	Interactions méd++			Risque <b>convulsif</b>

**Anti-estrogènes**

⇒ **Anti-aromatase** : arrêt de production périphérique d'œstrogènes extra-ovarienne

**Indications principales**

- En adjuvant cancer du sein RH+ femme ménopausée
- Au stade métastatique cancer du sein RH+ (souvent en association) ou dans certaines tumeurs endométriales ou ovariennes de bas grade RH+.

Inhibiteurs stéroïdiens de l'aromatase	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase
<b>EXEMESTANE/ Aromasine®</b> : 1 cp de 25 mg po/j	<b>LETROZOLE/Femara®</b> : 1 cp de 2,5 mg po/j <b>ANASTROZOLE/Arimidex®</b> : 1 cp de 1 mg po/j
Bilan pré thérapeutique/suivi : interrogatoire, ostéodensitométrie de référence et dosage vitamine D, bilan lipidique à l'initiation. Effet secondaires : arthralgies et myalgies, diminution de la DMO avec risque fracturaire, bouffées de chaleur, baisse libido, risque cardio vasculaire et troubles lipidiques, syndrome dépressif.	

⇒ **Ciblant le récepteur aux estrogènes** : inhibition de l'œstrogène lié à son récepteur sur les cellules cibles

**Indications principales**

- Tamoxifène : en adjuvant cancer du Sein RH+ femme non ménopausée
- Fulvestrant : au stade métastatique cancer du sein RH+, seul ou en association (avec inhCDK4-6)

Classe/action	<b>Selective estrogen receptor modulator (SERM)</b>	<b>Selective estrogen receptor degradation (SERD)</b>
	→ inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs au niveau du tissu mammaire	Antagoniste stéroïdien (affinité comparable à l'œstradiol) dégradant récepteurs aux estrogènes
<b>Molécule</b>	<b>TAMOXIFENE/Nolvadex®</b> : Anti-estrogène par 1 cp de 20 mg po/j	<b>FULVESTRANT/Faslodex®</b> voie IM 250 mg dose de charge avec 2 injections à J1 J14 J28 puis 2 injections tous les 28 jours
<b>Bilan / Effets secondaires</b>	Bilan pré thérapeutique et surveillance : interrogatoire, examen clinique et gynécologique annuel avec +/- échographie pelvienne de référence à l'initiation pour le Tamoxifène et chez femmes à risque. <b>! contraception ! Observance !</b> Effets secondaires : risque thrombo embolique veineux, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, baisse libido, dyslipidémie, cytolysse hépatique, cancer de l'utérus (< 0,01 %)	
<b>Précautions</b>	Interactions médicamenteuses : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion, avec les inhib. - CYP2D6 [↘ tamoxifène] ainsi que les AVK	

⇒ **Progestatifs** :

**Indications principales** : cancers hormono-dépendants, du sein et de l'endomètre

ACETATE DE MEGESTROL/Megace® : 160 mg/j

ACETATE DE MEDROXYPROGESTERONE : IM profonde

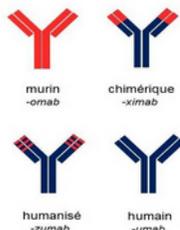
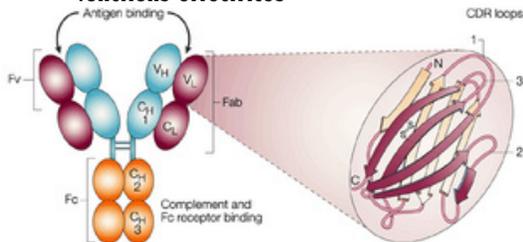
**Effet secondaire** : prise de poids ; risque thrombo embolique artériel et veineux, HTA

Références : Sources non exhaustives des principales publications : <https://www.zotero.org/groups/2200339/bookajora>

# Traitement par anticorps en cancérologie

## 2 Chaînes lourdes & 2 chaînes légères -> 3 domaines fonctionnels :

- 2 fragments de liaison à l'antigène (**Fabs**) -> **liaison à la cible**
- 1 fragment cristallisable (**Fc**) -> se lie aux récepteurs immunitaires = **fonctions effectrices**

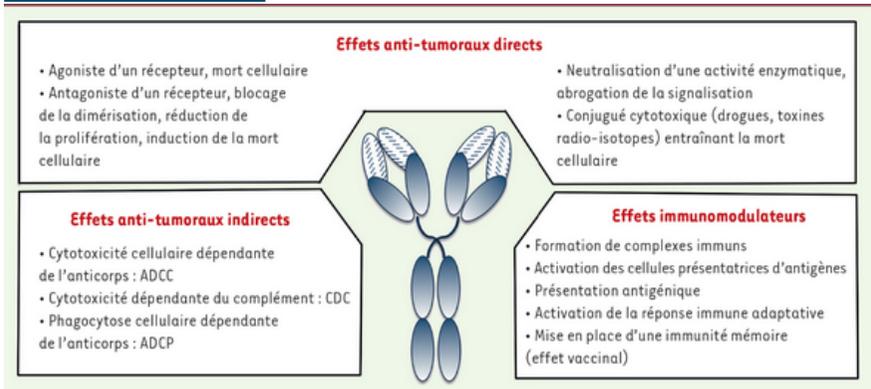


**5 classes** en fonction de la région Fc des chaînes lourdes : **IgA, D, E, G et M** avec 2 sous classe pour les IgA et 4 pour les IgG

## Pharmacocinétique

- **Absorption** : IV ++ ou SC (plus lente, peut limiter le risque de réaction)
- **Distribution** : par extravasation ; ↑foie, rate, moelle ; ↓SNC
- **Élimination** : Endocytose et dégradation via système réticulo-endothélial : FcγR (dégradé) ou FcRn (protégé)

## Mécanisme d'action



### [1] Effets anti-tumoraux

- **Directs** dépendant du Fab, liés à la fixation de l'AcM sur sa cible
- **Indirects** qui reposent sur la région Fc, impliquant le recrutement de cellules du système immunitaire exprimant des RFcγ

### [2] Effets immunomodulateurs

Dépendant de la région Fc à l'origine des effets vaccinaux.

- FcγRIIIa -> Macrophages, Monocytes, PNN, PNE, PNB, mastocytes et plaquettes ++
- FcγRIIIa -> Natural killer cells ++ -> lyse cellulaire + IFNγ
- FcγI (CD64) et RFcγIII (CD16) -> cellules présentatrices d'antigène -> phagocyte cellules cibles opsonisées et complexes immuns

En pratique, quasi tous les AC sont des IgG avec affinités différentes pour Rc FcγR 2 et 3:

- **IgG1** = forte affinité = Fc « compétent » (pour l'ADCC et l'ADCP) = plus cytotoxique
  - **IgG4** = ne lie quasiment pas ces récepteurs = Fc « inactive » = moins cytolytiques
- La glycosylation post-traductionnelle module également l'affinité des FcγR
- Les formes afucosylées ont affinité accrue pour les FcγR (donc augmentation de l'ADCC et ADCP = plus cytotoxique)

## Toxicités communes des anticorps

**[1] Réactions immédiates (<24h)** (Ab = grosse molécule : tjrs en IV/SC)

**Pas de risque si extravasation** : non vésicant

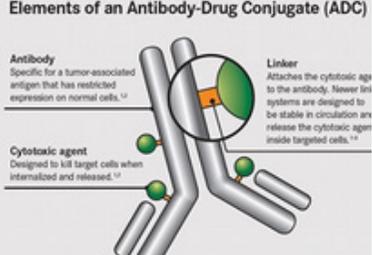
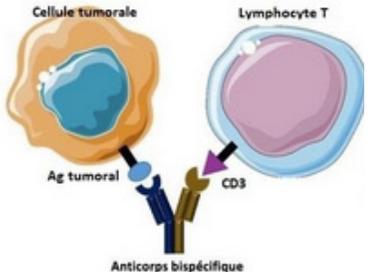
**Réactions à la perfusion (infusion-related reaction - IRR)**, les 2 grands types :

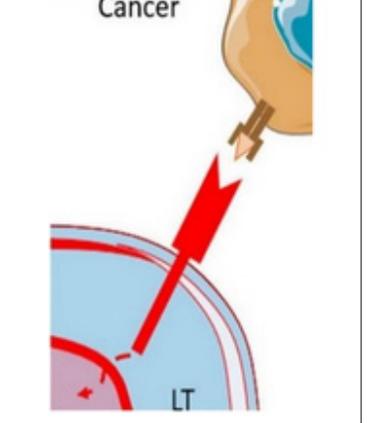
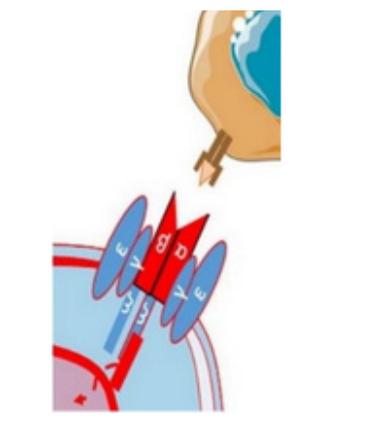
Relargage cytokinique « cytokine storm »	Agonistes LHRH (= GnRH) ; < 0,5% patients
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence variable, souvent à la 1<sup>ère</sup> perf</li> <li>- Lien direct à la <b>vitesse</b> de perf</li> <li>- D'autant fréquent si cible immune <i>ex Ritux</i>. ou que Ac peu humanisé</li> <li>- <b>Symptômes</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre ++, frissons ++ parfois intenses</li> <li>• + rare, inconfort : céphalées (sétons), nausées, asthénie</li> <li>• « anaphylactoïde » (non IgE médiée)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rare à la 1<sup>ère</sup> perfusion, peut-être grave</li> <li>- Implique arrêt définitif jusqu'à avis allergo</li> <li>- Dégranulation mastocytaire IgE médiée</li> <li>- <b>Symptômes</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cutanés</b> : prurit, éruption, urticaire</li> <li>• <b>Muqueux</b> : oculaire, linguale, quinke</li> <li>• <b>Respi</b> : bronchospasme, toux, dyspnée</li> <li>• <b>Dig</b> : douleur abdo, diarrhée aigue</li> <li>• <b>CV</b> : tachycardie, hypoTA marbrures</li> </ul> </li> </ul>

- **Prévention** : Préméd. (**anti-histaminique** si anticorps -ximab ou atcd réaction) + **vitesse progressive** aux 1<sup>re(s)</sup> injection(s)
- **Signes de gravité** (↗ la préméd peut masquer les signes initiaux : **ACR d'emblée**) :
  - HDynamiques, œdème de Quincke, bronchospasme, autres signes d'anaphylaxie
  - Décharge **bactérienne** si voie abord souillée, système non clos (*diag différentiel*)
- **En cas de forme modérée** : Suspendre la perf. jusqu'à résolution symptôme **puis reprendre à débit 50%** (*allo pharma pour fiche de perfusion à IDE*)
  - Paracétamol si fièvre – frisson (peut-être donné en prémédication ultérieure)
  - **Polaramine 5 mg IV (1 ampoule) + corticothérapie 1mg/kg**
- **En cas de réaction sévère** : la perfusion doit être **immédiatement arrêtée**
  - **Remplissage vasculaire** : NaCl isotonique débit libre (*faire poser une vvp*)
  - Aérosols bronchodilatateurs et O<sub>2</sub> si **symptômes respi**
  - **ADRÉNALINE** ++++ (*1A de 10 mg dans 10 ml : bolus de 0,1 mg soit 1 ml*)
  - Antihistaminiques : n'agit qu'en cutané-muqueux, **AUCUN EFFET HEMODYNAMIQUE**
  - **Corticothérapie** : délai d'action retardé +++
  - Bilan allergo : Histamine + Tryptase + IgE totale à 30 min idéalement = noter H0)

**[2] Réactions retardées** : rash cutané urticarien sous 24 à 72 h

- **Formes modérées** : traitement anti-histaminique + /- corticoïdes à visée sympto
- **Formes sévères** : hospitalisation pour évaluation anti-histaminique + /- corticoïdes
  - Avis spécialisé (*dermato : prendre des photos +++*)

Anticorps Conjugués = Antibody Drug Conjugates (ADCs) *cf infra	Anticorps Bispécifique (BiSpé)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC + cytotoxique (Chimiothérapie ou isotope radioactif)</li> <li>• Linker clivable ou non clivable</li> <li>• Internalisation dans cellules exprimant Ag spécifique ++ (nécessaire pour chimiothérapie mais pas pour isotope radioactif)</li> <li>• Effet bystander : effet cytotoxique sur cellules cancéreuses voisines dépourvues d'expression de l'antigène cible (nécessité de linker clivable et membrane cellulaire perméable)</li> <li>• Drug-to-Antibody Ratio (DAR) : affecte l'efficacité, la pharmacocinétique et la toxicité</li> </ul>  <p><b>Elements of an Antibody-Drug Conjugate (ADC)</b></p> <p><b>Antibody</b> Specific for a tumor-associated antigen that has restricted expression on normal cells.<sup>12</sup></p> <p><b>Linker</b> Attaches the cytotoxic agent to the antibody. Newer link systems are designed to be stable in circulation and release the cytotoxic agent inside targeted cells.<sup>13</sup></p> <p><b>Cytotoxic agent</b> Designed to kill target cells when internalized and released.<sup>14</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tcell-engagers (TCE) = BiSpé Ag tumoral et CD3 =&gt; « engageur » du lymphocyte T contre la tumeur</li> <li>• BiSpé contre 2 cibles (ex : PD1 et CTLA4) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ améliore l'index thérapeutique en ciblant la co-expression des cibles par rapport à la bithérapie (cible les cellules exprimant les deux cibles)</li> <li>○ exemple : limite de la toxicité des anti-CTLA4 dans les tissus normaux</li> </ul> </li> <li>• BiSpé activant molécule co-stimulatrice uniquement dans microenvironnement tumoral : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1ère cible = protéine du microenvironnement comme la protéine associée au fibroblaste (FAP) ou la mésothéline</li> <li>○ 2e cible = molécule co-stimulatrice (comme CD137 ou CD40) -&gt; but : limiter toxicités et augmenter efficacité</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Trastuzumab Emtansine (Kadcyla)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti HER2 + DM1 (<i>microtubules inhibiteur</i>)</li> </ul> <p><b>Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti HER2 + deruxtecan (<i>topoisomerase I inhibiteur</i>)</li> </ul> <p><b>Sacituzumab Govitecan (Trodelyv)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti TROP-2 + govitecan (<i>topoisomerase I inhibiteur</i>)</li> </ul> <p><b>Enfortumab Vedotin (Padcev)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti nectin-4 + vedotin (<i>microtubules inhibiteur</i>)</li> </ul> <p><b>Tisotumab vedotin (Tivdak)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti tissue factor (TF) + vedotin (<i>microtubules inhibiteur</i>)</li> </ul>	<p><b>Blinatumomab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti CD3 et CD19 avec AMM dans les leucémies aigües lymphoblastiques</li> </ul> <p><b>Tébetanfusp</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti gp100 peptide-HLA-A*02:01 et anti CD3</li> <li>• Accès précoce 2021 dans les mélanomes uvéaux métastatiques</li> </ul>  <p><b>Cellule tumorale</b>      <b>Lymphocyte T</b></p> <p><b>Ag tumoral</b>      <b>CD3</b></p> <p><b>Anticorps bispécifique</b></p>

CAR-T-Cell (Chimeric Antigen Receptor T-cell)	TCR-T Cell (TCR-engineered T-cell)
<p>Correspond à des lymphocytes T à Récepteurs Antigéniques Chimériques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ly T autologues prélevés par leucaphérèse puis génétiquement modifiés ex vivo pour exprimer un CAR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CAR: Fc d'un Ac avec la partie intracellulaire de molécules de costimulation</li> </ul> </li> <li>• Combine la reconnaissance d'un antigène tumoral par des anticorps avec la signalisation du TCR</li> <li>• 3 générations de CAR-T cells en fonction de la partie intracellulaire</li> </ul> <p>Problème dans tumeur solide :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• manque d'antigènes spécifiques</li> <li>• migration/acès difficile au site tumoral</li> <li>• immunosuppression dans le microenvironnement tumoral</li> <li>• manque de persistance</li> </ul>	<p>Correspond à des cellules T à TCR modifié ex vivo après leucaphérèse et avant re-transfert adoptif au patient</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépendance du CMH donc non limité aux Ag de surface</li> <li>• Meilleure pénétration intra tumorale</li> <li>• Densité d'antigène nécessaire plus faible pour induire l'activation des cellules TCR-T</li> </ul>
<p><b>Tisagenlecleucel (Kymriah) et axicabtagene ciloleucel (Yescarta)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR T anti-CD19</li> <li>• Indic : lymphome diffus à grande cellule B et leucémie aigüe lymphoblastique</li> </ul>	<p>Non utilisé actuellement en pratique courante</p>
 <p><b>Cancer</b></p> <p><b>LT</b></p>	

**Trastuzumab-emtansine (T-DM1) KADCYLA®**Acm conjugué **anti HER2** + DM1 (chimio : microtubules inhibiteur)**Indications** : Sein HER2+

Posologie	<b>IV</b> : 3,6mg/kg/3 sem (C1 : 90min, >C1 : 30min si tolérance OK) Réductions de dose possibles (3 puis 2,4mg/kg)
EI	Cardiotox, NVO, cytopénies, cytolyse hépatique, hémorragie, neuropathie périphérique, myalgies, hypokaliémie, réactions à la perfusion
Précautions d'emploi	<b>Evaluation FEVG systématique (isotopique ou échographique) pré traitement puis /3mois sous traitement</b>

**Sacituzumab-govitécan TRODELVY®**Acm conjugué **anti TROP-2** + govitécan (chimio : topoisomérase I inhibiteur)**Indications** : Sein TN

Posologie	<b>IV</b> : 10mg/kg J1J8, J1=J21 (C1 : 3h, >C1 : 1 à 2h si tolérance OK)
EI	NVO, cytopénies, diarrhées, réactions à la perfusion

**Enfortumab-vedotin PADCEV®**Acm conjugué **anti nectin-4** + vedotin (chimio : microtubules inhibiteur)**Indications** : Vessie (c. urothélial)

Posologie	<b>IV</b> : 1,25mg/kg J1J8J15, J1=J28 (125mg max si >100kg) Réductions de dose possibles (1 puis 0,75 puis 0,5mg/kg)
EI	Toxidermies, hyperglycémie, neuropathie périphérique, affections oculaires

**Trastuzumab-deruxtécan ENHERTU®**Acm conjugué **anti HER2** + déruxtécan (chimio : topoisomérase I inhibiteur)**Indications** : Sein HER2+

Posologie	<b>IV</b> : 5,4mg/kg/3 sem (C1 : 90min, >C1 : 30min si tolérance OK) Réductions de dose possibles (4,4 puis 3,2mg/kg)
EI	Pneumopathies interstitielles, NVO, cardiotox, diarrhées, cytopénies, cytolyse hépatique, alopecie (50%), céphalées, vertiges, hypokaliémie, réactions à la perfusion
Précautions d'emploi	<b>Evaluation FEVG systématique (isotopique ou échographique) pré traitement puis /3mois sous traitement, TDM thoracique low-dose /6-9 sem</b>

**Tizotumab-vedotin TIVDAK®**

Acm conjugué anti facteur tissulaire (TF) + vedotin (chimio : microtubules inhibiteur)

**Indications** : uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques

Posologie	
EI	
Précautions d'emploi	

**Références**

- Vidal

- *Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs)*, Hoffman et al.- *The Janus face of monoclonal antibodies in oncology: passive immunity and vaccination*, Deligne et al.- *Anti-tumor monoclonal antibodies: new insights to elicit a long-term immune response*, Deligne et al.- *Production and detection of cold antihydrogen atoms*, Amoretti et al.- *T cell-based immunotherapies in solid tumors*, Baulu et al.- *Bispecific antibodies targeting CD3 in oncology and hematology*, Vanacker et al.- *Antibody-drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies*, Tarantino et al.**Notes personnelles**

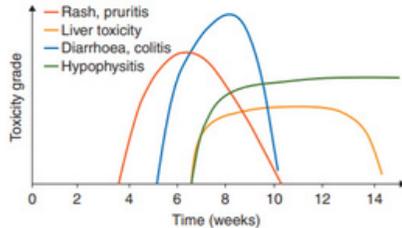
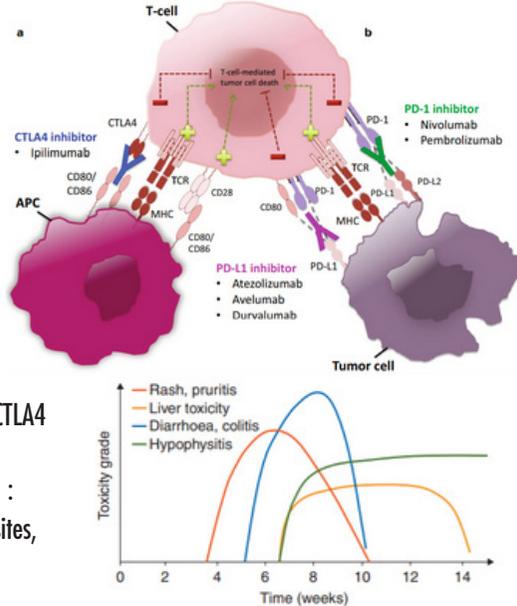
**Mécanisme principal** : réactivation du système immunitaire et principalement des **LT** contre les cellules tumorales par inhibition des points de contrôle immunitaires.

- Inhibition du CTLA4 ou du PD(L)1 ++, anti LAG3 et autres en cours de développement

## Généralités

- **Toxicités diverses** = hyper activation du système immunitaire

- Peut toucher **n'importe quel(s) organe(s)** : endoc/dig/pulmonaire/neuro/cardio...
- Profils de tox, fréquence et sévérité **variables selon le type et la combinaison d'ICI** et le type de tumeur.
  - Fréquence et sévérité : anti CTLA4 > antiPD1 > anti pDL1
- **Grades 3+ en monothérapie** :
  - AntiCTLA4 : 30 % ; hypophysites, colites ++
  - AntiPD1/L1 : 10-15% ; PID, arthralgies, atteinte thyroïdienne
  - Jusqu'à **50-60% si combo** : colites graves et myocardites
- **Tumeurs dépendant** par croisement antigénique : PID dans CBNPC ; vitiligo et mélanome
- **Délai** : exceptionnel > une perf, plus fréquent après 3 cures (3-6 semaines), varie selon type
  - 90% des EI médiés surviennent sur la **première année de traitement**, entre 3 et 6 mois
  - Possibles **toxicités retardées**, 5% >1 an, peut arriver après la fin du traitement, parfois même > 3 mois de l'arrêt, **40 % grade >3** (colite, rash, PID, rhumato, hépatite, neuro...)
  - Mortalité liée au TTT < 0,5% ; EI avec issue fatale arrivent très tôt, ++ entre 14-40 jours



**Figure 1.** Timing of occurrence of immune-related adverse events following ipilimumab treatment. Reprinted from [87] with permission. © 2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Grade I	<b>Léger</b> : asymptomatique ou peu symptomatique
Grade II	<b>Modéré</b> : pouvant avoir un impact sur la vie quotidienne. Utilisation possible de corticoïdes et suspension de l'immunothérapie jusqu'à retour à un grade I ou moins
Grade III	<b>Sévère/significatif</b> : nécessite une hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital. Corticothérapie, suspension de l'immunothérapie. Reprise discutée selon les cas
Grade IV	<b>Mise en jeu du pronostic vital immédiat</b> : Corticothérapie, arrêt de l'immunothérapie
Grade V	<b>Décès</b>

- Réintroduction après G3 **non systématique**, dépend de la pathologie (*alternative thérapeutique, réponse obtenue...*) ; du type EI ; de la sévérité...

- **Si réintroduction** : > 2 mois au moins d'arrêt. Nouvel EI chez moitié patients, dans la moitié des cas le même. Moins de récidence si changement de classe de molécule
- L'efficacité semble **majorée en cas de toxicités** mais résultats aléatoires.
  - Prouvé dans de nombreuses études **dès grade 2**.
  - Perte du gain sur les grades 3 et +lié aux corticoïdes et arrêt de l'IT ?

**ATTENTION : phénomènes d'événements indésirables en cascade**  
 ► Tout EI doit faire **rechercher les autres** : bilan complet à chaque fois !!  
 ► Présenter toute toxicité de grade 3 ou G2 prolongée en RCP

- **Éliminer les DG différentiels** avant de retenir l'imputabilité à l'immunothérapie
  - **Exemples** : élévation des CPK sous statines, tox rénales et hépatiques : autres traitements imputables ? instauration récente d'un ATB ou autre ?

## Bilans systématiques

### [1] Bilan pré-immunothérapie

- NFS, creat, iono avec calcémie corrigée, albumine, GAJ, BH complet
- LDH, CRP, Troponin, NT-pro BNP, CPK +++ ; BU, Sérologies VIH VHB VHC
- **Bilan endoc** : TSH, T4L, Cortisol 8h, ACTH, FSH, LH, testostérone
  - Oestradiol chez la femme non ménopausée
- ECG + ETT si **combinaison**

### [2] Dépistage

- Info du **patient et des proches**, contact obligatoire avec équipe onco
- Revoir et interroger patient régulièrement, **bilan sanguin fréquent** (*au moins /3sem*)
- Avoir un système **alerte et de veille efficace**

### [3] Bilan de suivi

- NFS, creat, iono, Calcémie corrigée, albumine, GAJ à chaque cure, CRP, BH complet
- **Endoc** : TSH, T4L, cortisol 8h et testostérone --> **avant chaque cure** pendant 6M puis /2cures pendant 6M, puis **uniquement si symptômes**
- CPK, Troponin, et pro-BNP **tous les mois**

- **Après arrêt de l'immuno**, en cas de signe clinique : dosage Na<sup>+</sup>, GAJ et TSH facilement

## Effets indésirables rares

\* **EI cardiologiques** : cf. Fiche n°37

### [1] EI neurologiques

- **Périph plus fréquentes** que centrales : méningite aseptique, encéphalite
- Myosite, myasthénie (*AntiPD1, SA*), Neuropathies et Guillain Barré (*mélanome, Anti-CTLA4*), Neuropathies des nerfs crâniens (*combo*)
- **MEFIANCE tableau sournois** : Y penser, voir patient rapidement, IRMc, avis/centre spécialisé, suspension de l'immunothérapie, CTC +/- Ig

## [2] Arthralgies

2 à 12%

- Plus fréquent sous anti-PD-1. Dg différentiels --> recherche de signes extra articulaire
- **Biologie** : EPS, CPK urinaire, Sérologies virales, AAN, FR, anti-CCP

### - Traitement :

- **Légers ou modérés** : paracétamol & AINS ; **Modéré** : CTC 10 à 20 mg / jour.
- Les symptômes sévères doivent inciter à **consulter un rhumatologue** et à envisager l'utilisation de corticostéroïdes à forte dose et d'agents anti-TNF-alpha

## [3] Atteinte rénale

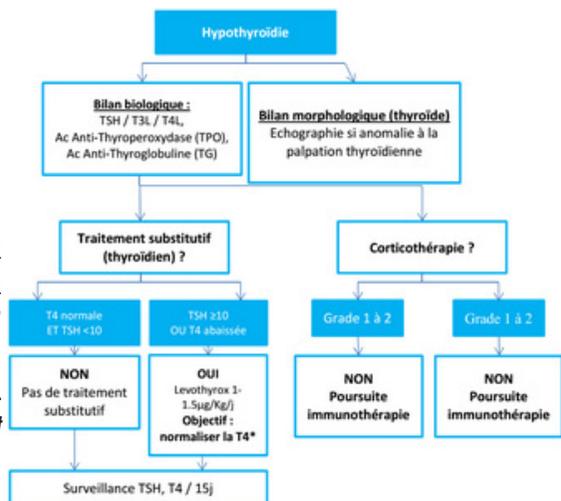
- Rechercher des **troubles ioniques** et caractériser l'atteinte histologique
- **Tox IT = néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique**
- Arrêter toute **co-médication néphrotoxique**, instaurer CTC 1 mg/kg/jour pendant 1 mois, avec bolus selon l'intensité de l'infiltrat
- Si amélioration : décroissance de la corticothérapie sur **3-6 mois**
- Si **grade I-II** : suspension de l'IT. Si **grade III** : **arrêt IT** et discussion de dialyse
- Discussion en RCP de la reprise de l'immunothérapie

Grade	Créatinine
I	< 1,5 N
II	1,5 - 3N
III	3-6 N
IV	> 6N

## El endocrinologiques

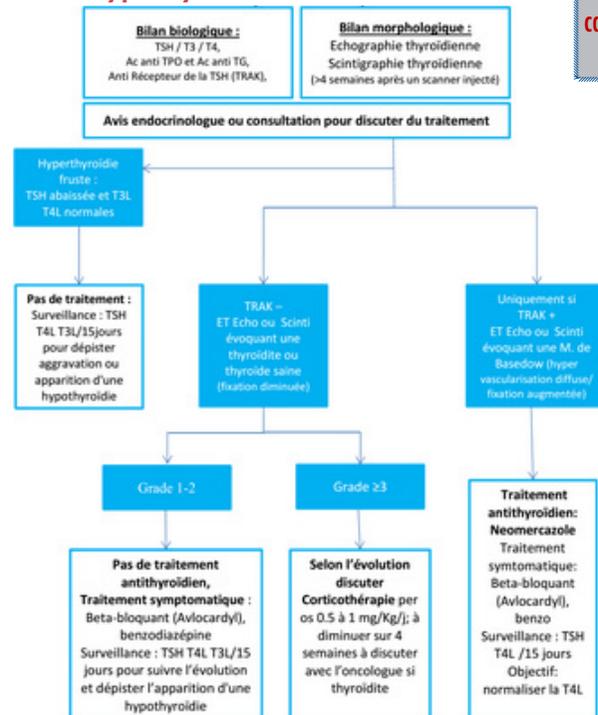
### [1] Hypothyroïdie

- Le + souvent **ASYMPTOMATIQUE**
- Apparaît++ entre C2-C4
- Plus précoce si combo
- **FdR** : patients avec Ac anti TPO (+ hypothyroïdie) ou anti-TG (hyperthyroïdie), TSH **pré-ttt haute**, femme, dose dépendant
- **Diagnostic** par dosage TSH T4L (pas de dosage de T3, inutile et non remboursée)



- Peut-être secondaire à une thyroïdite pré existante, mais le + souvent **destruction auto-immune** par infiltrat lymphocytaire avec hyperthyroïdie initiale sur relargage. Fixation au TEP TDM
- Dans les 2 premiers mois de traitement par levothyrox, adaptation **sur la T4L**, puis sur la TSH avec un objectif dans les valeurs normales de laboratoire.
- Le plus souvent définitif : **pas d'intérêt aux corticoïdes ou à l'interruption de l'IT**
- Hypothyroïdie **aigüe** : pas de risque comme une hypoT chronique à mettre de fortes doses de levothyrox à **1-1,5µg/jour**
- Patients déjà traités par hormone thyroïdienne : majoration de dose fréquente sous IT.

## [2] Hyperthyroïdie



**Bilan morphologique en cas de doute diagnostique ou évolution défavorable**

- Évolution spontanée de la thyrotoxicose sur 1 mois environ
- 60-80% vont évoluer vers une hypothyroïdie
- Plus rares cas d'euthyroïdie par la suite.

### [3] Hypophysite

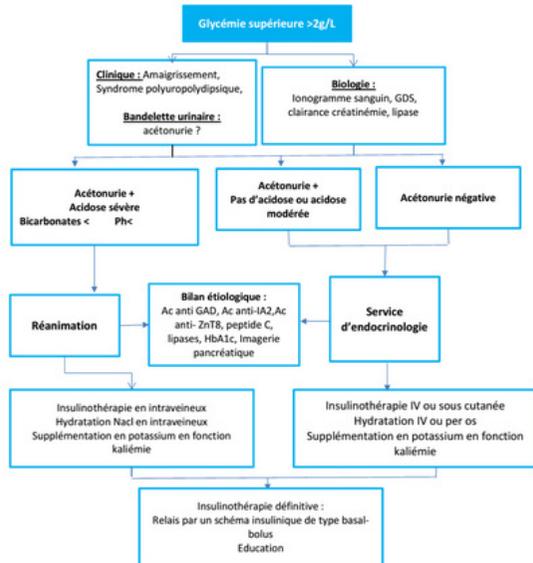
- **Facteurs de risque** : homme, âge, dose dépendance, **TTT par anti-CTLA4 ++** car CTLA4 exprimé par l'hypophyse --> 1 % sous anti PD(L)1 ; 0 à 17% des patients sous anti CTLA4
- Au moins 10% si recherchée systématiquement, probablement sous-estimée.
- Apparaît en 2-3 Mois si anti-CTLA4, 3-5M si anti-PD1
- **1 Mois si combinaison** : toujours plus fréquente et plus précoce

Clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sur atteinte corticotrope</b> : céphalées ++ et asthénie, faiblesse musculaire, anorexie, hypotension, signes visuels rares +/- atteinte des autres lignées</li> <li>• Si <b>hypothyroïdie</b> : constipation, frilosité, prise de poids</li> <li>• Si <b>atteinte gonadotrope</b> : dysérection, aménorrhée, troubles de la libido</li> <li>• <b>Atteinte post hypophyse</b> : rare, recherche de DT insipide avec syndrome polyuro-polydipsique, traitement par MINIRIN. <i>DG diff : méta hypophysaire</i></li> <li>- <b>Sous anti CTLA4</b> : svf sympto, atteinte d'autres lignées mais pas tjrs corticotrope</li> <li>- <b>Sous anti PD(L)1</b> : atteinte corticotrope 100% mais moins de symptômes cliniques donc suivi biologique d'autant plus important !</li> </ul>
Imagerie	<p><b>IRM cérébrale + hypophysaire</b> : permet d'éliminer les diagnostics différentiels : métastase hypophysaire ++, pathologie lepto-méningée, pathologie cérébro-vasculaire, apoplexie hypophysaire. <b>Élargissement de l'Hypophyse</b> parfois visible.</p>

Biologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cortisol bas <b>sans élévation d'ACTH</b>, hypo-Na (<i>axe corticotrope atteint en 1<sup>er</sup>: gravité</i>)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• +/- FSH LH bas malgré Oestradiol ou testostérone effondrés</li> <li>• +/- TSH bas malgré T4L basse, + dosage Prolactine</li> </ul> </li> <li>- Si Cortisol inférieur à la normale : <b>contrôler sur un second prélèvement</b> à 8h APRES S'ÊTRE ASSURE DE L'ABSENCE DE CORTICOTHERAPIE EN COURS             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescrire <b>hydrocortisone</b> à dose substitutive ; avis endocrinologique rapide ++</li> </ul> </li> </ul>
Récupération	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Corticotrope</b> : Récupération exceptionnelle</li> <li>- <b>Thyréotrope</b> : levothyrox après l'hydrocortisone (40 à 90% récupération à 10 semaines)</li> <li>- <b>Gonadotrope</b> : récupération 50-90% en 15 semaines, pas de traitement</li> </ul>
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Signes de gravité</b>: hyponatrémie; céphalées, troubles visuels par compression chiasma             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence = <b>corticothérapie</b> : méthylprednisolone IV 1 à 2 mg/kg durant qq jours</li> <li>• Puis prednisolone PO 1 à 2 mg/kg posologies décroissantes sur 4 semaines ou alors DXM 4mg/kg/6h pdt 7 j puis décroissance jsq 0,5 mg/j puis relais hydrocortisone</li> <li>• Si <b>déficit corticotrope décompensé</b> : bilan bio et <b>traitement substitutif en urgence</b></li> </ul> </li> <li>- <b>En l'absence de signe de gravité</b> : substitution d'emblée sans intérêt de la corticothérapie systémique --&gt; <b>hydrocortisone 20 mg</b></li> <li>- <b>Éducation endocrino</b> : traitement A VIE, carte, prévenir ISA en situation à risque (chir patho intercurrente, vomissements... Nécessite de <b>doubler la dose d'hydrocortisone</b>)</li> <li>- <b>PAS DE BENEFICE ARRET IMMUNO</b> : poursuite, plutôt facteur de bonne réponse ++</li> </ul>

#### [4] Diabète

- **Rare** : 1% sous anti-PD1, diabète souvent fulminant avec AEG
- **FdR** : typage HLA prédisposant, souvent associé dysthyroïdie.
- Atteinte du pancréas endocrine ou exocrine associé dans **30% des cas** :
  - Pancréatite; altération glucagon
- **Clinique** : AEG, vomissements, Syndrome polyuro-polydipsique, douleurs abdo
- **Biologie** : GAJ +++ , HbA1c sub-normale (*atteinte aigue*), peptide C indosable, Ac anti GAD, anti-IA2 ou ZnT8 présents dans 40-50% cas
  - **Acido-cétose parfois sévère** : BU à la recherche cétose
- **Traitement** : Complicqué, diabète instable difficile à équilibrer ++
  - **Insulinothérapie à vie**, aucun bénéfice de la CTC, pas d'amélioration à l'arrêt de l'IT



#### [5] Insuffisance surrénalienne aiguë

- **Clinique** (*symptômes aspécifiques*) : asthénie, anorexie, hypotension orthostatique, douleurs abdominales, vomissements
- **Biologie** : hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, cortisol bas, ACTH élevée, rénine élevée, aldostérone effondrée. Dosage des **Ac anti 21 hydroxylase**
- **TDM surrénalien** : élimine une métastase, un élargissement bilat transitoire ; fixation au TEP
- **TTT urgence** : Hydrocortisone + hydrat puis relai hydrocortisone + fludrocortisone
  - Hydrocortisone **100 mg voire 200 à 300 mg IV** si signe de décompensation aigue puis hydrocortisone 20 à 30 mg per os + Fludrocortisone 50 µg matin et soir
  - Éducation thérapeutique ++

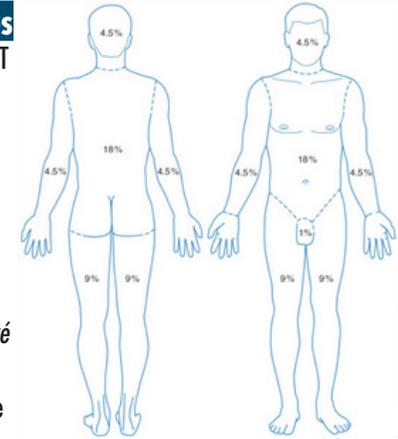
#### Effets indésirables dermatologiques

Fréquent et svt bénin : 50% des patients sous IT

- Rechercher ATCD atopie et psoriasis, lichen, eczéma

#### [1] Prurit

- **Dd différentiel = gâle** (*nocturne, prurigo*) MAIS touche le visage, est souvent isolé
- Vérifier en priorité : TSH, NFS (*Hyper éosinophilie, anémie*), BH, creat, IgE totale (*pré omalizumab*)
- Respecter Heo, corrélé réponse thérapeutique



- **Prurit G2-3** : **Omalizumab 300 mg/4 semaines** par voie sous cutanée sans modifier le traitement oncologique, fonctionne mieux si IgE élevées (*ok femme enceinte, pas de surveillance biologique*) ; hors AMM 10 000 euros/an, échelle EVA

#### [2] Dermatoses prurigineuses

- **Urticaire** (*activation mastocytes : NON ALLERGIQUE*) : plaque papuleuse érythémateuse fugace < 24h. Dans 30-40%, présence d'un terrain atopique
  - 70% des cas : angioedème associé, n'est pas un signe de gravité
  - 10% des cas : angioedème isolé sans plaque superficielle
  - **TTT** : Desloratadine (*anti H1 : moins d'adaptation IR/IH*) 1-4cp/24h
    - Si résistance : **Omalizumab**
- **Eczeema** (*pathologie de l'épiderme = pas de cicatrices*), souvent associé à une xérose
  - **TTT local** : par dermocorticoïdes, règle phalangelette (au moins 1 tube par jour)
  - Ne répond souvent pas au traitement car mal traité
- **Lupus induit** : Bio -> AAN anti histone anti SSA
  - Biopsie cutanées (bande lupique), lésions différentes atrophiques, cocarde

- **Lichen** : couleur de vin, avec prurit. 1 malade sur 6 sous antiPD1, en moyenne au bout de 3M

- Face antérieure poignet ++ ; Biopsie : parakeratose. Traitement par dermocorticoïdes
- Rechercher une atteinte muqueuse : BUCCOBET (0,1 mg cp à sucer ne pas croquer 5-10 cp/jour). Attention au risque de candidose buccale

- **Pemphigoïde bulleuse** : 0,8% sous antiPD1. Traitement par **Dermoval** ou **CTC générale** et **omalizumab** 600 mg tous les 15j

- **Psoriasis en poussée** : Erythémato-squameux, bien limité, non prurigineux, avec effet Kobner (prédomine en zone de traumatisme cutané). Atteinte palmoplantaire

- **Psoriasis inversé** plus fréquent. Différencié d'une mycose des plis par la guérison centrale de cette dernière vs les lésions homogènes du psoriasis

- **Biopsie cutanée** : para-kératose

### [3] Vitiligo

- Spontané ou sous traitement, surtout en zones photo exposées

- Lié à une augmentation de la survie dans le mélanome

### [4] Toxidermie

- **SIGNES DE GRAVITE** : Signes Nikolski, **FIEVRE**, douleur cutanée ou muqueuses, Œdème facial, ADP, Atteinte viscérale, Purpura bulle nécrose

	Exanthème maculo-papuleux	Lyell (> 30%) & et SSJ (< 10%)	DRESS	PEAG
Délai	1-21 J	1-21 J	3 semaines - 3 mois	Qlq heures - 21 J
TTT déclenchant		Antiépileptiques ATB AINS ARV Allopurinol	Amoxicilline et beta-lactamines, vancomycine, clindamycine, abacavir, allopurinol, anti-épileptiques (phénytoïnes, carbamazépine)	Antibiotiques : • Amoxicilline • Pyostacine • Quinolones • Sulfamides
Clinique	- Fièvre - Eruption M-P - Prurit - Débute au niveau de plis, puis extensions	- AEG et fièvre - EMP visage + tronc - Erosion muqueuse, décollement cutané superficiel : Nikolski  <b>ALLO URGENCE GRAND BRULE</b>	- Pharyngite - AEG & Fièvre - Œdème du cou et du visage - PolyADP  Score diagnostic = <b>KARDAUN</b>	- Fièvre élevée - Erythème + pustules aseptiques non folliculaires du tronc et des grands plis - Atteinte muqueuse possible (chéilite, érosions buccales)
Bio	Hyperéosinophilie	Lymphopénie	- Hyperéosinophilie - Lymphocytes hyperbasophiles - SAM, CIVD - Réactivation HSV HHV6-7 CMV EBV	- SIB - Polynucléose : activation de LT sécrétant des cytokines activant les PNN

Atteinte	Foie et rein	- Atteinte viscérale rénale, digestive, pulmonaire et hépatique - Risque infectieux +++ comme grand brûlés	Atteinte viscérale : • Foie +++, • Rein, • Cœur, • Poumon, • Thyroïde • Digestive	
Histo	Infiltrat de lymphocytes et PNE	Décollement épidermique	Infiltrat dermique de lymphocytes et PNE	Pustules intra épidermiques et /ou sous cornées
Evolution	Guérison 1-3sem avec desquamation après arrêt TTT	1/5 décède	Mortalité 10%	
Traitement	TTT : DC avec cerat de galien • Mélange 50%	<b>Réanimation grands brûlés</b>	DC CTC systémique	

### Conduite à tenir :

- Arrêt médicaments <3M non vitaux pour DRESS Sd, autres syndromes : plutôt 2-3 semaines ; Prendre des photos ; Allo centre CCR2A et déclaration pharmacovigilance

### Effets indésirables pneumologiques

- **Incidence globale** : 3% sous antiPD1, 6%si combinaison --> **Délai** de 3 mois

- **Facteurs favorisants** : Tabac, BPCO, Fibrose pulmonaire, RT thoracique, association TKI

- **Osimertinib** : attendre 3M avant de l'introduire après un IT

- **Clinique** : toux, dyspnée, fièvre, douleur tho

#### [1] Paraclinique

- **4 Stades radiologiques** :

- Pneumopathie alvéolaire organisé
- Fibrose PINS
- Hypersensibilité
- SDRA

- **AngioTDM** : élimine EP, Insuffisance cardiaque, progression tumorale, infection, covid, pneumocystose

- **LBA +/- biopsie trans bronchique** : alvéolite LT ; élimine bactérie, virus, mycobactérie, champignons et parasites

- Antigénurie légionelle, Ag aspergillaire, PCR covid, BDglucanes, ECBC

- EFR : abaissement du DLCO

Grade	Clinique
I	Asymptomatique
II	Symptomatique <b>CTC 1m/Kg/jour</b> , arrêt IT, ok réintroduction
III	O2 dépendance, <b>CTC 2-4 mg/kg/i</b> , <b>pas de réintroduction</b>
IV	<b>Réanimation, CTC &gt; 2-4 mg/kg</b> , Infiximab voire Ig IV

Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
<b>Cryptogenic organizing pneumonia-like</b> (n = 5, 19%)		Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution
<b>Ground glass opacities</b> (n = 10, 37%)		Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings
<b>Interstitial</b> (n = 6, 22%)		Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases
<b>Hypersensitivity</b> (n = 2, 7%)		Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity
<b>Pneumonitis not otherwise specified</b> (n = 4, 15%)		Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications

**[2] Traitement**

- 90% des patients ont une **évolution favorable sous CTC**
  - Décroissance 4-8 semaines minimum, avis spé ++
- 2% forme **chronique > 12 semaines**, récurrence à la décroissance des CTC, sous forme de pneumopathie organisée : TTT par **infiximab** si cortico résistance ou Ig, +/- anti IL6
- 20-25% de récurrence des PID à la réintroduction pour les **grades I - II**

**Effets indésirables digestifs**

**[1] Hépatites**

- 5-10 % sous monoTTT mais jusqu'à **20% sous combinaison**. Le plus souvent après 2-3 mois de traitement
  - Guérison après 4 à 6 semaines
- **FdR** : IMC > 25, signes hépatopathie, ATCD de NASH, MAI, OH
- **Clinique** : asymptomatique sauf **signe de gravité** :
  - Fièvre, TP diminué, encéphalopathie, bilirubine augmentée, ++ et ictère
- **Bilan de première intention** en cas de perturbation du BH :
  - Echo doppler hépatique +/-TDM à la recherche d'une thrombose de la veine porte/ dilatation des VB

**IT et hépatites virales**

- Si sérologie VHC + : pas de traitement antiviral sous immuno
- VHB : TTT par entecavir/tenofovir (*avis hépato*) si :
  - Ag Hbs +, que la charge virale soit + ou non.
  - Ag Hbs – mais Ac Hbc + et Ac Hbs –
  - Avis spé ++ si Ag Hbs – mais Ac Hbc et Ac Hbs +

- BH complet avec albumine, TP, FV, INR, cholestérol et TG, séro VHB VHC VIH
  - Signes alerte hépatiques : augmentation albu, diminution du cholestérol
- **PBH théorique** dès que **G3 ++** pour confirmer la toxicité hépatique, voir si hépatopathie sous-jacente --> montre un infiltrat de LT avec hépatite lobulaire

*Classification DILI-N (Drug-Induced Liver Injury Network), proposé par les hépatologues :*

Grade	Clinique	
I	Hausse ASAT/ALAT et/ou PAL mais bilirubine totale < 2,5 mg/dl et INR < 1,5	Poursuite immunothérapie
	CTCAE : Cytolyse < 3 N	
II	Hausse ASAT/ALAT et/ou PAL et bilirubine totale > 2,5 mg/dl <b>ou</b> INR > 1,5	0,5-1 mg/kg de corticoïdes, suspension de l'IT, ok pour reprise ; bio/72h
	CTCAE : Cytolyse 3-5 N	
III	Hausse ASAT/ALAT et/ou PAL et bilirubine totale > 2,5 mg/dl causant <b>hospitalisation</b>	Corticothérapie 1-2 mg/kg ; Arrêt de l'IT, discuter ++ la reprise ; Bio/24h
	CTCAE : Cytolyse 5-20 N	
IV	Hausse ASAT/ALAT et/ou PAL et bilirubine totale > 2,5 mg/dl ; associé à un <b>ictère &gt; 3 mois ou décompensation hépatique</b> (INR > 1,5, ascite, encéphalopathie) <b>ou une autre défaillance d'organe</b>	2mg/kg, arrêt définitif de l'IT Discuter CELLCEPT si échec à 72h
	CTCAE : Cytolyse > 20N	

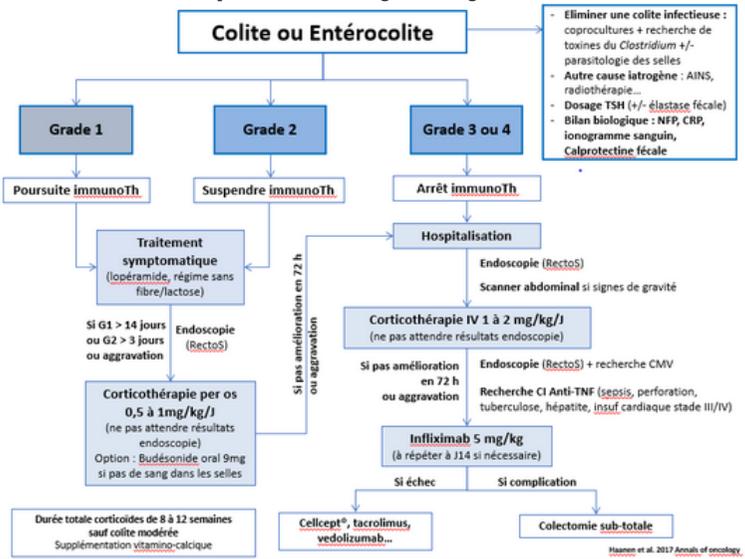
*Classification CTCAE toujours en vigueur mais non adaptée car basée uniquement sur le chiffre d'augmentation des ASAT/ALAT avec une possible toxicité estimée de grade 3 sans réel critère de gravité --> la conduite à tenir reste basée dessus*

**[2] Gastro-entéro-colite**

- Le plus souvent sous **anti CTLA-4 ou combinaison** : 17-54% diarrhées, 8-22% d'entérocrites. Rares perforations ; favorisé par la **prise d'AINS**
  - Délai de 1-10 perfusions à **plusieurs mois après arrêt**
- **Clinique** : Diarrhées, douleurs abdo, amaigrissement, différent selon le niveau touché :
  - **Estomac** : nausées et vomissements, dyspepsie, hémorragie
    - Retard de PEC majeur, penser FOGD avec biopsies
  - **Grêle** : hémorragie, anorexie, dyspepsie, malabsorption, diarrhées (*atteinte isolée rare*) muqueuse atrophie
  - **Colon** : douleurs, diarrhées, rectorragies (nocturne ? impériosité ? crampes ? saignement -> TILT)
- **Risque de complication** : perforation, hémorragie, déshydratation, décès...
- **Facteurs de gravité** : vomissements, rectorragies, selles nocturnes, AEG
  - **Biologiques** : IRA et hypokaliémie

Notes personnelles

- **Bilan initial** : biologie complète avec CRP, TSH, PCR CMV, calprotectine fécale, Copro avec clostri +/- examen parasitologique des selles, Recto-S et biopsies
- Avis HGE à partir de **G2 persistant ou signes de gravité**, avis GE dès début G3.



- Le nombre de selles ne suffit pas à cerner la gravité de la situation : **dépend du tableau général**

- Recto-S souvent suffisante : biopsie corrélée à l'atteinte endoscopique
- TDM non obligatoire : élimine les DG diff ou une complication
- **Durée de CTC plus longue si combinaison :**

Grade	Clinique
I	< 4 diarrhées/jour
II	4-6 avec douleur abdo
III	>6 ; hospit et TTT
IV	Pronostic vital engagé

- Colite **souvent moins grave car DG plus rapide**, résolution plus rapide des symptômes et durée de traitement moins longue
- Décroissance sur 2 mois après au moins 3-4 semaines de traitement d'attaque à 1-2 mg/kg (total sur 8-12 semaines)

[3] Pancréatite

- **Définie par** : lipasémie > 3N asymptomatique avec anomalie TDM
  - Ou lipase < 3N mais épigastralgies et anomalie TDM --> TDM systématique pour gravité ++
  - Si **pancréatite confirmée** : recherche défaillance organe associée (**justifie une USC**)
- **Traitement** : Mise à jeun, antalgiques, hydratation +/- AP
  - CTC si G3 (**vomissement asso**) ou G4 jusqu'à retour G1, décroissance lente : risque rebond
  - Dosage **élastase fécale** si signe d'insuffisance pancréatique externe.

Références

- Immune related adverse events, IMMUCARE, RCP Tox'imm, SITC
- Toxicité des immunothérapie : **ESMO** guidelines 2017 Haanen et al. Ann Oncol DOI : 10.1093/annonc/mdx225

= cibler un mécanisme moléculaire spécifique de croissance tumorale.  
Terme commun ne comprenant pas les immunothérapies anti-PD1/L1, CTLA4...

## Classer les thérapies ciblées

### - Par fonction de la cible :

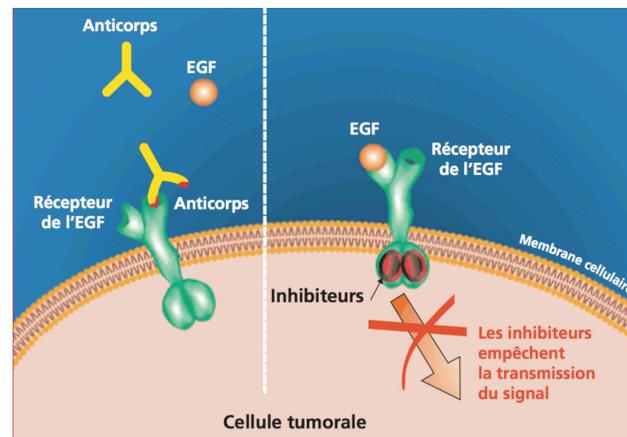
- Inhibition d'une **cible tumorale** constitutivement activée par mutation (ex : *KIT* et *GIST*, *EGFR* et *poumon*), amplification (ex : *HER2* dans cancer du sein ou estomac), ou translocation (ex : *ALK*)
- Inhibition d'une **voie oncogénique** prédominante (ex : *anti-EGFR* et cancer *ORL* ou *colon*, *anti-angiogénique* et cancer du rein)
  - Idéalement cibler les voies de résistance : connexes ou d'aval (ex : anti *BRAF*+ *MEK*)
  - !! cas particulier : hormonothérapie (hormones ou anti hormones)
- Tumorale indirectement oncogénique : létalité synthétique (anti-parp), modulation épigénétique
- **Microenvironnement** (matrice ligand ou cellule) : angiogenèse, immunitaire ou stromal

### - Par type de molécules :

- **Anticorps monoclonal** (*Acm* : fraction constante *Fc* + fraction variable désignée contre une cible) : IV / effet immunologique passif +/- fort selon isotype. DCI finit par -mab
- **Petites molécules** : svt orale ; inhib. enzymatique (ex activité tyrosine ou thréonine kinase) Demi-vie courte, pharmaco complexe avec métabo/alimentation (cf Fiche n°62)

MÉCANISME ONCOGÉNIQUE	THÉRAPIES CIBLÉES	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
<b>ALK</b>	crizotinib, ceritinib	
<b>BCR – ABL</b>	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
<b>BTK</b>	ibrutinib	
<b>CDK</b>	palbociclib	
<b>KIT</b>	imatinib, sunitinib, regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib)	cetuximab, panitumumab
<b>EGFR</b>	erlotinib, gefinitib, afatinib, osimertinib (vandetanib)	
<b>HEDGEHOG</b>	vismodegib	
<b>HER</b>	lapatinib (afatinib)	trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab
<b>JAK</b>	ruxolitinib	
<b>MEK</b>	trametinib, cobimetinib	
<b>m-TOR</b>	temsirolimus, everolimus	
<b>PARP</b>	olaparib	
<b>PDGFR</b>	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, nintedanib	
<b>PI3K</b>	idelalisib	
<b>BRAF</b>	vemurafenib, dabrafenib (sorafenib, regorafenib)	
<b>RANK</b>		deonsumab

MÉCANISME ONCOGÉNIQUE	THÉRAPIES CIBLÉES	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
<b>RET</b>	ponatinib, sunitinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib	
<b>VEGF/VEGFR</b>	axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib lenvatinib, vandetanib, cabozantinib (ponatinib)	bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
<b>MET</b>	Cabozantinib (crizotinib)	
<b>ROSI</b>	crizotinib	



## Principes des récepteurs transmembr. ciblés par inhibiteurs Tyrosine kinases (TKI)

Récepteur surface : domaine extracell. assez variable spé de ligands (cf. familles) + domaine transmembr. domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase  
ligand → homo ou hétérodimérisation → activité tyrosine kinase  
→ Activation voies intracellulaires (type MAPK, PI3K-AKT-mTOR +/- STAT)  
→ Facteurs de transcription et phénotype pro tumoral

### Récepteurs tyrosine kinase transmembranaire = 2 ciblage possibles :

- Extracellulaire : inhibe la fixation du ligand
- Intracellulaire : inhibe l'activité tyrosine kinase d'aval

Principales classes à connaître en onco (env. 10 classes décrites dans kinome)

### Classe I : HER = erb = 4 récepteurs transmembr. Urvant s'homo/hétérodimériser

Her1 = ErbB1 = EGFR, Her2 = ErbB2 = c-neu Her3 = ErbB3, Her4 = Erb4

### Classe II : PDGF receptors : PDGFR-alpha et beta, KIT... typiquement muté dans les GIST

### Classe IV : VEGF-R 1, 2, 3 et FLT1, ciblé dans rein, thyroïde par exemple

**Zoom cancer poumon** et mutations EGFR : 15 à 20 % des ADK (dél exon 19, mutation L858R, mutation exon 18, 21) → activité spontanée tyrosine kinase indép. du ligand → Inhibition via TKI

Résistance secondaire : mutation T 790M dans 50 % des cas (vs 5 % des non pré traités)

## Bevacizumab AVASTIN® IV

Acm se liant au VEGF, inhibant ainsi sa liaison à son récepteur

**Indications** : CCR, sein, poumon, ovaire

Posologie Selon l'indication : 10mg/kg/2sem ou 7,5 ou 15 mg/kg/3sem.

El **Fréquents** : troubles de cicatrisation, HTA, Protéinurie, épistaxis, gingivorragie, asthénie, arthralgies  
**Rares mais graves** : thromboses artérielles et veineuses, hémorragies, perforation dig, fistules, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Précautions d'emploi **BU et TA avant perfusion**, suspendre en cas de chirurgie.  
*Cf annexe*

## Ramucirumab CYRAMZA® IV

Acm spécifique anti-VEGFR de type 2 ; **Indications** : Œsophage, Estomac, CCR

Posologie 8mg/kg/2sem

El Idem bevacizumab

## Aflibercept ZALTRAP® IV

Protéines de fusion VEGF-trap ; **Indications** : CCR

Posologie 4mg/kg/2sem

El Idem bevacizumab

## Sorafénib NEXAVAR® PO

Inhibiteur multikinases : RAF, VEGFR, KIT, ... ; **Indications** : CHC, Rein, Thyroïde

Posologie 400mg 2x/j, en dehors des repas &gt;1H avant ou &gt;2H après

El Diarrhées, NVO, mucite, asthénie, syndrome mains pieds, xérose cutanée, HTA, hémorragies, cytopénies

Précautions d'emploi Attention IM CYP3A4

## Sunitinib SUTENT® PO

ITK VEGFR, PDGFR, c-KIT, CSF-1R, FLT-3, RET...

**Indications** : Rein, GIST, TNE pancréas

Posologie Selon l'indication : 37,5 mg x 1/j en continu (pNET)  
ou 50 mg x 1/j pendant 4sem/6 (Rein et GIST)

El HTA, Insuffisance cardiaque, diarrhées, NVO, mucite, asthénie, xérose, sd mains pieds, alopecie, (dé)pigmentation peau, troubles cicatrisation, cytopénies, céphalées, protéinurie asympto, cytolysse

Précautions d'emploi Attention IM CYP3A4

## Axitinib INLYTA® PO

ITK VEGFR ; **Indications** : Rein

Posologie 5 mg x2/j, augmenter selon TA

El HTA, thromboses, hémorragies, diarrhées, NVO, mucite, perforations, asthénie, sd mains pieds, xérose, troubles cicatrisation, protéinurie, dysthyroïdie, cytolysse, anémie, céphalées

Précautions d'emploi Attention IM CYP3A4

## Pazopanib VOTRIENT® PO

ITK VEGFR, PDGFR, KIT ; **Indications** : Rein, sarcomes des tissus mous

Posologie 800 mg x 1/j en dehors des repas &gt;1H avant ou &gt;2H après

El NVO, diarrhées, perforations, troubles cicatrisation, xérose, sd mains pieds, cytopénies, HTA, allongement du QT, thromboses, insuffisance cardiaque, asthénie, cytolysse, dysthyroïdie, hypoglycémie

Précautions Attention IM CYP3A4

## Lenvatinib LENVIMA® PO

ITK multi kinases dont VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT et RET

**Indications** : Thyroïde, CHC, Endomètre

Posologie 24 mg x 1/j (12mg chez IH/IR sévère)

El anorexie, diarrhées, NVO, mucite, élévation TSH, cytolysse, céphalées, protéinurie, asthénie, sd mains pieds, hémorragies, HTA, dysphonie, douleurs musculosquelettiques

## Cabozantinib CABOMETYX®

ITK multi kinases dont VEGFR2, MET1 et 2, RET AXL

**Indications** : Rein, CHC

Posologie 60mg x1/j, en dehors des repas &gt;1H avant ou &gt;2H après

El Cytopénies, hypothyroïdie, hyperbilirubinémie, cytolysse, élévation lipase, troubles ioniques, dysglycémies, hyperlipidémie, céphalées, HTA, hémorragie, diarrhées, NVO, sd mains pieds, protéinurie, asthénie

Anti RET

*Pralsetinib GAVRETO® PO : ITK anti RET. Pas d'autorisation en France à ce jour*

## Selpercatinib RETSEVMO® PO

ITK anti RET ; **Indication** : Poumon ou thyroïde avec fusion de RET,

Posologie 120mg x2/j (&lt;50kg), 160mg x2/j (&gt;50kg), pendant un repas

El Douleurs abdo, diarrhées, cytolysse, allongement QT, HTA

## Erlotinib TARCEVA® PO

ITK anti EGFR (1<sup>ère</sup>G) ; **Indication** : Poumon avec mutation activatrice de l'EGFR

Posologie 150mg x 1/j, en dehors des repas &gt;1H avant ou 2H après un repas

EI Tox cutané (rash, xérose), alopecie, diarrhées, NVO, asthénie, conjonctivite

## Géfitinib IRESSA® PO

ITK anti EGFR (1<sup>ère</sup>G) ; **Indication** : Poumon avec mutation activatrice de l'EGFR

Posologie 250mg x 1/j

EI Diarrhées, NVO, anorexie, tox cutanée (rash, prurit, xérose), pneumopathie interstitielle, cytolysse, conjonctivite

Précautions d'emploi Prophylaxie par doxycycline 100mg/j, protection solaire, émoullients

## Afatinib GIOTRIF® PO

ITK anti EGFR (2<sup>ème</sup>G) ; **Indication** : Poumon avec mutation activatrice de l'EGFR

Posologie 40mg x 1 /j, en dehors des repas &gt;1H avant ou &gt;3H après

EI Asthénie, diarrhées, anorexie, NVO, mucite, tox cutanée, prurit, sd mains pieds, tox unguéale, cytolysse, epistaxis, pneumopathie interstitielle (*rare*)

Précautions d'emploi Prophylaxie par doxycycline 100mg/j, protection solaire, émoullients

## Osimertinib TAGRISSO® PO

ITK anti EGFR (3<sup>ème</sup>G) ; **Indication** : Poumon avec mutation activatrice de l'EGFR

Posologie 80mg x1/jour

EI Diarrhées, mucite, cytopénies, tox cutanée, allongement QT, Pnp interstitielle

Précautions d'emploi ECG pré-TTT, attention aux interactions médicamenteuses avec CYP

## Lapatinib --&gt; Cf. inh. d'HER2

## Cetuximab ERBITUX® IV

Acm anti EGFR : empêchent la liaison du ligand au récepteur

**Indications** : ORL, CCR RAS sauvagePosologie Dose de charge 400mg/m<sup>2</sup> une fois puis 250mg/m<sup>2</sup> /sem ou 500mg/m<sup>2</sup>/2sem

EI Rash acnéiforme, tox cutanée xérose/crevasses, réaction perfusion, hypomagnésémie, diarrhées

Précautions d'emploi Prophylaxie par doxycycline 100mg/j, protection solaire, émoullients

## Panitumumab VECTIBIX® IV

Acm anti EGFR ; **Indication** : CCR RAS sauvage

Posologie 6mg/kg /2 sem

EI Tr. digestifs, NVO, asthénie, rash acnéiforme, tox cutanée xérose/crevasses

Précautions d'emploi Prophylaxie par doxycycline 100mg/j, protection solaire, émoullients

## Mobocertinib EXKIVITY® PO

ITK ciblant les mutations par insertion de l'exon 20 de l'EGFR

**Indication** : Poumon avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20

Posologie 160mg x1/j

EI Diarrhées ++, toxicité cutanée, NVO, mucite, asthénie, allongement du QT, pneumopathie interstitielle

Précautions d'emploi Attention aux interactions médicamenteuses avec CYP

## Poziotinib PO

ITK ciblant les mutations par insertion de l'exon 20 de l'EGFR

**Indication** : Poumon avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20

Posologie 16mg x1/j, pendant un repas

EI Diarrhées ++, toxicité cutanée, mucite, cytolysse

Précautions d'emploi Attention aux interactions médicamenteuses avec CYP

## Amivantamab RYBREANT® IV

Acm ciblant les mutations par insertion de l'exon 20 de l'EGFR

**Indication** : Poumon avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20

Posologie 1050mg (&lt;80kg) ou 1400mg (&gt;80kg) x1/sem pdt 4 semaines puis 1x/2sem. Première perfusion fractionnée en J1 J2.

EI Réactions à la perfusion, toxicité cutanée et unguéale, diarrhées, NVO, troubles ophtalmo, asthénie, pneumopathie interstitielle

## Ibrutinib IMBRUVICA® PO

ITK anti BTK ; **Indications** : Hématologie

Poso 420 ou 560mg x1/j selon l'indication

EI Diarrhées, NVO, constipation, mucite, asthénie, oedèmes, cytopénies, infections, arthralgies, myalgies, céphalées, sd hémorragique, tox cutanée, FA

## Trastuzumab HERCEPTIN® IV, SC

Acm se liant au domaine extracellulaire de HER2, inhibant l'activation par son ligand  
**Indications** : Sein HER2+, estomac HER2+

Posologie	IV : dose de charge 8mg/kg une fois puis 6mg/kg/3sem SC : 600mg/3 semaines
EI	Toxicité cardiaque
Précautions d'emploi	Evaluation de la FEVG systématique ( <i>isotopique ou échographique</i> ) en pré traitement puis /3mois sous traitement

## Pertuzumab PERJETA® IV

Acm inhibant l'hétérodimérisation de HER2 avec les autres R HER dont EGFR, HER3, HER4  
**Indication** : Sein HER2+ en association au trastuzumab

Posologie	Dose de charge 840mg une fois puis 420mg/3sem
EI	Réaction perfusion, toxicité cardiaque, diarrhées
Précautions d'emploi	Evaluation de la FEVG systématique ( <i>isotopique ou échographique</i> ) en pré traitement puis /3mois sous traitement

## Pertuzumab/Trastuzumab PHESGO® SC

*Cf. ci dessus* ; **Indication** : Sein HER2+

Posologie	Dose de charge 1200/600mg une fois puis 600/600mg /3sem
-----------	---

## Lapatinib TYVERB® PO

ITK anti EGFR et HER2

**Indication** : Sein HER2+, en association au trastuzumab et la capécitabine

Posologie	1250mg x1/j, en dehors des repas >1H avant ou >1H après
EI	NVO, diarrhées, toxicité cutanée, rash acnéiforme, sd mains pieds, toxicité unguéale, douleurs musculosquelettiques, céphalées, toxicité hépatique, toxicité cardiaque, asthénie
Précautions d'emploi	Attention aux interactions médicamenteuses avec CYP

*Neratinib NERLYNX® PO : ITK pan HER, pas d'autorisation en France à ce jour*

## Tucatinib TUKYSA® PO

ITK inhibant la phosphorylation d'HER2 et HER3

**Indication** : Sein HER2+, en association au trastuzumab et la capécitabine

Posologie	300mg x2/j
EI	Diarrhées, cytolyse, épistaxis, tox cutanée

## Crizotinib XALKORI® PO

ITK anti ALK et ROS1 (1<sup>ère</sup>G)

**Indication** : Poumon avec réarrangement de ALK

Posologie	250mg x 2/j
EI	NVO, diarrhées, constipation, bradycardie, allongement QT, tox cutanée, troubles vision, pnp interstitielle, cytolyse

## Pertuzumab PERJETA® IV

ITK anti ALK (2<sup>ème</sup>G) : inhibition de l'autophosphorylation de ALK

**Indication** : Poumon avec réarrangement de ALK

Posologie	450mg x1/j, pdt un repas
EI	Diarrhées, NVO, asthénie, cytolyse, toxicité cutanée, dyslipidémie

## Alectinib ALECENSA® PO

ITK anti ALK (2<sup>ème</sup>G) et RET ; **Indication** : Poumon avec réarrangement de ALK

Posologie	Dose de charge 1200/600mg une fois puis 600/600mg /3sem
EI	NVP, diarrhées, constipation, mucite, myalgies, élévation des CPK, anémie, tox cutanée, photosensibilité, troubles vision, pnp interstitielle, augmentation créatinine, cytolyse, oedèmes, allongement QT

## Brigatinib ALUNBRIG® PO

ITK anti ALK (2<sup>ème</sup>G), ROS1 et IGF-1R

**Indication** : Poumon avec réarrangement de ALK

Posologie	90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j
EI	Toux, dyspnée, pnp, cytopénies, troubles vision, HTA, bradycardie, cytolyse, diarrhées, constipation, NVO, mucite, tr ioniques, tox cutanée, photosensibilisation, céphalées, myalgies et hausse CPK, asthénie

## Lorlatinib LORVIQUA® PO

ITK anti ALK (3<sup>ème</sup>G) ; **Indication** : Poumon avec réarrangement de ALK

Posologie	100 mg x1/j
EI	Anémie, hyperlipidémie dont hypertriglycéridémie, troubles de l'humeur, de la mémoire, de l'attention, BAV, NVO, diarrhées, constipation, tox cutanée, troubles vision, pnp interstitielle, myalgies, arthralgies, oedèmes, asthénie, élévation lipase

## Sotorasib LUMIKRAS® PO

ITK inh KRAS G12C ; **Indication** : Poumon avec mutation KRAS G12C

Posologie	960mg x1/j
EI	Diarrhées, NVO, cytolyse, asthénie

Anti ALK et ROS1

Inh de KRAS G12C

## Imatinib GLIVEC® PO

ITK inhibant BCR-ABL, KIT, CSF-1R, PDGFR alpha et beta  
**Indications** : Hématologie ; GIST (*attention, inefficace si mutation KIT exon 18 ou D842V de PDGFRa*) ; DFSP

Posologie 400mg x1/j (400mg x2/j si GIST avec mutation KIT exon 9) pdt un repas

EI NVO, diarrhées, cytopénies, céphalées, douleurs musculosquelettiques, œdèmes, tox cutanée, photosensibilisation, dépigmentation cutanéopileuse

Précautions Attention aux interactions médicamenteuses avec CYP

## Bosutinib BOSULIF® PO

ITK inhibant BCR-ABL ; **Indication** : Hématologie

Posologie 400 à 500mg x1/j selon l'indication, , pdt un repas

EI Cytopénies, diarrhées, NVO, tox cutanée, allongement QT, cytolyse, anorexie, céphalées, toux, arthralgies

## Dasatinib SPRYCEL® PO

ITK inhibant BCR-ABL, SRC, cKIT, PDGFR bêta ; **Indication** : Hématologie

Posologie 100 à 140mg x1/j selon l'indication

EI Diarrhées, NVO, gastrite, thrombopénie, infections, asthénie, céphalées, œdèmes et épanchements, éruption cut, hémorragie, HTA, tox cardio, alopecie

## Nilotinib TASIGNA® PO

ITK inh BCR-ABL, PDGF, KIT, CSF-1R, ... ; **Indication** : Hématologie

Posologie 300 à 400mg x 2/j selon l'indic, hors d'un repas, >1H avant ou >2H après

EI Cytopénies, NVO, diarrhées, tox cutanée, alopecie, douleurs musculo-squelettiques, asthénie, céphalées, allongement QT, œdèmes, cytolyse

## Ponatinib ICLUSIG® PO

ITK inh BCR-ABL ; **Indication** : Hématologie

Posologie 45mg x1/j

EI NVO, diarrhées, pancréatite, cytopénies, HTA, tox cardiaque, céphalées, neuropathie périph, cytolyse, hyperbilirubinémie, tox cutanée, douleurs musculo-squelettiques, dyspnée, toux

## Ripretinib QINLOCK® PO

ITK inh KIT, PDGFRA, PDGFRB, TIE2, VEGFR2 et BRAF ; **Indication** : GIST

Posologie 150mg x 1/j

EI NVO, diarrhées, constipation, mucite, Sd mains pieds, tox et tumeurs malignes cutanées, HTA, tox cardio (FEVG), dlrs musculo-squelettiques, asthénie

## Avapritinib AYPAKYT® PO

ITK inh KIT et PDGFR alpha ; **Indication** : GIST

Posologie 300mg x1/j, en dehors d'un repas, >1H avant ou >2H après

EI Nausées, asthénie œdèmes, diarrhées, hyperbilirubinémie, troubles mémoire, hémorragies notamment intracrâniennes

## Olaparib LINPARZA® PO

**Indication** : Ovaire, sein, prostate, avec mutation BRCA ou HRD+ selon l'indication

Posologie 300 mg x2/jour

EI NVO, diarrhée, cytopénie, céphalée, toux, dyspnée, anorexie, asthénie

Précautions Surveillance NFP accrue en début de traitement

## Niraparib ZEJULA® PO

**Indication** : Ovaire sans mutation BRCA

Posologie 300mg x1/j si poids>77kg et PlaQ > 150 G/L ; Sinon, 200mg x1/j

EI Cytopénies, anorexie, asthénie, céphalées, palpitations, dyspnée, NVO, diarrhées, constipation, cytolyse

Précautions Surveillance NFP accrue en début de traitement

## Rucaparib RUBRACA® PO

**Indication** : Ovaire avec ou sans mutation BRCA, selon l'indication

Posologie 600mg x2/j

EI Cytopénies, NVO, diarrhées, cytolyse, asthénie

Précautions Surveillance NFP accrue en début de traitement

## Talazoparib TALZENNA® PO

**Indication** : Sein muté BRCA

Posologie 1 mg x1/j

EI Asthénie, céphalées, anorexie, diarrhées, NVO, cytopénies

Précautions Surveillance NFP accrue en début de traitement

## Entrectinib ROZLYTREK® PO

ITK anti TRK (TRKA, TRKB et TRKC), ROS1 et ALK

**Indication** : Tumeurs pédiatriques avec fusion de NTRK

Posologie Adulte : 600mg x1/j (pas d'indication à ce jour)  
Pédia : de 400 à 600mg x1/j selon la SC

EI Cytopénies, NVO, diarrhées, constipation, cytolyse, troubles ioniques, dyspnée, infections, troubles vision, vertiges, arthralgies, allongement QT, tox cardiaque

Inhibiteurs de BRAF	<b>Dabrafenib TAFINLAR® PO</b>	
	ITK anti RAF ; <b>Indications</b> : Mélanome & poumon muté BRAF V600	
	Posologie	150mg x2/j, en dehors des repas, >1H avant ou >2H après
	EI	Hyperkératose, céphalée, fièvre, arthralgie, asthénie, NVO, alopecie, tox cut
	Précautions	Initiation du traitement à dose progressivement croissante
Anti MEK	<b>Vemurafenib ZELBORAF® PO</b>	
	ITK anti BRAF ; <b>Indication</b> : Mélanome muté BRAF V600	
	Posologie	960mg x2/j
	EI	Arthralgies, fatigue, tox cutanée, photosensibilité, alopecie, NVO, diarrhée, céphalées, papillome cutané et hyperkératose, carcinome épidermoïde cutané, allongement QT.
	Précautions	ECG pré-TTT, protection solaire, suivi dermato.
Anti MEK	<b>Trametinib MEKINIST® PO</b>	
	ITK inhibant l'activation du signal médié par MEK1 et 2 <b>Indication</b> : Mélanome & poumon muté BRAF V600	
	Posologie	2mg x1/j, en dehors des repas, >1H avant ou >2H après
	EI	Réaction cutanée, diarrhée, fatigue, œdèmes, NVO, dermatite acnéiforme, fièvre, tox cardiaque, tox ophtalmo
Anti MEK	<b>Cobimetinib COTELLIC® PO</b>	
	ITK inhibant MEK1 et 2 ; <b>Indication</b> : Mélanome muté BRAF V600	
	Posologie	60mg x1/j pdt 3sem/4
	EI	Diarrhées, tox cutanée, NVO, fièvre, photosensibilité, cytolysse, élévation CPK, tox cardiaque, tox ophtalmo
Anti MEK	<b>Ruxolitinib JAKAVI® PO</b>	
	ITK inh JAK1 et 2 ; <b>Indication</b> : Hématologie	
	Posologie	5 à 20 mg x 2/jour en fonction de l'indication et du taux de plaquettes
	EI	Cytopénies dont thrombopénie, céphalées, vertiges, constipation, hyperlipidémie, cytolysse, infections, HTA
Pan-kinases	<b>Regorafenib STIVARGA® PO</b>	
	ITK pan kinases dont RAF, VEGFR ; <b>Indications</b> : CCR, GIST, CHC	
	Posologie	160mg x 1/j pdt 3sem/4, juste après un repas pauvre en graisse
	EI	Diarrhées, NVO, mucite, asthénie, oedèmes, cytopénies, infections, arthralgies, céphalées, sd mains pieds, FA, HTA
	Précautions	Attention IM CYP3A4, PgP

Anti MET	<b>Tepotinib TEPMETKO® PO</b> : ITK inh MET avec mutation exon 14 de c-MET Pas d'autorisation en France à ce jour	
	<b>Capmatinib TABRECTA® PO</b>	
	ITK inh MET avec mutation exon 14 de c-MET <b>Indication</b> : Poumon avec skipping mutation exon 14 de c-MET	
	Posologie	400mg x2/j
	EI	Oedèmes, asthénie, NVO, diarrhées, constipation, pnp interstitielle, cytolysse, photosensibilité
Inhibiteurs de m-TOR	<b>Temsirolimus TORISEL® IV</b> : ITK inh mTOR. N'est quasi plus utilisé	
	<b>Everolimus AFINITOR® PO</b>	
	ITK inh mTOR ; <b>Indication</b> : Rein, sein, TNE	
	Posologie	10 mg x 1/jour
	EI	Infections, cytopénies, hyperglycémie, hypercholestérolémie, dysgueusie, mucite, toux, pnp interstitielle, diarrhées, HTA, hémorragies, cytolysse, tox cutanée
Inhibiteurs du cycle cellulaire : (CDK4/6, indic = sein	<b>Palbociclib IBRANCE® PO</b>	
	Posologie	125mg x1/j, pendant un repas
	EI	Cytopénies, asthénie, NVO
	Précautions	NFP/sem pdt 8sem, puis /mois, attention IM CYP3A4
Inhibiteurs du cycle cellulaire : (CDK4/6, indic = sein	<b>Ribociclib KISQALI® PO</b>	
	Posologie	600mg x1/j pendant 3sem/4
	EI	Cytopénies, asthénie, NVO, syncopes, allongement QT, diarrhées, cytolysse, augmentation de la créatinine
	Précautions	NFP/sem pdt 8sem, puis /mois, attention IM CYP3A4, ECG pré-TTT
Inhibiteurs du cycle cellulaire : (CDK4/6, indic = sein	<b>Abémaciclib VERZENIOS® PO</b>	
	Posologie	150mg x2/j
	EI	Cytopénies, asthénie, NVO, diarrhées ++, cytolysse, fausse élévation de la créatinine ( <i>comparer à créat pré-TTT, stop si &gt;2xLSN</i> )
	Précautions	NFP/sem pdt 8sem, puis /mois, attention IM CYP3A4

### Références

- Inca « Les thérapies ciblées dans le TTT du cancer en 2015 » - <https://oncolien.sfpo.com/>
- Mini-revue « Thérapeutiques ciblées anti VEGF et EGFR mai 2011 ». T.Valentin - VIDAL
- Fiches professionnels et patient très bien faites pur chaque thérapie ciblée par site OMEDIT Bretagne <http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/boite-outil/chimio-per-os>
- Sources des principales publications : <https://www.zotero.org/groups/2200339/bookajora>

**[1] HTA sous antiangiogénique**

Les 5 grandes classes de médicaments antihypertenseurs IEC, ARA2, inhibiteurs calciques, diurétiques et bêtabloquants sont utilisables.

- Éliminer HTA « blouse blanche » via mesures à domicile
- Continuer anti-angiogénique sauf ; HTA maligne ou severe non contrôlée, AVC, Insuff cardiaque en poussée, MAT, LEMP (leuco-encephalopathie postérieure)
- **1<sup>re</sup> intention si HTA de novo :**
  - **IEC ou ARA2** surtout si protéinurie : surv. iono (K) et éduquer à arrêt si diarrhées ou déshydratation. Exemple perindril ou ramipril 5 mg... valsartan 60 mg
  - **Inhibiteurs calciques :** !! interactions médicamenteuses : ok sous bavacizumab mais les inhibiteurs du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem) sont CI sous sunitinib ou sorafenib, qui sont métabolisés par ce cytochrome. D'autres inhibiteurs calciques comme l'amlodipine et la nifédipine sont aussi des substrats du CYP3A4 et doivent être utilisés avec prudence
- **HTA connue ou déséquilibrée :** ou TAS > 160 mmHg TAD > 110 mmHg → **bi/trithérapie selon Reco HAS :** Idem ci-dessus +
  - Thiazidiques ou diu. de l'anse : surv iono, notamment si troubles digestifs ou TTT néphrotox (cisplat... )
    - La calcémie qui peut s'élever sous diurétiques thiazidiques, surtout si méta osseuses
    - Diurétique de l'anse : possible surtout si ClCr < 60 mL/Min ou insuff cardiaque
  - Beta-bloquants : surv. ECG (allongement du PR ou du QT rapporté sous sunitinib) :
    - ex : NEBIVOLOL 5 mg, PROPRANOLOL si Varices oeso

**[2] Protéinurie sous anti-angiogénique**

Protéinurie	Conduite à tenir
<b>1+ à la BU ou protéinurie &lt; 1g/24h</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuite anti-angiogénique + Surv BU avant chaque injection</li> <li>• Si TTT anti HTA il doit comporter IEC ou un ARA2</li> <li>• Optimisation du TTT anti HTA afin d'obtenir une TA &lt; 130/80</li> </ul>
<b>2 ou 3+ à la BU ou 1 à 3g/24h</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintien du TTT et avis néphrologique rapide + Surv quantitative mensuelle de la protéinurie</li> <li>• Débuter un TTT par IEC ou AA2 à visée anti-protéinurique</li> <li>• Optimisation du TTT anti HTA pour une TA &lt; 130/80</li> </ul>
<b>Protéinurie &gt; 3g/24h</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un TTT à visée anti-protéinurique est institué (IEC ou AA2 en première intention) et un avis néphrologique est rapidement demandé</li> <li>• La surv de la protéinurie quantitative est mensuelle</li> <li>• Le TTT antiangiogénique peut être continué en l'absence d'HTA et d'insuffisance rénale : modalités doivent être discutées avec le néphrologue</li> <li>• Si Protéinurie stable sans Sd néphrotique sévère + patient répondeur : l'antiangiogénique n'est pas nécessairement interrompu</li> </ul>

**Références :** Thécitox

**- Bilan initial avant TTT cardiotox :**

- EAL, tropo/BNP, ECG, ETT.

**Antracyclines**

- **Physiopath** = production de radicaux libres de l'O<sub>2</sub> et peroxydation des lipides membranaires des cardiomyocytes : baisse des fonctions contractiles et du nombre de cardiomyocytes

- **Toxicité tardive** (essentiellement au cours de la première année), avec évolution vers une **dysfonction systolique du VG** voire une **myocardiopathie dilatée**. **Toxicité aigue rare** : < 1%

**[1] Facteur de risque de toxicité**

- **Dose cumulée** : > 240 mg/m<sup>2</sup> d'équivalent doxorubicine
- Administration sous forme de **bolus intraveineux** ou de **doses uniques élevées**
- ATCD d'irradiation thoracique, le sexe féminin, autres FdR cardiovasculaires, âge
- Utilisation concomitante d'autres **agents cardio-toxiques**

**[2] Conduite à tenir**

**- Majoration isolée des troponines :**

- Refaire bilan avec notamment ECG (éliminer SCA) et prévoir un contrôle ETT/avis oncocardio notamment si FDRCV.
- Permet le diagnostic précoce d'une cardio-toxicité et facteur prédictif de la sévérité

**- Patiente asymptomatique et diminution de la FEVG :**

- Adresser en cs oncocardio, mise en place d'un **traitement à visée cardioprotectrice** avec **BB** (carvédilol, nebivolol) et **IEC** (enalapril).
  - Plus le traitement est débuté tôt, meilleures sont les chances de récupération
- Si **FEVG < 50%** : envisager une alternative en terme de traitement (*notamment anthracyclines*), sinon possibilité de **dexrazoxane** pour limiter la cardiotoxicité

**NB :** attention, majoration du risque de cancer IIr et d'hématotox (neutropénie)

**5-FU**

- **Physiopathologie multifactorielle** : occlusions microthrombotiques, dysfonction mitochondriale des cardiomyocytes, vasospasme coronaire (*dysfonction endothéliale ou des cellules musculaires vasculaires lisses*).

- **Clinique variée** : angor ++ (*spasme coronaire*), trouble du rythme, insuffisance cardiaque (*myocardite*). Peuvent survenir **jusqu'à 72 heures** après l'administration de 5-FU

- /!\ ATCD de cardiopathie ou anomalies ECG ne sont **pas prédictifs d'une tox**

- **Conduite à tenir** : **ARRÊT EN URGENCE DE LA PERFUSION**, ECG, Tn/BNP et avis cardio

## Anti-HER2

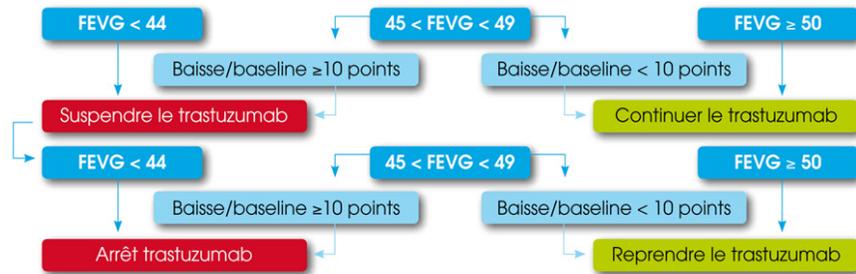
- **Physiopath** : inhibition de diverses voies de signalisation cellulaire (par le blocage de ErbB2) impliquées dans la survie et la réparation des myocytes

- **Indépendante de la dose reçue** ! Récupération de la FEVG fréquente mais pas systématique compte-tenu de la co-administration avec des anthracyclines.
- La stabilisation de la FEVG sous traitement cardio-protecteur (IEC) permet fréquemment de poursuivre le trastuzumab.

- **FDR** : âge > 50 ans, coronaropathie préexistante, l'utilisation concomitante d'anthracyclines ou du cyclophosphamide.

- **CAT** : Introduction d'un **traitement cardioprotecteur par IEC** si FEVG < 50%, à discuter avec le cardiologue

- **Suivi ETT** : Surveillance tous les 3 mois tant que FeVG > 50 %, à 3 semaines si perte 10 % ou <45 %. Rapproché toutes les 6 semaines si < 50 %



**Rythme des contrôles** : FEVG tous les 3 mois si FEVG ≥ 50, contrôle à 6 semaines si FEVG < 50

## Immunothérapie

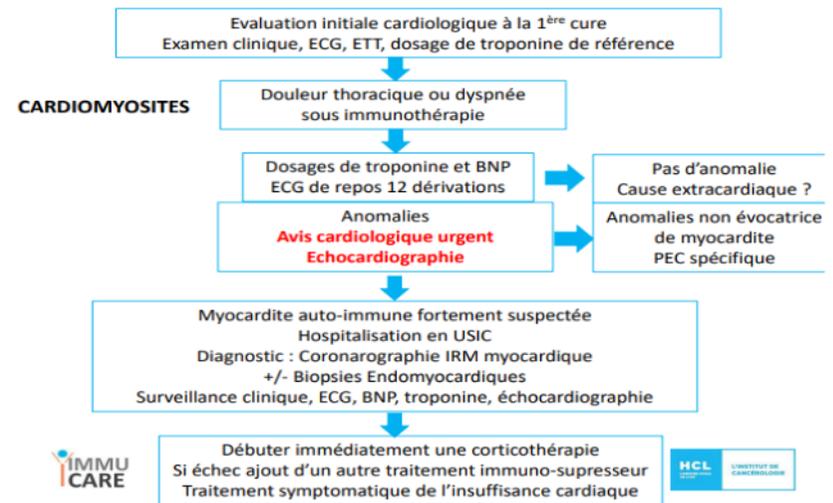
- **Incidence < 1%** (+ fréquent si combinaison anti PD1/CTLA4)
- Présentations variables +/- graves : myocardite, péricardite, arythmie, cardiopathie, insuffisance cardiaque
- Risque +++ **entre C1 et C3**, souvent associée à une atteinte hépatique/musculaire (>50 %)

Grade	Clinique
I	Asympto, anomalie clinique ou paraclinique sans intervention nécessaire
II	Symptômes modérés, indication de ttt
III	Symptomes sévères (IC aigue), hospitalisation enUSIC
IV	Choc cardiogénique, troubles du rythme/conduction avec mise en jeu du pronostic vital

- **En cas de suspicion** : ECG, tropo/BNP, ETT +/- coronarographie et IRM cardiaque

- **Suspension** de l'immunothérapie **dès le grade 1** avec bilan complet.

- **Arrêt définitif** de l'IT à partir du grade 3. **Traitement** : corticoïdes fortes doses
- En l'absence d'amélioration discuter immunosuppresseurs type infliximab, mycophenolate mofetil ou abatacept. Discussion en RCP ++ (ImmuCare par exemple)



## Surveillance après prise en charge oncologique

Situation ++ du cancer du sein adjuvant

- **Si asymptomatique** : Réévaluation 6 à 12M post traitement et jusqu'à 2 ans
- **Si irradiation médiastinale** --> FDR de coronaropathie, augmente 2-4 ans après le ttt, risque proportionnel à la dose reçue.
  - **Si symptômes** : examen clinique + ETT annuels
  - **Si asymptomatique** : ECG et ETT après 10 ans et tous les 5 ans

**Encourager au contrôle des FDRCV et activité sportive +++**

**DANS TOUS LES CAS**, en cas de toxicité cardiaque sous TTT oncologique :

- ▶ Rediscuter du caractère indispensable de la molécule utilisée
- ▶ Validation d'une reprise en RCP et notamment avec un avis oncocardiologique (balance B/R)

## Références

- Curigliano et al., « Management of Cardiac Disease in Cancer Patients throughout Oncological Treatment ».
- Thécitox
- ImmuCare
- Haanen et al., « Management of Toxicities from Immunotherapy ». Ann Oncol

Bien comprendre que les EI sont **locorégionaux**, pas d'EI à distance du site irradié.  
Maintien autant que possible de l'activité physique (+/- APA).

## Radiothérapie mammaire

Question récurrente : **Phytothérapie autorisée ?** : Éviter en théorie celles à base d'arbre à thé (gynécomasties induites prouvées)

### [1] Prévention & radiodermite grade I ▶ Rougeur modérée, xérodémie

**Crème hydratante type IALUSET® ++** (seule molécule ayant montré un réel bénéfice et remboursée, mais allergisante) ou CICALFATE® crème

- Application quotidienne **1h après au moins** la séance de radiothérapie
- Application même les **jours sans radiothérapie**
- **Alternative** : Calendula, dexeryl, cicaplast ; **/! éviter Biafine®** car allergisant

### [2] Radiodermite grade II ▶ Rougeur diffuse, lésion suintante

- **Règles d'hygiène** : éviter les frottements, préférer les vêtements en coton, arrêt du port de soutien-gorge
- **Lotion asséchante** : EOSINE AQUEUSE, CICABIO, CYTELIUM, CICALFATE lotion asséchante avant les rayons si lésions suintantes (non remboursées)
  - Ex : EOSINE AQUEUSE 2% : appliquer sur les lésions exsudatives jusqu'à assèchement
- Pansement 1x/j avec **FLAMMAZINE®** couche épaisse (antibactérien) + **Tulle gras** (Jeloner®, Urgotul®)
- Pansement type **MEPILEX EM®** sans adhésif ou **MEPILEX XT** sans adhésif

### Radiodermite avec sensation de brûlure, en l'absence de suintement

- Mettre pansement type HYDROTAC® **NON** Border au réfrigérateur (pas au congélateur)
- Puis application sur le sein pendant au moins 6h

### [3] Radiodermite grade III

Desquamation et décollements exsudatifs confluent **en plaque, saignements** au traumatismes mineurs et au frottement

- Cf traitement radiodermite grade 2
- Évaluer l'**arrêt de radiothérapie**

### [4] Radiodermite grade IV

Ulcération ou nécrose (*rare*) --> **Arrêt de la radiothérapie**

### [5] Autres effets indésirables

- **Eczéma** : Dermocorticoïde type DIPROSONE 0.05% crème 1-2 fois x/J pendant 5-7 jours
- **Paresthésies & dyesthésies mammaires** : Réassurance, paracétamol ; kiné : massage
  - Si sévère : LYRICA® ou NEURONTIN®
- **Oesophagite** : si irradiation des aires ganglionnaires, notamment sus-claviculaire
  - **PANTOPRAZOLE** 20 mg le matin à jeun
  - **GAVICON®** susp buv en sachet : 1 sachet 3x/j après les principaux repas
  - **XYLOCAINE** visqueuse 2%, 1 cuillère à café à avaler avant de manger

## Radiothérapie prostatique

### [1] Signes urinaires

Vérifier le **respect des consignes urinaires** (traitement vessie pleine)

RHD : 2L de boissons par jour, jus de cranberry

<b>Brûlures mictionnelles</b>	<p><b>Éliminer IU par ECBU</b>, puis réassurance, augmentation des boissons</p> <p>Si mal supporté :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Corticothérapie</b> 1 mg/kg une semaine, décroissance rapide (ex : 80mg 7j puis 40mg 7j puis stop)</li> <li>• <b>AINS</b> (ex : Kétoprofène<sup>(R)</sup> 50 mg x3 /j ou ketoprofène 100mg LP : 1 à 2 cp/j pendant 7-10 jours) + <b>Oméprazole 20mg 1 cp</b></li> </ul>
<b>Pollakiurie</b>	<p><b>VESICARE®</b> 5 mg par jour le soir ; augmentation possible à 10 mg par jour</p> <p><b>TOVIAZ®</b> 4 à 8 mg : 1 cp par jour</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AINS possible</b> (cf brûlures mictionnelles)</li> </ul>
<b>Dysurie</b>	<p><b>Anticholinergique = alpha-bloquant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alfuzosine XATRAL LP® 10mg le soir</li> <li>• Tamsulosine 0.4 mg LP le soir</li> <li>• SILODYX 8mg : 1 cp le soir</li> <li>• ZOAXAN LP 4 ou 8mg le soir</li> <li>• UROREC 4 ou 8mg 1/j</li> </ul> <p>Phytothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PERMIXON® 160mg x2/j au moment des repas</li> </ul> <p>Possibilité d'utiliser CTC et AINS en cure courte (cf brûlures mictionnelles)</p>

### [2] Diarrhées

**Grade I** (2-4 selles/j) : RHD régime pauvre en fibres, hydratation +/- Diosmectite 1 à 6/j

**Grade II** (4-6selles/j) : Diosmectite max 6/j + Racécadotril 100mg max 3/jour (1-1-1)

- Si insuffisant, Lopéramide 2 mg : 2 cp lors de la première selle liquide puis 1cp à chaque nouvelle selle liquide, maximum 6/j.
- **/! Ne pas donner de Lopéramide en cas de diarrhée faisant suspecter une origine infectieuse (T°, douleurs abdominales importantes, diarrhées glairo-sanglantes...)**

**Grade III** (> 6selles/j) : discuter arrêt RT + bilan biologique +/- réhydratation IV

**Grade IV** : hospitalisation

### [3] Rectite

**Grade I** (douleurs modérées) : Titanoréine (lidocaïne) 2% crème® max 4 applications par jour ou Titanoréine suppositoire® 1 à 2 par jour

- **Ialuset crème** : une application par jour sur la peau au niveau de la zone traitée

**Grade II** : douleurs invalidantes, glaires

- **Bains de siège** : Permanganate de potassium 1 g, à diluer dans de l'eau pour que l'eau soit juste rosée, 1 à 2 bains par jour
- **Corticoïdes locaux** : Ultraproct® pommade ou suppo, Deliproct® suppositoire ou crème
  - 1 suppositoire par jour ou 1 à 2 applications de pommade par jour.

**Grade III** : douleurs majeures, rectorragies --> **discuter pause RT**

**Radiothérapie œsophagienne**

**[1] Oesophagite**

► *Dysphagie, RGO*

- Surveiller le poids du patient ++
- Possible pose de GPE en préventif
- Dénutrition rapide : attention **SRI**

**Grade I** (douleurs modérées) : Antalgiques, PANTOPRAZOLE 20 mg le matin à jeun, GAVISCON® 1 sachet 3x/j après les principaux repas

**Grade II** (douleurs invalidantes, dysphagie) : **XYLOCAINE** visqueuse 2%, 1 cuillère à café à avaler 20 min avant les repas (! risque fausses routes)

**Grade III** (douleurs majeures, anorexie) : bilan diététique de dénutrition, discuter alimentation artificielle (SNG ou GPE)

- **CNO** : par ex, 2 CNO type boissons lactées hyperprotéinées - caloriques /j, en + des repas
- **Corticoïdes** 1mg/kg sur au moins une semaine, puis décroissance
- Si mucite associée : **Fluconazole** (dispo aussi en solution buvable) 200mg pendant 7j, puis 100mg pendant 15j

**[2] Autres effets indésirables**

- **Nausées, vomissements simples** : **PRIMPERAN** 10 mg toutes les 8 heures
  - **ONDANSETRON** 8 mg une heure avant chaque séance si insuffisant
- **Pneumopathie radique** : cf RT pulmonaire
- **Péricardite** : AINS + colchicine, **avis cardio**

**Radiothérapie du rectum ou canal anal**

**[1] Fausses envies**

Réassurance. Si invalidants, dans l'ordre :

- **TITANOREINE 2%** crème ou suppositoire : 1 application 4-6 x par jour par voie rectale
- **HYDROCORTISONE 10%** mousse rectale : 1 application intra rectale le soir pdt 15 J.
- **BETNESOL 5mg/100ml®** : un lavement rectal par jour pendant 15 jours
- **Corticothérapie orale** : 1 mg/kg une semaine, décroissance rapide (*demi-dose 7 jours*)

**[2] Maladie hémorroïdaire**

Régularisation du transit, antalgiques (*palier 2 à 3 possible*)

- **DAFLON®** : 3cp de 1000mg/j les 4 premiers jours, puis 2cp/j pdt 3j
- **TITANOREINE 40g** crème : 1 application matin et soir et après chaque selle, max 4 x/J
- **TITANOREINE 2%** crème : 1 application 4 à 6 fois par jour par voie ano-rectale.

► *Epreintes, ténésmes*

**[3] Anite**

En cas de crise aiguë : **corticoïdes locaux**, 2 à 3 suppositoires ou 3 à 4 applications de pommade le premier jour ; **Cicalfate®** en alternance.

Si lésion cutanée : **MEPILEX EM** ou **XT** sans adhésif.

<b>Grade I</b>	<p>Hémorroïdes simples, irritation cutanée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antalgiques</b>, palier 2-3 possible</li> <li>• <b>Laxatifs</b></li> <li>• <b>TITANOREINE 2%</b> crème® max 4 applications par jour ; ou <b>TITANOREINE</b> suppositoire®</li> <li>• <b>Bains de siège</b> (<i>amidon</i> : 1 dose mesure dans le récipient), 1 à 2 bains par jour</li> <li>• <b>Emollients</b> (<i>type radiodermite de grade I</i>) : CICALFATE, BEPANTHENE</li> </ul>
<b>Grade II - III</b>	<p><b>II</b> : desquamation exsudative ; <b>III</b> : desquamation diffuse, saignements</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Émollients</b> : laluset plus®, Flammazine</li> <li>• <b>Bains de siège</b> : Permanganate de potassium 1 g : à diluer dans de l'eau pour que l'eau soit juste rosée, 1 à 2 bains par jour,</li> <li>• <b>Corticoïdes locaux</b> (<i>Ultraproct® pommade ou Deliproct® suppositoire ou crème</i>) : 1 suppositoire par jour ou 1 à 2 applications de pommade par jour.</li> </ul>

**[4] Symptômes digestifs**

**Diarrhées** : cf Radiothérapie prostatique

- **⚠** Aux patients sous Capécitabine (**XELODA**) : bilan bio hebdomadaire **obligatoire**
- Douleurs abdominales : **PARACETAMOL** ; Traitement du trouble du transit associé
- **SPASFON®** 80mg (2cp par prise, 2h d'intervalle, max 6/j) ou **DEBRIDAT®** (1cp x3/j)

**Radiothérapie cérébrale : effets communs**

**Céphalées simples**, notamment après les séances de RT ou le soir : **PARACETAMOL**

**[1] Signes d'HTIC**

**Hospitalisation** et **corticothérapie forte doses IV** : 1mg/kg pendant 3 jours

- Puis 0.5mg/kg pendant 3jours
- Puis décroissance rapide par 10mg tous les 3 J avec dose d'entretien 20mg pendant la RT
  - A adapter au contexte clinique
  - Penser à prescrire la décroissance en fin de traitement
- Dans les cas de cortico dépendance : ne pas oublier **BACTRIM Forte** prophylactique

**Si HTIC majeure** : TDM cérébral (saignement ?) +/- avis neurochir, **Mannitol IV 20%** 250mL matin et soir

*Ex ordonnance HTIC :*

- **METHYLPREDNISOLONE** : 1 injection de 40mg IV le matin, 1 injection de 20mg le midi ; QSP 1 mois

► *Céphalées moyennes à sévères, en fin de nuit ou matinales*  
 ► *Vomissements incoercibles matinaux sans nausées*  
 ► *Troubles visuels brutaux*

**[2] Epilepsie**

Risque majoré pendant la radiothérapie et le mois qui suit

**Prévention primaire** : Non indiquée en général

- **Si stéréotaxie, séance unique** : Prednisolone SOLUPRED 20 mg, 3cp le matin à débiter la veille de la radiothérapie et à poursuivre pendant 3 j (adapter au poids du patient)
  - Puis diminuer à 2cp le matin 5 jours, puis à 1 cp le matin pendant 5 jours, puis arrêt
- **URBANYL (Clobazam)** 10mg : 1 cp matin et soir, à débiter la veille de la RT ; à poursuivre 4j après la fin de la RT

**Prévention secondaire** : URBANIL® 5 jours pour éviter une nouvelle crise

- A long terme (à rediscuter selon évolution cérébrale) : **KEPPRA®** 250mg x2 pendant 14 jours puis 500mg x2

**[3] Perte de cheveux**

Repousse à la fin des rayons de manière inconstante, fonction de la dose (seuil autour de 40 Gy)

- En cas de douleurs du crâne : **shampoings vitamine E**

**[4] Cas particulier du glioblastome**

- **En prévention des nausées** : ZOPHREN, 30min avant le TEMODAL pendant les 5 premiers jours, arrêt ensuite si absence de nausées ; rester à jeun 2h après le TEMODAL
- **En prévention de la pneumocystose** : **BACTRIM FORTE** 3x/semaine, à prendre en systématique
- **Si globes oculaires dans le champ d'irradiation** : traitement préventif par **pommade vitamine A** ophtalmique ; si **conjonctivite** : **STERDEX**, larmes artificielles

*Surveillance NFP : risque de thrombopénie sous TEMODAL*

- 1 fois par semaine pendant les 3 premières semaines
- 1-2 fois par semaine à partir de la 4e semaine

**Radiothérapie ORL**

**Arrêt du tabac ++** (majore toutes les toxicités : mucite, conjonctivite...)

**[1] Lésions buccales, mucites, infections**

Prévention de l'apparition d'une mucite : **BAIN DE BOUCHE BICARBONATE 1.4%**

- Systématique, 3 à 6 fois par jour

Candidose buccale	<b>BAIN DE BOUCHE</b> 6 fois par jour : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bicarbonate de sodium 1,4 % solution 500 mL : 1 flacon/j</li> <li>• Amphotéricine B 10% (FUNGIZONE) adulte : 1 flacon/j, avaler le produit</li> </ul>
	<b>Ex ordonnance</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Préparer un mélange ¼ de FUNGIZONE (40 mL) pour ¾ de bicarbonate (120 mL)</li> <li>• Le mélange doit être utilisé dans les 24 h. Utiliser 1 nouveau flacon tous les jours</li> </ul>
Herpès	Erosions muqueuses en carte de géographie, <b>dououreuses</b> , saignement, vésicules <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VALACICLOVIR</b> 500 mg comprimés pelliculés (Zélitrex) : 2 comprimés matin, midi et soir pendant 15 jours</li> </ul>

**II** : ulcérations non confluentes ; **III** : ulcérations confluentes, saignements

**BAINS DE BOUCHE renforcés** :

- BICARBONATE 1.4%, 3 à 6 fois par jour
- Bien se rincer la bouche avec la solution **mais ne pas avaler**

Ajouter en plus **dans le bain de bouche** au bicarbonate de 500 ml :

- **ASPEGIC** 1000 mg : 4 sachets
- **SOLUMEDROL** 120 mg : une ampoule
- **LIDOCAINE** : 2% Gel ou 1 ampoule de 10mL

Surveillance rapprochée, s'assurer de l'absence de **perte de poids importante**

- Si **ulcération douloureuse** : **Xylocaïne** visqueuse 2% en application locale

Chéilite

**Grade I** : rougeur isolée, perlèches modérées

- **Vaseline** goménolée après la séance ; **Zelitrex®** si vésicules (cf herpès)

**Grade II** : perlèches douloureuses --> Idem grade I

**[2] Dermite sous CETUXIMAB**

Traitement systématique :

- **Doxycycline** 100mg 1x/j, **topique** cutané
- Discuter Rubozinc 2 cp le soir

**Grade I** : rougeur modérée, xérodermie, rash sur <10% surface corporelle --> **topiques cutanés**

**Grade II** : rougeur diffuse, desquamation, rash croûteux ; discuter **arrêt ERBITUX**

- **Doubler doxycycline** : 100mg **x2/j** ; **antalgiques**
- **Soins locaux** : lotion asséchante + flammazine/Tulle gras/Mepilex

**Grade III** : croûtes confluentes, hémorragiques --> cf traitement de grade II

- **Arrêt Erbitux**, discuter une **pause** dans la radiothérapie

**[3] Toxicité oculaire** (si présence des globes oculaires dans le champ d'irradiation)

**En prévention** : pommade **vitamine A** ophtalmique, 1 application sur les yeux le soir

Pour les **RTE sinus/cavum**, en systématique

- Lavages de nez au sérum phy 10-12x/j
- Huile goménolée 1 instillation /j dans le nez avant lavage sérum physiologique
- Lacrysvisc matin et soir ; Pommade vit A le soir

**Syndrome sec/conjonctivite grade I** : prurit modéré

- Larmes artificielles : 1 goutte 3 à 8x/j ; Collyre acide hyaluronique HyloConfort Plus®
- Si **paupières collées le matin/écoulement purulent** : **Biocidan** collyre® 1 goutte 3 à 4x/j pdt 7j
- Si **BAV** : **avis ophtalmo en urgence**

**Conjonctivite grade II** : douleur --> Ajouter collyre Dexa 0.1% 1goutte3/j

- Avis ophtalmo pour **éliminer une kératite**

#### [4] Autres effets indésirables

- **Hypersialorrhée** très inconfortable : Patch de **SCOPODERM TTS 1MG/72H DISP**
  - Changement toutes les 72 heures
- **Toux sèche** : vérifier l'absence de signes en faveur d'un œdème laryngé
  - Si œdème : **PULMICORT aérosols** + avis ORL
- **Dysphonie** : réassurance ; **Otite externe** : avis ORL
- **Obstruction nasale** : lavages de nez au sérum phy
  - **Corticoïdes** en spray (Nasonex®, Avamys® si inflammation)
  - Vaseline, pommade HEC et huile goménolée ; **Δ** : interdites avant ttt (corps gras = effet bolus) --> à appliquer après les séances

### Radiothérapie gynécologique : col de l'utérus

#### Vulvite :

- **Grade I** : Bains de siège (amidon ou permanganate) + **Cicalfate®** lotion asséchante.
  - Si macération : **ECONAZOLE** poudre ou crème
- **Grade II** : Bain de siège (permanganate) + **Cicalfate®** lotion asséchante

**Vaginite** : **ECONAZOLE** 1 ovule 150mg LP en prise unique au coucher

**Prurit vaginal** : **HYDRALIN GYN IRRITATION®** (gel lavant), utilisation uniquement à la racine des cuisses (sauf prurit très important)

**Mycoses récidivantes des plis** : décontamination digestive PO

### Radiothérapie pulmonaire

Oesophagite : cf RTE mammaire

#### [1] Pneumopathie radique

**Corticothérapie forte dose** :

- 1 mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines, puis diminution progressive sur **3 à 12 semaines**
- **BACTRIM forte** 3 cp par semaine pendant tout le ttt

**Bilan infectieux** : hémocultures, ECBC, LBA (éliminer Pneumocystose notamment)

- **Discuter l'antibiothérapie** ; pas d'atb une fois le diagnostic posé (sauf si surinfection)

#### [2] Toux (par bronchite ou trachéite)

**Grade I** : Toux non insomniaire --> **rechercher une étiologie (RGO, IEC...)**

- **Pas de traitement** la plupart du temps (toux efficace permettant l'élimination des débris cellulaires). Éventuellement : **NEO-CODION sirop®**

**Grade II** : Toux insomniaire --> éliminer une pneumopathie radique

- **Paracétamol codéiné**. Si invalidant : Sirop antitussif **NEO-CODION®**, **TOPLEXIL®** 1 cuill à soupe 1 à 4 fois par jour

### Radiothérapie antalgique

**Exacerbation des douleurs (effet flare up)** : possible corticothérapie préventive par **SOLUPRED** 1 mg/kg

- **3 jours** si 8 Gy en une fraction, **7 jours** si 30 Gy en 10 fractions
- Prise en charge antalgique adaptée

**Nausées/ Vomissements** : **ZOPHREN** 30 min avant la séance, **PRIMPERAN**

- Si persistance, essayer : **DOMPERIDONE** 10mg x3 /j pour limiter la nausée

**Diarrhées, œsophagite** ... : cf ci-dessus

### Radiothérapie des sarcomes

**Epithélite** : cf ci-dessus

**Toxicité tégumentaire** : penser au **syndrome des loges (si irradiation circulaire)**

- Attention aux **TVP** en aval de la tumeur
- Si **saignement local** : compresses imbibées d'**acide tranexamique**

### Références

- *Protocoles de gestion des toxicités en radiothérapie du CHLS et du CLB*

### Notes personnelles

*Toux sèche, dyspnée croissante, fièvre*

- ▶ **TDM thoracique injecté**
- ▶ **EFR** : **KCo effondré, baisse VEMS et CVF**
- ▶ **Fibroscopie + LBA**
- ▶ **+/- hospitalisation**

## Partie 3

# SOINS DE SUPPORT

## ÉVALUATION NUTRITIONNELLE et stratégies nutritives

Évaluation nutritionnelle indispensable à la PEC initiale (critères de décision pour doses de CT, support GCSF...) et au fil du TTT. Permet une meilleure tolérance des TTT et une limitation des complications. Vigilance particulière en péri opératoire, pour les TTT à risque de dénutrition (CT émétisantes, radiothérapie ORL,...).

- [1] Intégrée au **dispositif d'annonce puis** : à chaque visite ou hospitalisation :
- o Poids + % de perte de poids relative (au poids de forme ou poids 6M avant diag)
  - o IMC
  - o **Évaluation des ingesta / relevé alimentaire sur 3 j** : au minimum par EVA ou par une consultation diététique (si perte de poids objectivée, ou anorexie)

[2] En préopératoire : idem + **albuminémie + CRP** (+25 mg/L de CRP = -1 g/L d'albumine)

- Critères **phénotypiques HAS 2021** pour le diagnostic de la dénutrition chez l'adulte (≥1) :

	Dénutrition		Dénutrition sévère	
	Avant 70 ans	Après 70 ans	Avant 70 ans	Après 70 ans
Perte de poids	> 10 % en 6 mois		> 15 % en 6 mois	
	> 5 % en 1 mois		> 10 % en 1 mois	
	> 10 % vs. poids de forme		> 15 % vs. poids de forme	
IMC	< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	< 22 kg/m <sup>2</sup>	< 17 kg/m <sup>2</sup>	< 20 kg/m <sup>2</sup>
Sarcopénie	Dim. masse/fonction musculaire			
Albuminémie*	< 35 g/L		< 30 g/L	< 30 g/L

\*quelque soit l'état inflammatoire

- Critères **étiologiques HAS 2021** pour le diagnostic de la dénutrition chez l'adulte (≥1) :

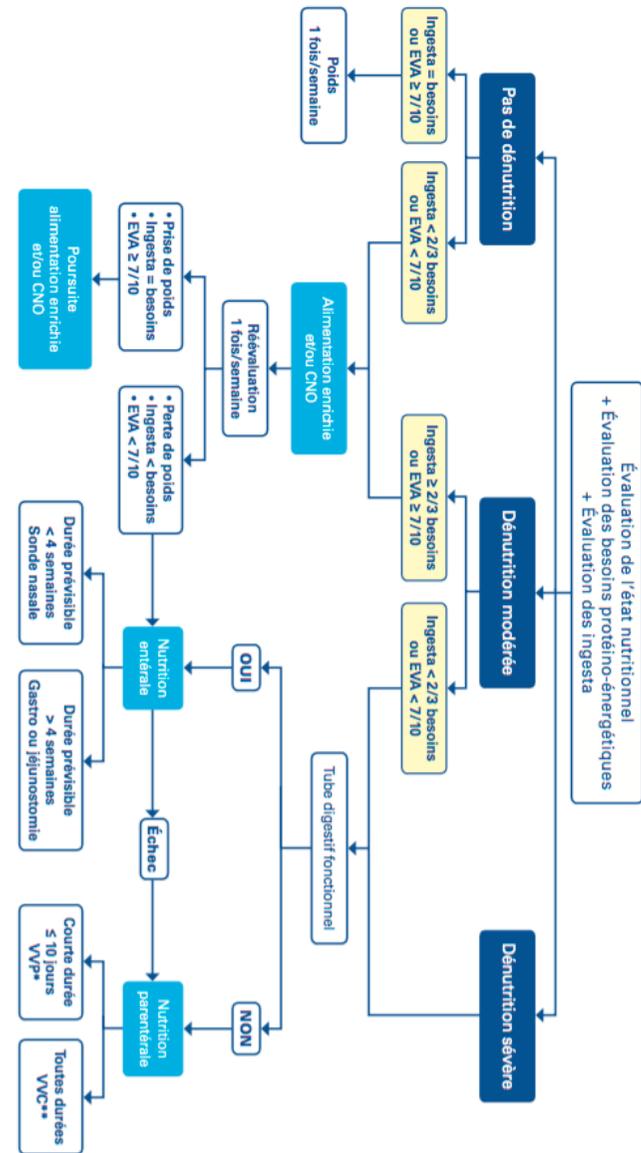
- Dim. prise alimentaire ≥ 50 % >1 sem, ou toute dim. prise alimentaire >2 sem
- Absorption réduite (maldigestion/malabsorption)
- Situation d'agression (hypercatabolisme protéique +/- SIB) : pathologie aiguë ou pathologie chronique évolutive ou pathologie maligne évolutive

### Besoins nutritionnels en cancérologie :

**Caloriques : 30 à 35 kcal/kg/j**

**Protéiques : 1,2 à 1,5 g/kg/j**

- Conseils diététiques + enrichissement alimentaire + fractionnement + collation (éviter jeûne nocturne >12h) + alimentation plaisir + absence de régimes restrictifs + activité physique adaptée
- CNO HP/HC : boissons lactées / crèmes / jus de fruits / compotes / potages / biscuits / pains / brioches. Le matin au petit-déjeuner et en soirée. Si troubles de la déglutition : crème ++
- Optimisation des facteurs favorisant la prise orale : soins de bouche, traitements antiémétiques, ...



## Références

SFNEP : Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer, novembre 2012  
 HAS : évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés, 2003  
 Référentiel AFSOS : Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer, 2013  
 Pratiques en nutrition Le syndrome de renutrition inappropriée : la clé du traitement est la prévention,  
 Anne-Catherine Barras-Moret et al. Nutrition clinique et métabolisme, 2011  
 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Hisham M Mehanna, Jamil Moledina, Jane Travis. BMJ 2008 ;336 :1495-8  
 Réseau NACRe : Jeûne, régimes restrictifs et cancer, novembre 2017

## Support nutritionnel artificiel – modalités pratiques

- Mise en place d'une **nutrition artificielle non recommandée** si :
  - o espérance de vie < 3 mois
  - o avec atteinte fonctionnelle permanente et sévère (indice de Karnofsky 50% ou PS ≥ 3)
- Attention : **contre-indications à la nutrition entérale** : insuffisance intestinale (grêle court, entérite radique...) et syndrome occlusif => nécessité d'un tube digestif fonctionnel ++ ; échec /refus de NE

### Nutrition entérale sur sonde naso-gastrique

- Diamètre SNG : 8Fr idéalement, sinon 10Fr ;
- Moyens de fixation de la SNG : Tegaderm sur la joue, pas de fixation nasale pour limiter les frottements dans la gorge (éventuelle fixation nasale le 1er jour compte tenu du lubrifiant sur la SNG).
- **Position demi-assise** (20°) pendant et jusqu'à 2h après.
- Débuter à un **débit lent** et **augmenter progressivement** les débits et volume administrés sur 3-4j ou 7-10j si dénutrition sévère,
  - ex : débiter avec une poche de 500 mL/12h (soit 40 mL/h). En cas de bonne tolérance, administrer le jour suivant 750 mL/12h (soit 60 mL/h) puis 1000 mL/12h jusqu'à atteindre l'objectif nutritionnel
- Débit en théorie < 3 kcal/mn soit 2h30 à 3h pour 500 ml
- Rinçage de la SNG avant et après utilisation. Éviter les comprimés par la SNG
- Teneur en sodium basse ⇔ selon iono, compléter en NaCl gélules ou poudre
- **Se référer aux diététiciens** pour déterminer le choix entre poches d'alimentation standard, riches en fibres, isocaloriques ou hypercaloriques etc.
- Si durée > 3 semaines : pose **gastrostomie** (délai 15j post/pré-CT) ; à éviter si carcinose péritonéale ++

### Nutrition parentérale

- Utiliser en première intention un **mélange ternaire** (= association glucose + AA + émulsion lipidique, ex : SmofKabiven®, Olimel®)
- **Se référer aux diététiciens** pour le choix précis du type de poche
- Administrée sur **VVC**, de manière discontinue, à éviter les jours de chimiothérapie
- En cas d'administration sur VVP, utiliser une solution spécifique peu osmolaire (ex : Perikabiven®, Periolimel®) sur une courte durée et surveillance ++ => dans l'absolu, à éviter
- Ajouter des **vitamines** et **oligo-éléments** (ex : Cernevit® 1 amp + Nutryelt® 1 amp./24h)
- Durant les 24 premières heures, prescrire la moitié du volume prévu pour couvrir les objectifs
- Penser à revoir le bilan des entrées-sorties du patient
- Surveillance des **complications** :
  - o **Syndrome de renutrition inappropriée** (non spécifique de la nutrition parentérale)
  - o Perturbation du bilan hépatique (ictère = critère d'arrêt)
  - o Hypertrigycéridémie
  - o Contrôler la glycémie
  - o Surcharge hydro-sodée
  - o Dysfonctions et infections de VVC (verrous de Taurolock® à discuter en prévention Ir chez les patients à risque, systématiques en prévention Ilr)

## Surveillance

- Poids ++ (attention prise rapide = rétention hydro-sodée), albumine, pré-albumine 1/sem
- En cas de nutrition parentérale : au minimum :
  - o Ionogramme complet (Na, K, Cl, Ph, Mg, Ca), glycémie, urée créat : **systématique avant introduction de l'AP** puis quotidien les 3 premiers jours, puis 2/sem pendant 2 semaines puis 1/sem
- ⚠ SRI +++
  - o ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine ; triglycérides : 1 fois par semaine
- En cas de perturbations significatives
  - o du bilan hépatique : recalculer les besoins du patients, vérifier l'équilibre glycémique, éliminer des co-facteurs hépatotoxiques, éliminer une autre cause (toxicité chimio, progression...);
  - o d'hypertrigycéridémie : à contrôler sur VVP, vérifier l'équilibre glycémique et recalculer les besoins, tolérer jusqu'à 2.5-3g/L, envisager l'intro éventuelle de fibrates ;
  - +/- discuter l'administration d'une solution binaire (ex : Aminomix®), c'est-à-dire sans lipides.

### Syndrome de renutrition inappropriée

Ensemble de **manifestations bio et cliniques délétères**, qui surviennent lorsque la renutrition des patients dénutris ou ayant subi un jeûne prolongé est trop rapide et/ou mal conduite.

**Conséquences : troubles ioniques** (HYPOPHOSPHORÉMIE, hypokaliémie, hypomagnésémie) + **carences aiguës** (Vit B1 notamment), **hyperglycémie**

→ effondrement de différentes fonctions organiques (cardiaque, neurologique, respiratoire, rénale, hépatique, musculaire, hématologique) jusqu'à la défaillance multi-viscérale +/- décès.

### Prise en charge

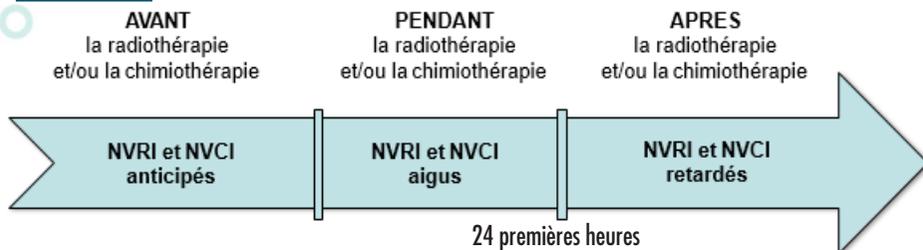
- Préventive :
  - o **Dépister** les patients à risque (cf. tableau)
  - o **Supplémenter** les carences pré-existantes (K, Ph, Mg, B1 en particulier)
  - o Contrôler le ionogramme sanguin +/- urinaire
  - o Renutrition très **progressive**

### DÉPISTAGE DES PATIENTS À RISQUE :

Au moins 1 des critères suivants	Au moins 2 des critères suivants
IMC < 16	16 < IMC < 18,5
Perte de poids > 15% en 3-6 mois	Perte de poids > 10% en 3-6 mois
Ingesta limités durant les 10 derniers jours	Ingesta limités durant les 5 derniers jours
Carences préexistantes : HypoPh, hypoK+ ou hypoMg2+	ATCD d'abus d'alcool ou de médicaments (insuline, chimiothérapie, IPP, diurétiques)

- Curative :
  - o Correction troubles hydro-électrolytiques et carences (Thiamine (vit B1) : 500 à 1000mg IV)
  - o Discuter la suspension de la NP si troubles ioniques sévères, et reprendre à ½ dose une fois les troubles corrigés
  - o Avis spécialisé

## Définition



	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids Hydratation iv < 24h	Apport calorique ou hydrique insuffisant Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	-	-
Vomissements	1/24h	2 – 5/24h Hydrat IV < 24h	≥ 6/24h Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	Risque vital	Décès

## Potentiel émettant des chimiothérapies

POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT GROUPE IV : fréquence vomissements > 90%	POTENTIEL MOYENNEMENT ÉMÉTISANT GROUPE III : fréquence vomissements 30 à 90%
Altrétamine Carmustine ≥ 250 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine ≥ 70 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide ≥ 1,5 g/m <sup>2</sup> Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan haute dose Procarbazine Streptozocine Trabectedine	Aldesleukine ≥ 12-15 MUB/m <sup>2</sup> Amifostine > 300 mg Amsacrine Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine < 70 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide < 1,5 g/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide per os Cytarabine > 500 mg/m <sup>2</sup> Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Fotemustine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamidelmatinib Irinotécan Lomustine Melphalan i.v. ≥ 50 mg/m <sup>2</sup> Méthotrexate 250-1 000 mg/m <sup>2</sup> Mitoguazone Oxaliplatine ≥ 75 mg/m <sup>2</sup> Pentostatine Raltitrexed Témazolomide Tréinoïne Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os
POTENTIEL ÉMÉTISANT FAIBLE GROUPE II : fréquence vomissements 10 à 30%	POTENTIEL ÉMÉTISANT TRÈS FAIBLE GROUPE I : fréquence vomissements < 10%
5-fluorouracile Aflibercept Amifostine ≤ 300 mg/m <sup>2</sup> Bexarotène Cabazitaxel Capécitabine Catumoxamab Clofarabine Cytarabine < 500 mg/m <sup>2</sup> Dasatinib Dexrazoxane Docétaxel Doxorubicine liposomale Estramustine Éribuline Étoposide i.v. Étoposide Phosphate Floxuridine Fludarabine per os Gemcitabine Ixabépilone Mercaptopurine Méthotrexate 50-250 mg/m <sup>2</sup> Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Oxaliplatine < 75 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel Paclitaxel albumine Panitumumab Pemétréxed Pralatrexate Romidepsin Tamoxifène Temsirolimus Trastuzumab emtansine Thiotépa Topotécan i.v. et per os Vindesine Vorinostat	Alemtuzumab Asparaginase Axitinib Bévaccizumab Bléomycine Bortézomib Bozutininib Brentuximab Busulfan < 4 mg/j Catumaxomab Cétuximab Chlorambucil Cladribine Crizotinib Cytarabine < 100 mg/m <sup>2</sup> Décitabine Denileukin diftitox Erlotinib Fludarabine i.v. Gefitinib Gemtuzumab Hydroxyurée Ozogamycine Interféron alpha Ipilimumab Lapatinib Lénalidomide Melphalan per os Méthotrexate < 50 mg/m <sup>2</sup> Nelarabine Ofatumumab Panitumumab Pegaspargase Peginterféron Pembrolizumab Pentostatine Pertuzumab Pomalidomide Ponatinib Ramucirumab Rituximab Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine Trastuzumab Valrubicine Vandetanib Vemurafenib Vinblastine Vincristine Vinflunine Vinorelbine i.v. Vismodegib

EI	Molécules	Posologie	À noter	
<b>Anti NK1</b> = antagonistes des R aux neurokinines de type 1	Asthénie, hoquet/ troubles dyspeptiques <b>!! interactions médicamenteuses+++</b>	<u>1/2 vie courte :</u> <b>Aprepitant</b> = Emend® (gélules) 3j <u>1/2 vie longue :</u> <b>Nétupitant</b> : disponible uniquement avec palonosétron = Akynzéo®, 1 prise J1, AMM seulement pour Cisplatine <b>Rolapitant</b> = Varuby®, 1 prise J1 (longues demi vies)	<b>Classiquement</b> pour Aprépitant : J1 = 125 mg, J2 = 80 mg J3=80mg Protocoles long (ex : BEP), poursuivre Aprepitant 80 mg jusqu'à J7  Akynzéo 300mg/0,5mg : J1 Rolapitant 180mg : J1	<b>Non disponible en IV</b> <b>+ifosfamide</b> = ⤴ tox neuro : 80 mg à J1 <b>+trabectedine</b> = ⤴ tox hépatique : 80 mg J1 <b>!! anticoagulants si aprépitant prolongé</b> (⤴ concentration plasmatique AVK) <b>!! interaction CYP3A4</b> <b>!! diviser /2 dose CTC si Akynzéo</b>
<b>Anti 5HT3</b> = Antagonistes des R à la sérotonine de type 3	<b>!! constipation++</b> , céphalées, ⤴ transitoire asympt asat alat <b>! CI si syndrome QT long congénital</b>	<b>Ondansetron</b> : Zophren® (IV,cp, lycoc, suppo, sirop). Setofilm® <b>Granisetron</b> : Kytril® (IV, cp) <b>Palonosetron</b> : Aloxi® IV (efficacité > si CT moyennement émétisante, ½ vie ⤴)	<b>Dose unique 1h pré CT +/- h12</b> , pas de bénéfice après J1 <b>Ondansetron</b> : 8 à 16mg IV ou PO <b>Granisetron</b> : 1 mg IV ou 2 mg PO <b>Palonosetron</b> : 250 µg dose unique 1h pre CT (en 30')	Souvent pré inclus dans les protocoles de CT <i>Ondansetron : en recours pendant CT</i> : possible de monter à 16 mg dose unique soit 32 mg à J1 (mais !! risque allongement du QT)
<b>Corticoïdes (CTC)</b>	Insomnie, bouffées vasomotrices	Potentialisent l'effet des autres antiémétiques <b>Méthylprednisone/ prednisone</b>	<b>Prise unique 1h pré CT</b> 80 mg si HE, 60 mg si ME, 40 mg si FE, pas si TFE	Souvent préinclus dans les protocoles de CT <b>+ docétaxel = 40 mg la veille au soir, à j1 1h pré CT ET le matin à j2 et j3</b>
<b>AntiD2</b> = antagonistes des R à la dopamine de type 2	Somnolence, troubles extrapyramidaux exceptionnels pour le metoclopramide	<b>Alizapride</b> Plitican® IV (passe moins la BHE donc tox neuro + faible) ⇔ à préférer en ttt IV si disponible <b>Metoclopramide</b> Primperan® si PO ( <i>Alizapride PO non remboursé</i> )	<b>Alizapride</b> 5 à 20 mg/kg/24h soit 6 à 8amp de 50 mg <b>perfusion continue</b> <b>Metoclopramide</b> : 10 mg IV à renouveler 3 fois	Traitement de secours ou prophylaxie des CT FE si CI aux CTC <i>En recours pendant CT</i> : Alizapride 2 à 4 amp de 50 mg sur 15 min renouvelable 3 fois ou Metoclopramide 10 mg IV en 15 min renouvelable 2 fois
<b>BZD</b>	!! si patients âgés ou insuff rénale	BZD PO à 1/2vie courte : ex = <b>Alprazolam</b> Xanax®	<b>Alprazolam</b> 0,25 à 0,5 mg, à renouveler 3 fois	++ en prophylaxie des NV anticipés
<b>Neuroleptique</b>	Somnolence, !! syndrome malin des NLP si assoc	<b>Olanzapine</b> Zyprexa® PO <b>Chlorpromazine</b> Largactil® ou <b>Haloperidol</b> Haldol® gouttes/ IV/cp	<b>Olanzapine</b> 10mg 1 fois par j <b>Chlorpromazine</b> ou <b>Haloperidol</b> 5 gouttes 3 fois par j	++ si NV réfractaires
<b>Acupuncture</b>	! peut aggraver paresthésie si neuropathie périphérique	Validée depuis 1997 ! <b>!! à utiliser en complément</b>		Points utilisés : 6MC +++ +/- 36E et 4Rp

TFE : très faiblement émétisant / FE : faiblement émétisant / ME : moyennement émétisant / HE : hautement émétisant

## En pratique

- RHD !** - hydratation++, fractionner l'alimentation (6/8 repas-collations/j), enrichir l'alimentation (beurre, œuf, crème), CNO
- Si nausées : limiter odeurs++= petits repas froids/ paille dans boissons fermées / manger lentement/ assis 30 min post prandial / décubitus latéral droit si couché

Alternative pour **Cisplatine** : **NEPA = AKYNZEO** (Netupitant LP 300mg + Palonosetron 0,5mg) à J1, avec CTC demi-dose J1 à J4

Niveau	TFE		FE		ME		HE	
	Primaire	Secondaire	Primaire	Secondaire	Primaire	Secondaire	Primaire	Secondaire
<b>Prophylaxie</b>								
<b>Phase aiguë = j1</b>	<b>RIEN</b>	<b>RIEN</b>	CTCseul ou antiD2	CTC + setron ou antiD2 + CTC	Aprepitant+ CTC + setron	Aprepitant+ CTC+ setron + bzd 1h avant ou antiD2 pendant CT	Aprepitant + CTC + setron	Aprepitant + CTC + setron + bzd 1h avant et/ou antiD2 pendant CT
<b>Phase retardée</b>	antiD2		<b>RIEN</b>		Aprepitant j2 j3	Aprepitant j2 j3 + CTC j2-j3	Aprepitant j2 j3 CTC j2 à j4	Aprepitant j2 j3 + CTC j2 à j4 + AntiD2 + BZD matin et soir j2 à j4
<b>Ordonnance type j1 étant le 1<sup>er</sup> jour de CT</b>	<b>METOCLOPRAMIDE 10 mg</b> : 1 comprimé, 1 heure avant la chimiothérapie  Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus : - Si nausées : DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 3 cp par jour - Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 3 cp par jour		<b>PREDNISONE 20 mg</b> : 2 comprimés, 1 heure avant la chimiothérapie  Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus : - Si nausées : DOMPERIDONE ORODISPERSIBLE : 1 à 3 cp par jour - Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 3 cp par jour  (!! si docetaxel : ajout PREDNISONE 2cp la veille au soir et à J2 et J3 le matin)		<b>APREPITANT 125 mg</b> : 1 gélule le matin avant la chimiothérapie <b>APREPITANT 80 mg</b> : 1 gélule le matin à J2 et J3 <b>ONDANSETRON 8 mg</b> : 1h avant la chimiothérapie et 12h plus tard <b>Ou PALONOSETRON 0,25 mg IV</b> avant la CT <b>PREDNISONE 20 mg</b> : 3 comprimés le matin, 1h avant la chimiothérapie  Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus : - Si nausées : DOMPERIDONE : 1 à 3 cp par jour OLANZAPINE 10 mg po /j - Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 3 cp par jour OLANZAPINE 10 mg po /j		<b>APREPITANT 125 mg</b> : 1 gélule le matin avant la chimiothérapie <b>APREPITANT 80 mg</b> : 1 gélule le matin à J2 et J3 <b>ONDANSETRON 8 mg</b> 1h avant la CT et 12h plus tard <b>Ou PALONOSETRON 0,25 mg IV</b> avant la CT <b>PREDNISONE 20 mg</b> : 4 cp le matin 1h avant la chimiothérapie et à J2 J3 et J4  Durant tout le cycle, si nausées malgré le traitement ci-dessus : - Si nausées DOMPERIDONE : 1 à 3 cp par jour OLANZAPINE 10 mg po /j - Si vomissements : METOCLOPRAMIDE : 1 à 3 cp par jour OLANZAPINE 10 mg po /j	

**Chimiothérapie PO quotidienne** : anti-D2 avant la prise, si échec : setron quotidien

**Chimiothérapie IV plusieurs jours** : poursuivre Aprepitant 80mg jusqu'à 2j après la fin

## Références

- AFSOS\_Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits, MAJ 2017.
- Fiche Antiémétiques\_OMEDIT (observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques)- region centre (MAJ 02/2016)

## Traitements de secours

- Pendant la chimiothérapie : augmenter sétron jusqu'à 16mg ; Anti-D2 ; alizapride IV ou metoclopramide IV ; à discuter : aprepitant jusqu'à J7; Benzodiazépine si échec
- En phase précoce (< 24h) : sétron +/- Anti-D2 +/- Benzodiazépine
- En phase retardée (> 24h) : Anti-D2 +/- Benzodiazépine

## Induites pas les traitements anticancéreux

En pratique peuvent être induites par de nombreux traitements anticancéreux :

- **Chimiothérapies** : toutes (ou presque !) => effet secondaire classique, à prévenir +++
- **Radiothérapie** : ORL +++ (cf. Fiche n°38 - Radiothérapie)

Plus spécifiquement :

- **Inhibiteur de l'EGFR** : freq 10-35%, risque augmenté si cétuximab + RTE : intensité G3-4 => adaptation de poso ou décalage des séances d'irradiation
- **TKI** : mucites sous *imatinib*, *sorafénib*, *sunitinib* ; lésions hyperkératosiques sous inhibiteur de B-Raf (*dabrafénib*, *vemurafénib*) ; lésions lichénoïdes rares mais classiques avec imatinib
- **Inhibiteurs de mTOR** (*everolimus*, *temsirolimus*) : inflammation muqueuse buccale associée +/- à une perte de goût, douleurs, parfois absence de lésions cliniques. Incidence 40%, < 5% G3-4

## Prévention et soins de bouche / \ garder le BdB plusieurs minutes en bouche

Pour TOUS => alcalinisation des BdB : **solution bicarbonate de sodium 1,4%, 3-4x/J**

**Bouche douloureuse** : **Solumedrol 60-120mg** (dans 500ml de BdB) et/ou **Procaïne 2%** 1amp (dans 50ml de Bdb)

**Bouche hémorragique** : 2 amp. **Exacyl 1g/10ml** dans BdB, **Xylocaïne** adrénalinée

**Bouche sèche** : pulvériser **Artisial®** 6-8x/J, gel type **K-Y®** ou **BioXtra®** sur lèvres et joues

**Aphtes** : badigeonner avec **Dynexangival®**, ajouter 1 sachet **Keal®** dans BdB, consignes alimentaires (stop noix, aliments acides, gruyères)

**Mauvaise haleine** : ajouter **Flagyl** dans BdB, **IPP** si RGO, huile essentielle **menthe poivrée** sur les tempes, *réflexe Dextro si haleine cétonique*

**Bouche sale** : stimuler production de salive avec glaçons / chewing-gum / fruits acides (kiwi, ananas, citron) ; cola ; déterision +++

**Herpès** : BdB **Xylocaïne**, **Aciclovir crème** +/- selon indication **Valaciclovir 2 cp x2 5j**, voir Aciclovir IV, *vérifier muqueuse génitale*

**Perlèche** : **Econazole crème** +/- **Acide fusidique** si surinfection Staph.

## Référence

- <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>

## MUCITES

Grade 1	Erythème / Symptômes légers	ATG palier 1-2, BdB bicar 1,4%
Grade 2	Ulcérations isolées / Adaptation régime oral	ATG palier 3, tamponner lidocaïne 2% gel ou sucralfate (sauf K VADS), BdB solumédrol + procaïne 2%
Grade 3	Confluentes, hémorragiques / Interfère avec prise orale	ATG palier 3, discuter PCA morphine, poursuite BdB intensifs (4-6/24h), discuter alimentation artificielle et hydratation IV, BdB sucralfate (sauf K VADS)
Grade 4	Pronostic vital	id. palier 3 + Discuter Fluconazole BdB voire IV

## Candidoses

Minime/modérée => ttt topique au choix	<b>MICONAZOLE</b> Loramyc®: 50mg, 1 cp gingival, 1/j x 7-15j <b>NYSTATINE</b> Mycostatine®: BdB 5ml à avaler, 3/j x 14j <b>AMPHOTERICINE B</b> Fungizone® 10%: BdB à avaler, 3/j x 14-21j
Sévère / étendue / récidivante	<b>FLUCONAZOLE</b> Triflucan® suspension buvable 10mg/mL ou gélule 100 mg : 200-400 mg J1, puis 100-200 mg /j x 7-14j. <i>Prélèvements mycologique si persistance &gt; 7j</i>

## Ordonnance type bain de bouche

En prévention, réalisez des bains de bouche 3 à 6 fois par jour avec 250 ml de BICARBONATE DE SODIUM 1,4%. Le bain de bouche doit durer 3 minutes. Ne pas avaler.

### En cas d'aphtes dans la bouche (grade 2) :

Badigeonnez les aphtes avec de la LIDOCAINE crème buccale 1% (Dynexangival) : attention au risque de fausses routes dans les 10 minutes qui suivent

Ajoutez dans vos bains de bouche de BICARBONATE DE SODIUM 1,4%, en alternance :

- SUCRALFATE (Keal) : 1 sachet d'1g par bain de bouche

- 80mg de METHYLPREDNISOLONE (Solumedrol) + 1/2 flacon de LIDOCAINE à 1% (Xylocaïne) : attention au risque de fausses routes dans les 10 minutes qui suivent

Importance de l'information du patient ET du couple ! Suivi +++  
PMA : concertation avec équipe dédiée.

**QUI ?** Sexualité = tous !

Fertilité = à aborder d'emblée pour homme tout âge et femme non ménopausée, < 45ans

Information = brochures + fiches + arbres décisionnels

(cf. <http://ressources-ra.fr:8080/plateforme/onco-fertilité/>)

## Contraception durant tout le traitement

**CONTRACEPTION DU COUPLE** ⚠️ dès le début du traitement cf. *risques mutagènes pour la descendance*

⚠️ Contre-indication aux contraceptions hormonales si cancer du sein.

⚠️ Aménorrhée sous chimio : mauvais reflet de l'activité hormonale, persistance du risque de grossesse ⇨ contraception restant indispensable.

⚠️ Pendant traitement : attention aux contre-indications potentielles : prendre en compte les risques thromboemboliques, les risques de ménorragies, risques d'infection génitale haute, les interactions médicamenteuses.

Après le traitement,

♂ Pendant au moins 6 à 12 mois (recommandation +/- discuter au cas par cas selon traitements).

♀ Jusqu'au « feu vert » pour une grossesse - Contre-indication aux contraceptions hormonales après cancer du sein.

## Sexualité

- **Information aux couples !** Presque toutes les chimiothérapies peuvent avoir des effets indésirables impactant la sexualité : bouffées vasomotrices, fatigue, mucite, modifications des muqueuses, modifications corporelles (alopécie)

+/- effets sur appareil gynécologique, en particulier Doxorubicine, Cyclophosphamide, Tamoxifène, Anti aromatasas, Agonistes LH-RH : syndrome climatérique, baisse de la libido, sécheresse vaginale.

- **Suivi et prise en charge** : globale (psy, non médicamenteux) +/- avis gynéco, uro sexologue.

- Traitements locaux féminin : éliminer mycose éventuelle (ovule antimycosique J1 J8), favoriser trophicité (crème/ovules oestrogéniques ex : Colpotrophine® - pas de traitement oestrogénique si cancer du sein ⚠️ : ovules et gels non hormonaux en traitement de fond (2 fois/semaine) + lubrifiant non oestrogénique ex : Replens®, Mucogyne®), lubrifiant-anesthésiant type Xylocaine® gel 12-30 min avant rapport à réserver à des cas particuliers de vulvodynie ou vaginisme.

- Syndrome climatérique : exercice physique !, acupuncture, relaxation, douches fraîches ; +/- homéopathie, Abufène®, traitements non hormonaux des bouffées de chaleur (discuter un traitement hormonal pour les cancers non hormono-sensibles).
- Impuissance masculine : favorisée sous chimio, éliminer et traiter co-facteurs (dépression ? atherome...) et diag différentiels ou favorisants, traitement en absence de contre-indications (ex : sildenafil-VIAGRA ou tadalafil-CIALIS journalier).

## Préservation de la fertilité : indication, adresser en consultation oncofertilité

**Indications : les grand principes** (algorithmes détaillés, cf. réseau RESSOURCES/oncofertilité/référentiel)

**Enfant impubère** : si haute dose Alkylants ou irradiation abdomino-pelvienne, médullaire ou cranio-spinale

**Homme pubère** : cryoconservation dès risque faible car non invasif

**Femme pubère < 40ans** : information pour toutes (brochures etc) +/- discussion en consultation oncofertilité selon

(i) type cancer (ii) gonadotoxicité de la chimio groupe risque (1 à 5) (iii) réserve ovarienne (+/- lié à âge)

- Si cancer du sein : selon réserve ovarienne ET chimiothérapie (néo)adjuvante OU si hormonothérapie 5 ans.
- Si chirurgie cancer gynécologique : chirurgie la moins invasive possible selon bénéf/risque + discuter conservation dans le même temps si indiquée
- Hors cancer sein et gynécologique : cf. *groupes de risque en fin de chapitre* Information simple pour groupe 1 ou groupe 2 < 30 ans

### Discussion de conservation : cf. tableau

Mode de conservation avant traitement hypofertilisant :

- Stimulation d'urgence avec congélation ovocytes ou embryons si le délai le permet et en l'absence de contre-indication
  - Préservation du cortex ovarien (si CI stim ou chimio très toxique)
- Discuter au cas par cas en cas de contre-indication aux autres techniques : prélèvements ovocytes immatures suivi de maturation *in vitro* (technique encore jugée expérimentale)

### Bilan systématique avant consultation oncofertilité

- ♀♂ : Séro. VIH, VHB (AgHBs, Ac HBc et HBs), VHC, TPHA/VDRL +/- Chlamydiae (non obligatoire)
- ♀ Ajouter : dosage sanguin AMH (attention dosage non remboursé) +/- Compte folliculaire si possible (sinon fait en PMA)

## Méthode de préservation de la fertilité masculine et féminine

		Indications ou remarques
Enfant impubère	<b>Garçon</b> : Discussion : congélation tissus testiculaire <b>Fille</b> : autoconservation tissu ovarien	<b>Si Haute dose Alkylant ou RT</b> Si haute dose alkylant ou RT, très rare sinon
♂	CECOS → Cryoconservation des spermatozoïdes	Pour insémination ou FIV ultérieure
♀	Impliquant chirurgie en PMA, nécessitent +/- stimulation hormonale* - Conservation de tissu ovarien (ovaire ou cortex ) - Vitrification ovocytaire(*) : conservation d'ovocytes matures, - Fécondation <i>in vitro</i> (*) et conservation embryonnaire Conservation d'ovocytes immatures Prévention de la gonadotoxicité par transposition ovarienne - agonistes de la LH-RH pour préservation fertilité Aménorrhée +/- Prévention de la gonadotoxicité	Si groupe risque 4-5 et a discuter si groupe 3 Cancer du sein : si CT et selon réserve ovarienne ou si HT 5ans ok si ovocytes immatures (impubère) pour FIV ultérieure, peu de recul dès que grossesse possible suivi de Maturation <i>in vitro</i> SI irradiation pelvienne : pas de reco.: pas de preuve en prospectif

\* = nécessitent stimulation hormonale

## Risques à long terme chez l'homme selon les traitements reçus

### Radiotoxicité

• ≥ 2 à 4 Gy sur les 2 ovaires • ≥ 14 Gy sur l'utérus • > 24 Gy en cranie encéphalique • RT pelvienne  
> 6 Gy : transposition ovarienne +/- cryoconservation; discussion spécialisée.

### Chimiotoxicité chez les adultes pubères

	Risque faible (mais CECOS dans tous les cas)	Risque modéré/Risque élevé
♂ NON ÉVALUÉS : Taxanes Irinotecan Oxaliplatine Thérapies ciblées Cisplatine Gemcitabine Carboplatine Hydroxyurée	<b>Alkylants</b> : Cyclophosphamide (< 3,5g/m <sup>2</sup> ) Ifosfamide (< 36 g/m <sup>2</sup> ) <b>Nitroso-urées</b> : Lomustine (1g/m <sup>2</sup> ) (donné en association + alkylant) Carmustine (500 mg/m <sup>2</sup> ) (toujours donné en association avec alkylant) <b>Antimétabolites</b> : Azathioprine, Fludarabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine, Cytarabine <b>Vinca-alkaloïdes</b> : Vincristine, Vinblastine <b>Antibiotiques</b> : Bléomycine, Actinomycine D <b>Anthracyclines</b> : Doxorubicine, Daunorubicine, Mitoxantrone <b>Epipodophylotoxines</b> = Etoposide <b>Antimétabolites</b> : Dacarbazine	<b>Alkylants</b> Cyclophosphamide (3.5-9g/m <sup>2</sup> ) Procarbazine (<4g/m <sup>2</sup> ) Ifosfamide (>36g/m <sup>2</sup> )  Cyclophosphamide (> 9g/m <sup>2</sup> ) Procarbazine (> 4g/m <sup>2</sup> ) Thiopeta (400 mg/m <sup>2</sup> )
♀ groupes de risque	<b>Grpe 1 : information simple</b> 5FU, vincristine, vinblastine bléomycine, actinomycine, méthotrexate, étoposide, fludarabine, actinomycine D	<b>Grpe 2 : discuter préservation selon réserve ovarienne</b> Chimiothérapie non alkylante (ABVD, CHOP, COP) anthracyclines + cytarabine
	<b>Grpe 3 : discuter préservation selon réserve ovarienne</b> sels de platine, doxorubicine RT abdo totale ou pelvienne 5 à 10 Gy •Irradiation spinale ≥ 24 Gy	<b>Grpe 4 : préservation</b> procarbazine ou ifosfamide ou chlorambucil ou autres agents alkylants à forte dose • RT abdo totale ou pelvienne ≥ 10 Gy • si âge < 20 ans : cyclophosphamide ≥ 7,5 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Grpe 5 : préservation</b> Agents alkylants (cyclophosphamide, busulfan, melphalan) pour conditionnement avant greffe • TBI ou irradiation pelvienne	

## Références

Référentiel Cancer, santé sexuelle et intimité <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012ONCOSEXO.pdf>  
Plateforme RESSOURCES Oncofertilité ( aides a orientation et prescription) <http://ressources-ra.fr:8080/plateforme/onco-fertile/>

<http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/J2R-2012-cancer-du-sein.pdf>  
Lambertini M et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol.* 2018 May 2

## Lymphoedeme

- **Mesure des 2 MS pré chir+ au cours du ttt pr suivre l'évolution**
- Post chir/RTE (15-28 % post curage, 2,5-7 % post GS, médiane de survenue 2 ans)
- Def = ≠ **périmétrique** de 2 cm entre les bras
- Peau souple godet + **ou indurée**, aspect érythémateux possible, **lourdeur++**
- **Prévention** : perte de poids selon IMC
- !! **Pas de données pour restriction d'activité/ sports/ gestes sur le MS concerné (TA, prise de sg...)**

## Prise en charge

- **Phase intensive** :
  - MKDE : physiothérapie décongestive combinée** (soins peau/ drainage lymphatique manuel = DLM -drainage lymphatique membre-, bandages 24 h/24, exercices sous bandage)
- **Puis phase d'entretien** : (soins de peau/ DLM/ manchon classe 3 le jour/ autobandage)
  - "Prescription type Kiné = bilan périmétrique étagé bilatéral des membres supérieurs, DLM du membre supérieur droit/gauche"
- **!! Pas de DLM si érysipèle/ TVP ou si insuffisance cardiaque aiguë**
- **Traitement des symptômes associés**
  - !! si douleur** : rechercher **récidive axillaire**, pathologie ostéo-art, neuropathie, **TVP**, corde axillaire (dlr spontanées et aux mvmts, limitation mobilité/flexion ant épaule, ⇨ kiné++)
- **Complications** : **érysipèle** (Amox ou Pristinamycine : 1 g\*3/j PO 10-14j), pas d'AINS ni CTC, si récidives : atbpropylaxie par Oracilline 1MU\*2/j PO), **canal carpien**, **capsulite rétractile**, **tumorale** (lymphangiosarcome : délai 10 ans, macule violacée/ phlyctènes/ ulcérations/dlr)

## Vaginite

	Leucorrhées	Signes locaux	Signes associés	Traitement
Candida Albicans	Blanches caséesuses	Prurit+++	Vulvite et anite	Econazole LP 150 mg ovule dose unique +/- crème 1 % + solution apaisante GynHydralin®/Saforelle®
Trichomonas	Vertes spumeuses	Prurit, brûlures	Urétrite, odeur moisi	IST !! ttt des 2 partenaires 2 g Metrodinazole PO dose unique
Gardnerella	Peu abondantes	0	Odeur poisson pourri	2 g Metrodinazole PO dose unique

## Sécheresse vaginale

- Ménopause précoce induite par les ttt/ ↘ œstrogènes : ↘ hydratation et lubrification du vagin
- !! Pas de traitement hormonal si ATCD de KC du sein**
- ⇨ RHD : sous-vêtements en coton, toilette intime max 2/j avec produit doux à pH neutre
  - ⇨ Ovules et crèmes **avec acide hyaluronique ++** (!! non remboursé...): Cicatridine® crème et ovules, Hydralin lubrifiant®, Mucogyne® gel... +/- probiotiques Gynophilus capsule vag
  - ⇨ **Nouveaux ttt** : injections acide hyaluronique dans le vagin, laser vaginal pulsé ⇨ se rapprocher d'un gynécologue

## Références

- Lymphoedème = AFSOS 2014, Cemal Y et al. J Am Coll Surg 2011; 213(4) : 543-551.
- Mycose vaginale = J Obstet Gynaecol Can 2015;37(3 eSuppl A):S1-S11, Université Médicale Virtuelle Francophone Item 88

Nb : l'hypercalcémie aiguë est traitée indépendamment (Fiche n°18)

<b>Contexte</b>	<p><b>Événements osseux (SRE = <i>Skeletal-Related Event</i>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- survenue d'une <b>compression médullaire</b></li> <li>- survenue d'une <b>fracture pathologique</b></li> <li>- survenue d'une <b>hypercalcémie maligne</b></li> <li>- recours à une radiothérapie palliative à visée antalgique</li> <li>- recours à la chirurgie orthopédique en prévention d'une fracture pathologique</li> </ul> <p>50% des patients présentant des lésions osseuses présenteront un EO en l'absence de ttt spécifique. Risque augmenté de 2° SRE en cas de 1° événement dans un temps plus court</p>
<b>Traitements locaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Radiothérapie</b> à visée antalgique et de consolidation, décompressive</li> <li>- <b>Chirurgie orthopédique</b> préventive ou curative</li> <li>- <b>Radiologie interventionnelle</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o cimentoplastie</li> <li>o ablation percutanée « mini-invasive » : radiofréquence, cryo-ablation</li> </ul> </li> </ul> <p>→ Intérêt <b>RCP métastases osseuses</b></p>
<b>CAT devant EO</b>	<p>Site métastatique non connu : bilan des autres atteintes osseuses / autres atteintes métastatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chercher des signes d'instabilité fracturaire (radio)</li> <li>- Biologie : Calcémie + albumine + phosphorémie</li> <li>- Initier anti-résorptif osseux</li> <li>- Évoquer la possibilité d'un traitement local (RCP d'organe +/- RCP os)</li> </ul>

## Anti-résorptifs osseux

<b>Bénéfices attendus du traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du <b>nombre d'événements osseux</b></li> <li>- Allongement du <b>décalage de survenue</b> du premier événement osseux</li> <li>- Diminution des <b>douleurs</b></li> <li>- Pas de bénéfice en survie globale</li> <li>- <b>Supériorité du dénosumab sur l'acide zolédronique</b> pour retarder la survenue d'un événement osseux grave</li> </ul>
<b>Indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement anti-résorptif osseux doit être instauré :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>dès le diagnostic de métastases osseuses</b>, même asymptomatique</li> <li>o <b>++ cancer de prostate résistant à la castration, sein, poumon</b> (à discuter <b>au cas par cas</b> pour les autres cancers, peu voire pas de données)</li> </ul> </li> <li>- À discuter <b>au cas par cas</b> en cas de <b>traitement anti-angiogénique</b> (majoration du risque d'ostéonécrose de la mâchoire)</li> </ul>

## Molécules :

### Anti-RANK-ligand (dénosumab - XGEVA®)

- 120 mg SC/mois, pas d'adaptation posologique à la fonction rénale
- pas de CI absolue si insuffisance rénale sévère, mais **majoration du risque d'hypercalcémie** avec le degré d'insuffisance rénale

### Biphosphonates (acide zolédronique - ZOMETA®)

- 4 mg IV/mois, posologie à adapter à la fonction rénale (cf. Fiche n°19 - Hypercalcémie)
- contre-indication en cas de DFG < 30 mL/min (clodronate utilisable DFG 10-30 ml/mn)

### Bilan pré-thérapeutique :

- **Évaluation buccodentaire** (prévention risque ostéonécrose de la mâchoire) : orthopantomogramme + consultation dentaire
- **Correction d'une hypocalcémie et d'une hypovitaminose D**

### Mesures associées :

- **Supplémentation en calcium et vitamine D** (sauf en cas d'hypercalcémie !)
  - => Ex : Calcitriol (1 000 mg/880 UI) 1/j
- Pour les biphosphonates : **paracétamol 1 gramme** matin midi et soir le jour et le lendemain de la perfusion en prévention du **syndrome pseudo grippal** (20% des cas)

### Surveillance :

- Biologique : 2S après la première injection, puis avant chaque nouvelle injection : **fonction rénale** (surtout sous biphosphonates) + **calcémie**. *Suspension si détérioration DFG, reprise possible quand DFG +/- 10% de la valeur de départ.*
- Bucco-dentaire : semestrielle

**Durée de traitement : 2 ans puis réévalué au cas par cas**, en tenant compte de la balance bénéfique/risque, faute de données d'efficacité disponibles au-delà de 2 ans de traitement et le risque de toxicité se majorant avec la durée du traitement

## Ordonnance type XGEVA® Denosumab

Vous allez débuter un traitement pour éviter les complications des métastases osseuses. *Ce traitement remplace les injections de Zometa que vous faisiez peut-être à l'hôpital.*

XGEVA 120 mg : une injection SC dans la cuisse, le bras ou l'abdomen, toutes les 4 semaines. À faire pratiquer par IDE au domicile, la semaine. *Bien noter la date des injections dans un agenda ou sur un calendrier.*

Ce traitement fait baisser le taux de calcium dans le sang, et pour compenser, débutez en même temps : CACIT D3 : 2 comprimés à sucer ou à croquer chaque jour.

## Références

- AFSOS 2010 : chimiothérapie et soins bucco dentaires.
- ESMO Clinical Practice Guidelines 2014 : Bone Health in Cancer Patients
- Denosumab versus biphosphonates in patients with advanced, cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Support Care Cancer, 2018

# /// Dysfonction de cathéter veineux central

## Définition

Absence de reflux et/ou difficulté à l'injection

## Causes les plus fréquentes

- Mauvais positionnement (ex : malposition de l'aiguille, retournement du boîtier de la chambre implantable, syndrome de la pince costo-claviculaire (cathéter coudé))
- Manchon de fibrine, thrombose
- Infections

## Conduite à tenir

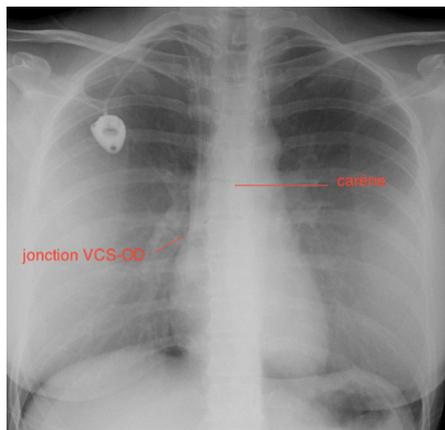
**Attention :** les pratiques peuvent différer selon les centres : se référer en premier lieu aux protocoles de l'établissement.

En cas de doute, demander un avis auprès de l'équipe poseur de VVC de l'établissement.

## Facteurs de risque de dysfonction

- Mauvais positionnement de la VVC (boîtier retourné, trajet dysharmonieux, KT trop court)

**KT trop court = 1<sup>re</sup> cause de dysfonctionnement et de thrombose.**  
L'extrémité inférieure du cathéter doit être à la **jonction** entre la **veine cave supérieure** et **oreillette droite** (soit 1 – 2 vertèbres sous la carène).



**Boîtier retourné :** si suspicion, faire radio face + profil puis manoeuvre de retournement  
**DONC Vérifier la première radio avant le début du traitement !**

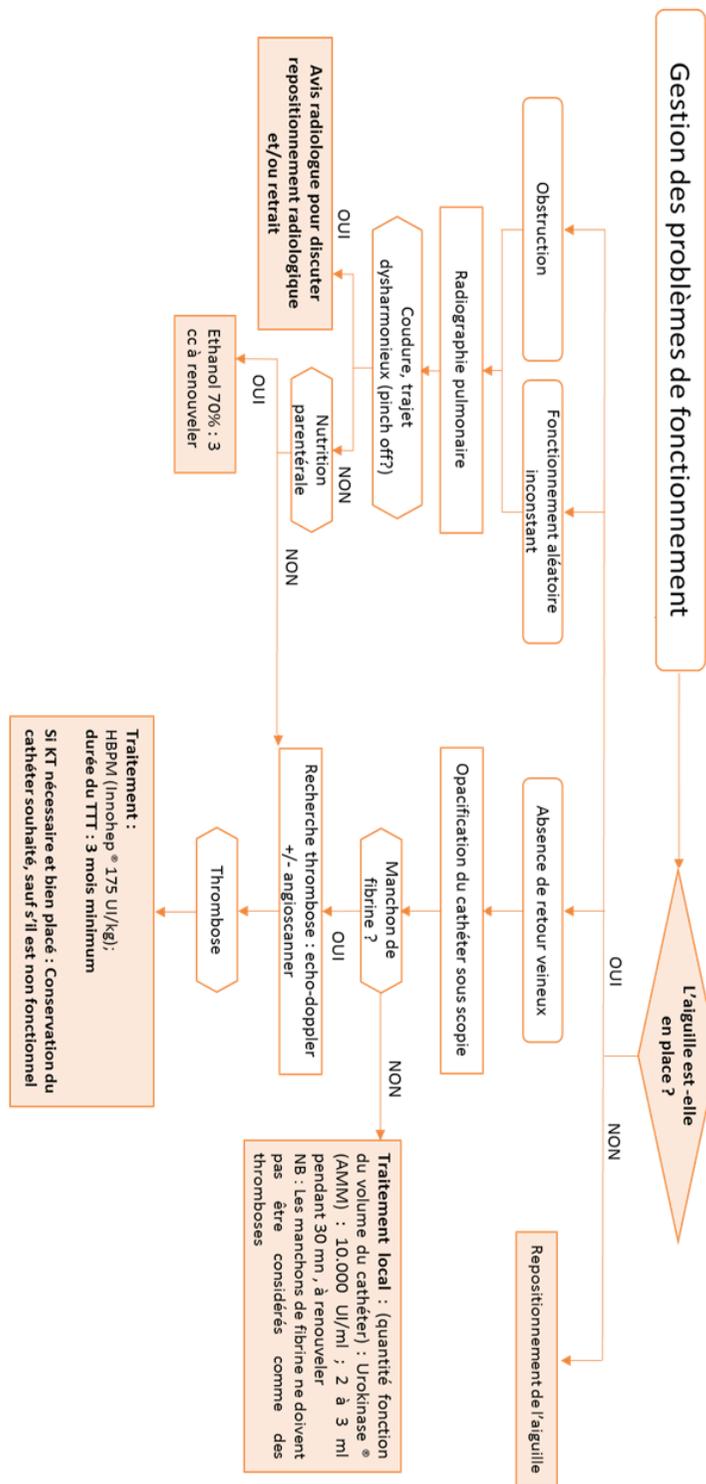
## Thrombose sur VVC

- Diagnostic facile = gros bras douloureux ou cou empâté du côté de la chambre ± circulation collatérale ± fièvre ± dysfonctionnement du cathéter ; Echo-doppler veineux positif
- Traitement : anticoagulation curative 3 mois ; si KT bien positionné : ne pas le retirer

En cas de fièvre : **éliminer thrombose septique** (hémocultures VVC et périphériques, différentiel en faveur de l'infection de VVC) + doppler positif : **ABLATION DE LA VVC ; antibiothérapie adaptée 4 à 6 semaines ; anticoagulation curative ; réalisation d'une ETT** (à la recherche d'une endocardite infectieuse).

## Référence

- *Abord veineux de longue durée : indications, pose et complications, AFSOS 2010*



# Prise en charge des infections de VVC

- **Diagnostic** : 2 paires d'hémocultures (HC) : 1 flacon aérobie et 1 flacon anaérobie, prélevés au même moment sur le cathéter intraveineux de longue durée (CIVLD) + en périphérie, avec un volume similaire, supérieur à 7 ml (idéalement 10 ml)

	HC sur CIVLD	HC périph	Clinique : infection locale
<b>Colonisation</b> de CIVLD	+	-	-
<b>Infection</b> de CIVLD	+	-	+
<b>Bactériémie</b> liée au CIVLD	+	+ avec différentiel de pousse > 2 heures	+/-

## Prise en charge

- Les modalités du traitement curatif dépendent des données cliniques (signes de complications locales et/ou systémiques) et du germe isolé.

### [1] Indications de retrait de la VVC

- **Retrait de la voie = GOLD STANDARD** ; les autres options et notamment les verrous sont des solutions de sauvetage (dans les cathéters précieux, les situations fragiles)

- Infection sur **PICC Line** : plus rapide de retirer un PICC Line qu'un PAC, et de reposer une nouvelle voie => **avoir le retrait « facile »**
- **Germe** : S. aureus et lugdunensis, Candida, +/- Pseudomonas (à discuter)
- **Complication locale** : tennellite, infection de loge, abcès, thrombophlébite
- **Complication générale** : persistance de la bactériémie à 72h, choc septique (lié à l'infection de VVC), endocardite, embolies septiques, localisations ostéo-articulaires

- Si un traitement conservateur est tenté : VVC à condamner pendant toute la durée du traitement conservateur par verrous.

- Si une antibiothérapie (ATBT) systémique est nécessaire : envisager une **nouvelle pose de VVC** (MIDD Line > PICC Line) seulement si le patient est impiquable en périph

- Dans l'idéal après 48h d'ATBT efficace, ou au mieux une fois la stérilité des HC obtenue.

### [2] Traitement antibiotique systémique probabiliste

- **Fièvre isolée sans neutropénie ni signes de gravité** :
  - Pas d'antibiothérapie probabiliste, attente des **résultats des hémocultures**
- Si **gravité clinique ou neutropénie <0.5G/L** :
  - **Anti-Pyo** type TAZOCILLINE ou CEFEPIME ou CEFTAZIDIME
  - **Anti-CGP** type DAPTOMYCINE, surtout si signes locaux
- Si **portage connu de germe BLSE ET neutropénie ou gravité** :
  - CARBAPENEME + DAPTOMYCINE
- **Si gravité hémodynamique** : ajout aminoside (Genta : CGP>BGN ; Amikacine : BGN)
- Antibiothérapie à adapter dès la réception de l'antibiogramme (ATBg) (soit dans les 48h)

### [3] Chercher une complication

- **Echo-doppler veineux du MS** à la recherche de **thrombophlébite** : indications larges, car modification de la durée d'ATBT en cas de thrombophlébite septique +++
- **ETT à la recherche d'EI** :
  - En cas d'infection à **agents infectieux pourvoyeurs d'endocardite infectieuse** (Staphylococcus sp dont SCN, Streptococcus sp, Enterococcus sp, Candida sp) avec bactériémie/fongémie associée : systématique à J5-7
  - Pour les autres bactéries : uniquement en cas de **cardiopathie à haut risque d'endocardite** ou si la fièvre et/ou la bactériémie persistent **au-delà de 48 heures** malgré ablation du cathéter et ATBT efficace
- **TDM TAP et imagerie cérébrale** à la recherche d'embols septiques : systématique pour **S. aureus/lugdunensis et levures**
  - Pour les autres germes : seulement en cas de point d'appel clinique ou de persistance de la fièvre et/ou la bactériémie au-delà de 72 heures après l'ablation du CIVLD
- **Échographie des parties molles** du site d'implantation de la VVC : si suspect d'abcès
- Autre imagerie, selon terrain (matériel implantable ?)

### [4] Durée de l'antibiothérapie

- A partir de la première hémoculture stérile\*, en cas d'infection de **CIP bactériémiant**
  - \* Implique le **contrôle systématique** des hémocultures /48-72h jusqu'à obtenir 2 séries d'hémocultures stériles de façon successive à 48h d'intervalle !
- Si la **voie a été retirée** :
  - **Staph coag neg** - si apyrexie et pas de matériel endovasculaire : 3j
  - **Streptocoques, entérocoques** et BGN : 7j
  - **S. aureus** : 14j ; et si **thrombophlébite septique** : 3 à 6 semaines
  - **Levures** : 14j
- Si une **conservation de la voie a été tentée** : 10j d'ATB systémique + 10j de verrous

### Germe particuliers

Staphylocoques aureus & lugdunensis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche <b>systématique</b> de <b>thrombose septique</b> par écho-doppler veineux MS</li> <li>- Recherche obligatoire d'EI par ETT +/- ETO (à faire au <b>moins 5 voire 7 jours après le début de l'infection</b> pour minimiser le risque de faux négatifs)</li> <li>- Recherche (<i>en théorie</i>) obligatoire d'embol systémique : TDM TAP + image cérébrale</li> <li>- DAPTOMYCINE en proba puis, si SASM, relai par CEFAZOLINE ou (CL)OXACILLINE</li> <li>- <b>Durée du TTT</b> : 2 semaines après la 1<sup>ère</sup> HC stérile, hors thrombophlébite septique</li> <li>- HC systématique toutes les 48-72h jusqu'à négativation pour définir le JO d'ATB</li> </ul>
BGN "non fermentants"	<ul style="list-style-type: none"> <li>= BGN autre que P.aeruginosa (Stenotrophomonas, Acinetobacter, Achromobacter...):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demander systématiquement un avis à l'infectiologue.</li> </ul> </li> </ul>

Staphylocoque à coag neg	<p>- 2 HC <b>positives au même microorganisme</b>, prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents, et dans un intervalle rapproché (<i>délai maximal de 48h habituellement utilisé</i>) sont nécessaires pour affirmer l'infection</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A l'exception de <i>S. lugdunensis</i> (<i>apparenté à S. aureus</i>).</li> </ul> <p><b>NB</b> : idem pour Bacillus spp. (sauf <b>B. anthracis</b>), Corynebacterium spp., Propionibacterium spp., Micrococcus spp, ou autres agents infectieux saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable.</p>
Levures	<p>- Recherche d'EI par <b>ETT +/- ETO</b></p> <p>- Recherche <b>obligatoire</b> d'embols systémiques par TDM TAP + imagerie cérébrale + <b>fond d'œil</b> (à effectuer pour les non neutropéniques <u>dans les 8j</u>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez le neutropénique : recommandé <b>dès la sortie d'aplasie</b></li> </ul> <p>- <b>CASPOFUNGINE en probabiliste</b> puis adaptation selon antifongogramme</p> <p>- <b>Durée du TTT</b> : 2 semaines après la 1<sup>ère</sup> HC stérile, hors thrombophlébite septique</p> <p>- HC systématique toutes les 48 à 72h jusqu'à négatification pour définir le JO d'ATBT</p>

**Gestion des verrous antibiotiques**

- **Indication** : colonisation ou infection de PAC prouvée à Staph coag neg, entérocoques, entérobactéries (après avis infectio chez les neutropéniques), Pseudomonas aeruginosa (après avis infectio systématique).
- L'usage d'un verrou probabiliste n'est **pas recommandé** :
  - Attente **identification** des HC **impérative** avant éventuelle mise en route de verrous (*sans attendre nécessairement l'ATBg*) ; dans l'attente de l'identification : condamnation de la VVC.

- **Colonisation** : verrou seul 10 jours

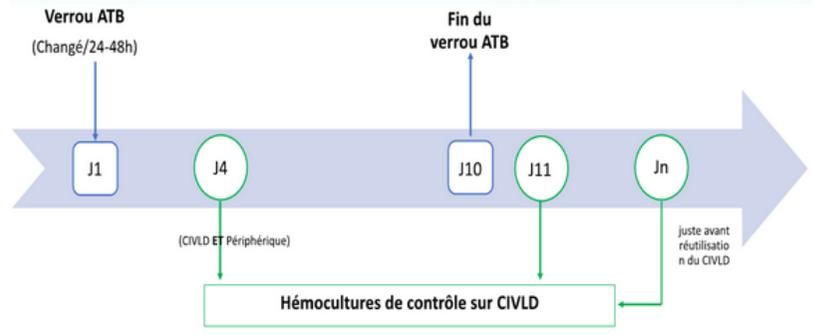
	Préparation du verrou			
	ATB	Concentration finale	Volume verrou	Stabilité à 37°
<b>CG+</b>	Vancomycine	12,5 mg/ml	3 ml	48h
<b>CG-</b>	Amikacine Gentamicine	5 mg/ml		

- **[1] Infection de CIVLD**
- **SCN ou entérocoque** : verrou seul 10 jours, sauf :
  - **Neutropénie fébrile**
  - Persistance d'**hyperthermie à 48 heures** de cette stratégie
  - Apparition d'**hémocultures périphériques positives** --> **adjonction d'ATBT systémique**
- **BGN** : verrous + **ATBT systémique** indispensable avec Amikacine, 10 jours.
- **SCN ou entérocoque** : Vancomycine ou Gentamicine, 10 jours

**[2] Verrous intermittents**

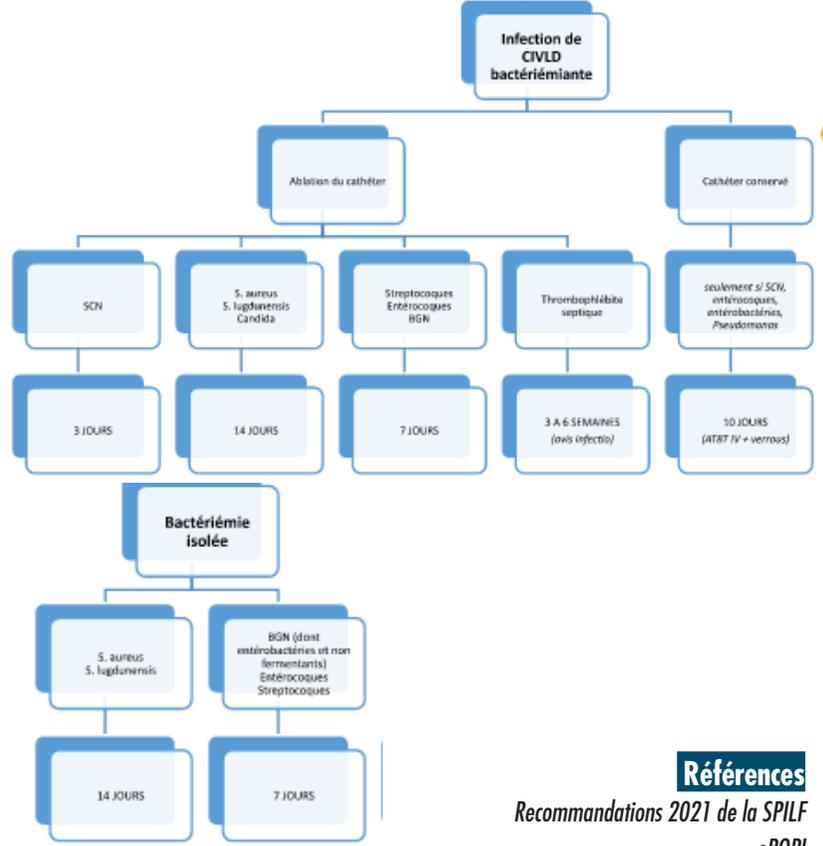
- Verrous mis en place **12 heures sur 24h**
  - Indiqué en cas d'**utilisation impérative de la VVC** et lorsque la pose d'une nouvelle VVC n'est pas envisageable
- Peuvent être utilisés **à partir de J4** en cas de bonne évolution clinique et biologique
- Verrous laissés en place 12h/24h, et utilisation de la VVC (après retrait du verrou) 12h/24h

**[3] Contrôle des hémocultures régulières :**



**[4] Echec du verrou antibiotique**

- Défini par :
  - **Hémocultures de contrôle positives**, à J4 ou J11 (*sur le CIVLD ou en périphérie*)
  - **Fièvre persistante** à 4 jours du début des verrous
  - Survenue de **localisations septiques secondaires** en cours de ttt (embols, EI)
- **Echec des verrous = retrait de PAC systématique**



**Références**

Recommandations 2021 de la SPILF ePOPI

## Prophylaxie primaire

Associe **ENOXAPARINE** 4000 UI/0,4 ml 1x/J +/- contention veineuse élastique de grade 2

- **Post-chirurgical** : HBPM un mois si chirurgie cérébrale ou patient à haut risque (alitement...) en cas de laparotomie/scopie et chirurgie pelvienne
  - 7-10 jours pour les autres chirurgies ; à débuter idéalement 12 à 2h avant geste
- **Si hospitalisation pour raison médicale** : HBPM 2 semaines en cas de pathologie médicale aiguë ; à poursuivre si l'hospitalisation se prolonge
- **Si chimiothérapie en ambulatoire** : HBPM si cancer du pancréas ; à discuter pour poumon (a montré une réduction des événements vasculaires, sans impact sur la survie)
  - Utiliser le **score de Khorana** (/!\ : ne fonctionne pas dans le poumon) ; AOD possibles

## Diagnostic

- Tableau aspécifique, **découverte parfois fortuite**
  - MTEV asymptomatique = à traiter comme une symptomatique
- **Clinique** : dyspnée, tachycardie, douleur thoracique, fébricule ; hémoptysie
- **Paraclinique** : effet shunt (PaO2 + PaCO2 < 120 mmHg) ; S1Q3, BBD, FA, T neg en V1-3
- Confirmation selon niveau de suspicion = **score de Wells/Genève**
  - **Moyen/faible** : **D-dimères** ; imagerie si > 50 x âge chez le patient ambulatoire, ou > 500 avant 50 ans, sinon stop (très souvent positifs, mais gardent leur VPN si négatif)
  - **Elevé** : **imagerie d'emblée**
    - Si CI à l'angioscanner : écho-D des MI, scintigraphie ventilation/perfusion
  - **Choc** : stabilisation, ETT et transfert en réanimation avant TDM

## Stratification

- **sPESI toujours > 1** car cancer : stratification du risque **systématique** avec BNP, Tn et ETT
- PEC initiale hospitalière

VD non dilaté ou biomarqueur négatif	VD dilaté et élévation d'un biomarqueur	Choc/hypotension (mécanisme obstructif)
<b>Intermédiaire faible</b>	<b>Intermédiaire fort</b>	<b>Risque élevé</b>
Hospit ; HBPM ou AOD	USC ; HBPM	Réa ; thrombolyse + HNF

## Anticoagulation curative

Initiation **avant imagerie** si suspicion forte ou patient grave

- CI anticoag curative : chirurgie cérébrale/AVC ou métastase hémorragique < 1 mois ; péricardite ; diathèse/hémorragie active

- **AOD** : possible **SAUF** en cas de **risque hémorragique majoré** (dont gastro-intestinal) ou de tumeur gastro-intestinale, urothéliale, ou non réséquée ; ou de thrombose sur cathéter.

- A modérer si **risque d'interaction médicamenteuse**. Prudence si lésions cérébrales (exclus des essais, du fait du risque hémorragique).
- RIVAROXABAN 15mg/12h pendant 21 jours puis 20mg/24h
- APIXABAN 10mg/12h pendant 7 jours puis 5mg/12h ?

- **HBPM** : ENOXAPARINE (Lovenox) 100 UI/kg/12h ou TINZAPARINE (Innohep) 175 UI/kg/24h.

Si thrombopénie < 30 G/L :

- Transfusion plaquettaire et maintien HBPM à dose préventive.
- Si **30-50 G/L** : réduction de dose de 25% le 1er mois, puis 50%

- CI si DFG < 30 ml/min (ou possibilité d'adapter à l'activité anti-Xa)

- **HNF IVSE** : bolus 80 UI/kg, puis 18 UI/kg/h

- Adapter au TCA ou à l'activité anti-Xa ; NFP 2x/semaine pendant 1 mois (TIH ?)

- **AVK** : à envisager uniquement si insuffisance rénale et refus formel/CI des HNF

- **Critère d'arrêt de l'anticoagulation** (temps de traitement = **au moins 6 mois**)

- Maladie non détectable, absence de traitement anti-cc (y compris hormonothérapie, thérapie ciblée...), et absence de récurrence, le tout depuis au moins 6 mois

- **Autres traitements** :

- **Chaussettes de contention** : classe 3 pendant 6 mois si TVP symptomatique. A maintenir uniquement si **amélioration symptomatique**, non obligatoire sinon
- **Filtre cave** : discuté si CI formelle aux anticoagulants ou récurrence de MTEV

## Ce qu'il faut avoir en tête...

- **HTP post embolique** : à évoquer si **dyspnée d'effort** ou **IC droite** à trois mois de TTT ; diagnostic par ETT et scintigraphie pulmonaire
- **Récidive sous traitement** : chercher une progression néoplasique ; vérifier posologie et observance.
  - **Sous AOD** : switcher pour HBPM (dose indéterminée : avis spé)
  - **Sous HBPM** : augmenter la dose de 25%
- **Thrombose et Tamoxifène** = RCP ; **Bevacizumab** = pas de surrisque de thrombose ni de surrisque hémorragique en association aux anticoagulants
- **Avant un geste** type pose de PAC, changement de JJ, chirurgie... Arrêter les anticoagulants (avec relai HBPM si chirurgie majeure et patient sous AOD)
- Thrombopénie sous héparine = penser TIH (même si rarissime)

## TVS

- Traitement 45 jours par fondaparinux 2,5 mg/j si situé à + de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale ; si progression au Doppler à 45 J ou si situé à moins de 3cm de la jonction : TTT par HBPM curatif 3 mois

## Références

- Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*, 2019
- Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. *SPLF, revue des Maladies Respiratoires*, 2019.
- Recommandations Internationales 2019 ITAC : prise en Charge de la Maladie Thromboembolique Veineuse chez les Patients atteints de Cancer
- Guidelines AFSOS 2021: Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie

## Notes personnelles

## Bonus : adaptation HNF

D'après Smith ML et al, *Am J Health Syst Pharm* 2010

Activité anti-Xa	Bolus ? Arrêt PSE ?	Ajustement de la dose (en UI/24h)		
		55-64 kg	65-74 kg	75-84 kg
< 0,20	bolus 26 UI/kg	+ 5700 UI	+ 6700 UI	+ 7700 UI
0,20 - 0,29	non	+ 2900 UI	+ 3400 UI	+ 3800 UI
0,30 - 0,70	non	-	-	-
0,71 - 0,80	non	- 1400 UI	- 1700 UI	- 1900 UI
0,81 - 0,99	non	- 2900 UI	- 3400 UI	- 3800 UI
>= 1	Stop 1h puis =>	- 5700 UI	- 6700 UI	- 7700 UI

	85-94 kg	95-104 kg	105-114 kg	Autres poids
< 0,20	+ 8600 UI	+ 10000 UI	+ 11000 UI	+ 96 UI/kg/24h
0,20 - 0,29	+ 4300 UI	+ 4800 UI	+ 5300 UI	+ 48 UI/kg/24h
0,30 - 0,70	-	-	-	-
0,71 - 0,80	- 2200 UI	- 2400 UI	- 2600 UI	- 24 UI/kg/24h
0,81 - 0,99	- 4300 UI	- 4800 UI	- 5300 UI	- 48 UI/kg/24h
>= 1	- 8600 UI	- 10000 UI	- 11000 UI	- 96 UI/kg/24h

**Reconnaître et évaluer** la douleur (un malade qui dit qu'il a mal, a mal !)

- **Caractériser la douleur ++** : douleur nociceptive ? Neuropathique ? Mixte ?
- **Horaire** : inflammatoire ? Mécanique ? Facteurs qui **soulagent/aggravent** ?
- Evaluation **chiffrée et reproductible**, pour le suivi ++, adaptée au contexte :
  - Autoévaluation privilégiée par réglette EVA +++, EN, EVS
  - Hétéroévaluation si impossible, type Algoplus ou Doloplus.
  - DN4 pour douleurs neuropathiques
- Adaptation de la prescription en fonction de l'évaluation et du contexte du patient (*fonction rénale et hépatique*)

## Douleur nociceptive

### [1] Palier I de l'OMS : non opioïdes

- **PARACÉTAMOL PO** : Réduction dose si <50 kg ou fonction hépatique dégradée

### [2] Co-antalgiques

- **AINS (cure courte)** : ibuprofène (*Advil*) ou kétoprofène (*Biprofénid*) PO 100mg matin et soir ; kétoprofène (*Profénid*) IV 50 mg / 6 à 8 heures
- **Corticoïde (cure courte)** : 1 à 2 mg/kg/j pendant 5 – 7 jours, avec décroissance rapide

### [3] Palier II de l'OMS : opioïdes faibles

- En cas d'inefficacité/mauvaise tolérance : passage **d'emblée aux paliers 3**.
- Eviter l'utilisation chez patient âgé, privilégier **petites doses palier 3** car meilleure tolérance.
  - **PARACÉTAMOL CODEINE (500/30mg)** : 1 à 2cp / 6h
  - **TRAMADOL** 50mg LI : 100mg dose charge puis 50mg / 4-6h ou TRAMADOL LP 100 ou 150 mg matin et soir
  - **OPIUM** (*Izalgi* : paracétamol 500 mg + opium 25 mg) : jusqu'à 4 gélules par jour

## Morphiniques Palier III : opioïdes

Un site référence : <https://opioconvert.fr/>

- Prescription **d'une dose de fond (LP)** et **d'interdoses (LI)**
  - La dose LI équivaut de **1/6 à 1/10** de la dose LP sur 24h.
  - Prise d'une ID si douleurs, renouvelable **au bout d'une heure**, maximum 6 fois par jour.
  - **Fragiles (> 70 ans, insuffisant rénal ou respiratoire, PS3-4)** : **diviser la dose par 2**.

### [1] Voie d'administration - respecter les délais de réintroduction +++ (cf. annexe)

- **Délais d'action** : 1h PO, 30 min SC, 10 min IV.
- **Changement de voie d'administration** :
  - **Si septique/sueurs** : **enlever patch Durogesic** car risque de surdosage
  - **Si dysphagie** : voie SC/IV/patch...
  - Les tables d'équi-analgésies sont **sources d'imprécisions** : **Utiliser OpioConvert**

### Molécules à disposition :

- **Morphine** : efficace sur dyspnée, possible si IHC, CI si IR
- **Fentanyl** : moins de constipation, possible si IR, CI si IHC
- **Oxycodone** : possible si IR modérée
- **Hydromorphone** : en rotation seule

## [2] Titration

Voie PO : LP d'emblée + LI	Voie PO : LI seule (dlr aiguë)
<p><i>A privilégier ++ si douleur stable</i></p> <p><b>30mg de morphine LP / 12h</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interdoses : 1/6 à 1/10 de la dose journalière</li> <li>• CI si patient fragile</li> </ul>	<p><i>Ce n'est pas la méthode de référence : à garder pour les urgences en garde.</i></p> <p><b>10mg morphine LI</b>, renouveler 1x/1h.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 24h : répartir dose totale en 6 prises de LI (1/6 par interdose).</li> <li>• Quand stable : <u>passer en LP.</u></li> </ul>
Voie IV (patient hyperalgique)	PCA
<p><b>1-3mg en IVD</b> répété toutes les 5 min</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relai par <b>voie orale LI</b> : dose x3</li> <li>• Relai par <b>PCA</b> : dose horaire = dose totale de la titration sur 4h / par 4</li> </ul>	<p>Diviser la dose totale sur 24h par 24 pour obtenir un <b>débit horaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévoir des <b>bolus de 5%</b> avec <b>période réfractaire</b> de 10-20 min</li> <li>• Bolus 10% avec période de 20-30 min</li> </ul>

### Quand adapter les doses ?

- PO : toutes les 48-72h, si ≥ 4 interdoses, intégrer les ID dans la dose LP (max +50%)
- PCA : toutes les 24h, intégrer 50% des bolus réalisés
- Patch : toutes les 72h minimum, intégrer les interdoses orales

### [3] Gestion des effets secondaires

- **Changement** d'opioïde ou de voie si persistant (*hors constipation*). Bien faire la distinction entre les effets secondaires et les possibles **signes précoces d'un surdosage** :
- **Constipation** : laxatif osmotique ou lubrifiant **systématique d'emblée** +++
  - Si persistance : ajout **antagoniste périphérique (CI si risque occlusif/perforation)**
    - **NALOXEGOL** : Moventig 25mg par jour à jeun, de préférence le matin
    - **METHYLNALTREXONE** : Rélistor : 12mg SC/48h, vidange rapide
  - Possible changement d'opioïde pour **OXYNIA** : association oxycodone + naloxone
- **Nausée, vomissement** : TTT adapté au mécanisme, type **METOCLOPRAMIDE** si stase gastrique ; ou **HALDOL** 5 gouttes 3 fois/J si par stimulation zone gâchette
- **Rétention urinaire** : Sondage évacuateur, **XATRAL LP** 10mg/jour
- **Hallucinations, cauchemars** : possibles effets secondaires des morphiniques, **assez fréquents** en pratique.
- **Somnolence** : cela peut être un des **premiers signes de surdosage**
  - **NE PAS CONFONDRE** avec la dette de sommeil accumulée par le patient qui n'a pas dormi depuis longtemps à cause de ses douleurs.
- **Confusion** : diminuer la dose, éventuellement **HALDOL** 2 gouttes 3 fois/J
- **Changement d'opioïde** si El rebelles ou résistance aux opioïdes (*absence d'efficacité et pas d'El malgré augmentation des doses*) : en réduisant la posologie de 25 à 50%

#### [4] Surdosage en opioïde

- Si troubles de la vigilance (RASS-4, cf. Fiche n°49 - Sédation) et FR <8/min : **arrêter le ttt opioïde**, O2, stimuler le malade ; **garder voie d'abord** au-delà de 4h pour surveillance.

- **Antidote** : NALOXONE 1 ampoule de 0.4 mg/1mL + 9 mL SSI

- à utiliser en IVD ou SC : 1 mL toutes les 2 min soit 0.04 mg jusqu'à restauration d'une FR > 10/min puis perfusion dose titration dans 250 mL sur 3-4h.
- Attention, la NALOXONE est un **antidote très puissant** mais très efficace, donc **réveil des douleurs** +++ . A discuter au cas par cas selon la situation.

#### [5] Usage du FENTANYL transmuqueux (action rapide)

- **Uniquement si : accès douloureux paroxystique (ADP)** et si ttt équivalent à min 60 mg/j de sulfate de morphine PO depuis > 1 semaine et douleurs de fond contrôlées

- Commencer par la plus faible dose Fentanyl transmuqueux disponible
- Attendre 15 min après dissolution du cp ou 10 min après pulvérisation nasale.
- Si la douleur est soulagée : dose efficace obtenue ; sinon **réadministration de la même dose** puis envisager la dose immédiatement supérieure pour l'accès suivant.

- **ORDONNANCE SÉCURISÉE**, en toutes lettres, limitée à 28 jours. Sa délivrance est fractionnée, de 7 jours max, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois »

### Douleur neuropathique

« Douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel »

- Distingo entre l'**origine périphérique** ou **centrale**, et la **localisation focale** ou **diffuse**
- L'échec des thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> intention doit vous encourager à demander un avis

Questionnaire DN4	<p><b>1 OUI=1pt, valeur seuil de dépistage ≥4/10</b></p> <p>La douleur présente elle une des caractéristiques suivantes : <b>1. Brûlure / 2. Sensation de froid douloureux / 3. Décharge électrique ?</b></p> <p>La douleur est-elle associée dans la même région à des <b>4. Fourmillements / 5. Picotements / 6. Engourdissements / 7. Démangeaisons ?</b></p> <p>La douleur est-elle localisée dans un territoire ou on retrouve <b>8. Une hypoesthésie au tact / 9. Une hypoesthésie à la piqûre ?</b></p> <p>La douleur est-elle provoquée ou augmentée par <b>10. le frottement ?</b></p>
Étiologie	<p><b>!! Peut être liée à la maladie ou aux traitements :</b></p> <p>- <b>post chimiothérapie</b> : Vincristine, sels de Platine (CDDP, Oxaliplatine) ; Taxanes (Paclitaxel) ; Epothilones (Bortezomib).</p> <p>- <b>post chirurgicales</b> ou <b>post-radiques</b>.</p>
Traitements	<p><b>Douleurs périphériques localisées : privilégier un traitement LOCAL</b></p> <p><b>1<sup>ère</sup> intention :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emplâtres de LIDOCAINE (VERSATIS)</b>, 1 à 3 patches, application de 12h/jour</li> <li>• <b>TENS (Stimulation Electrique transcutanée)</b> prescrit par médecin de la douleur</li> </ul> <p><b>2<sup>nde</sup> intention :</b> recours à un <b>avis expert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patches de <b>CAPSAICINE 8%</b> ; Injection de <b>Toxine Botulique A</b></li> </ul>

### Douleurs centrales ou périphériques, diffuses ou localisées

Traitements	<p><b>1<sup>ère</sup> intention :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IRSNA</b> type <b>DULOXETINE</b> +++ (60-120mg/jour en 1 ou 2 prises), ou <b>VENLAFAXINE</b> (150-225 mg/jour en 2 à 3 prises). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ /⚠ : seule la <b>DULOXETINE</b> a l'AMM, pour douleurs du diabète.</li> </ul> </li> <li>• <b>GABAPENTINE</b> : introduction progressive, J1 300mg puis J2 2x300mg puis J3 3x300mg, puis <b>augmentation par palier</b> de 300mg/jour tous les 3 jours SB, max 3600mg/jour. <b>EI</b> : vertiges, somnolence, risque mésusage.</li> <li>• <b>Antidépresseurs tricycliques (AMITRIPTYLINE, CLOMIPRAMINE, IMPRAMINE)</b> : débiter doses faibles. Risque <b>cardiaque</b>, <b>anticholinergique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prudence chez la personne âgée</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>2<sup>nde</sup> intention :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PREGABALINE</b> : introduction progressive, débiter à 50mg x3 puis doubler la dose au bout de 7 jours SB (max 600mg/jour). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ /⚠ : Mésusage ++, prescription ordonnance sécurisée.</li> </ul> </li> </ul>

### Autres thérapeutiques

NON MÉDICAMENTEUSE	Kinésithérapie, relaxation, sophrologie, hypnose, acupuncture, psychothérapie
MÉDICAMENTEUSE	MEOPA, kétamine, méthadone ... Anesthésiques locaux par voie parentérale ... Anesthésiques locaux ou morphine par voie périmédullaire
INTERVENTIONNELLE	Cryothérapie, micro ondes, radiofréquence, radiothérapie localisées... Cimentoplastie, vertébroplastie .. Infiltrations péri radiculaire, alcoolisation, neurolyse

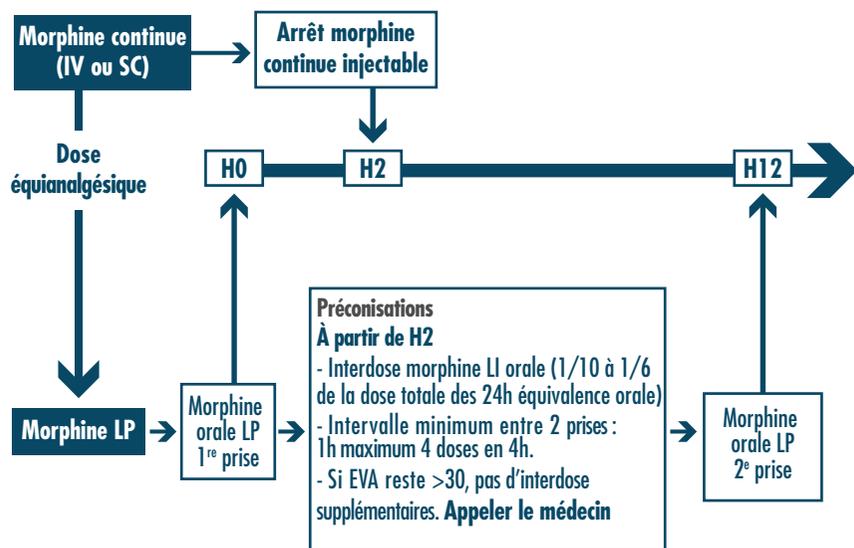
- ⇒ **ALLER EN RCP SOINS DE SUPPORT** et **DOULEUR** +++
- ⇒ **OU SUIVRE ÉQUIPES MOBILES DE SOINS PALLIATIFS** +++

### Références

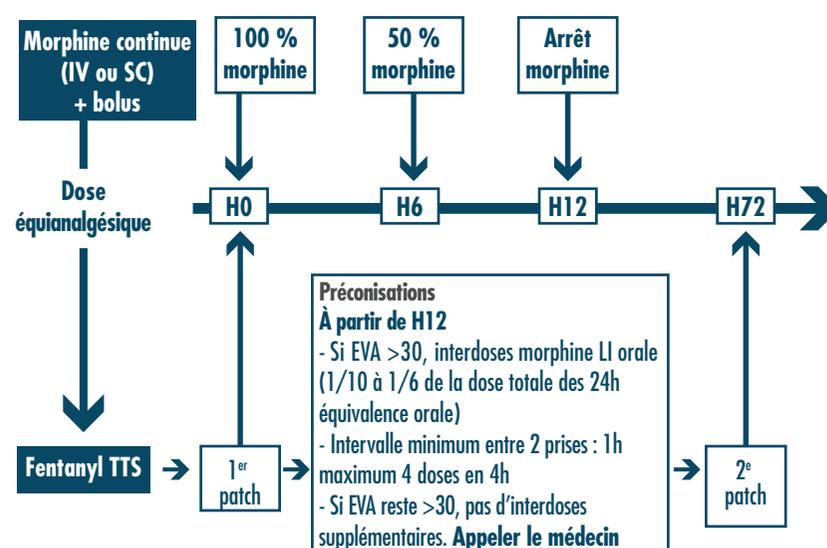
*La morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer. Bulletin du Cancer, 2018.*  
[https://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/Douleur\\_2012\\_AFSOS.pdf](https://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/Douleur_2012_AFSOS.pdf)  
<http://www.sfetd-douleur.org/cancer>  
*Use of analgesics in the treatment of cancer pain : evidence-based recommendations from the EAPC. The Lancet Oncology- 1 february 2012 (Vol 13, Issue 2, Pages e58-e68*  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste\\_echelles\\_acceptees\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf)  
<https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/02/synth%C3%A8se-RECOs-DN-langue-fran%C3%A7aise1.pdf>  
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/supportive-and-palliative-care/cancer-pain>

## Changement de voie d'administration de morphiniques :

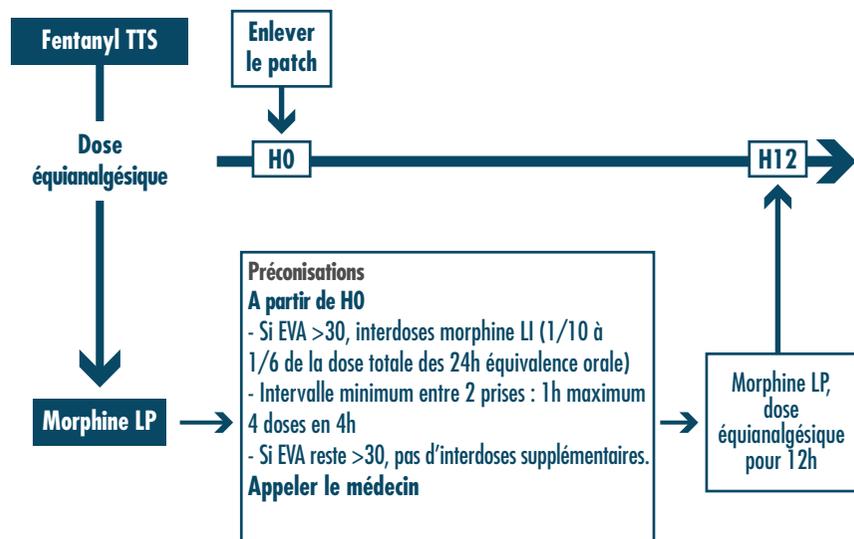
### Morphine injectable PSE ou PCA (IV ou SC) vers une morphine orale LP



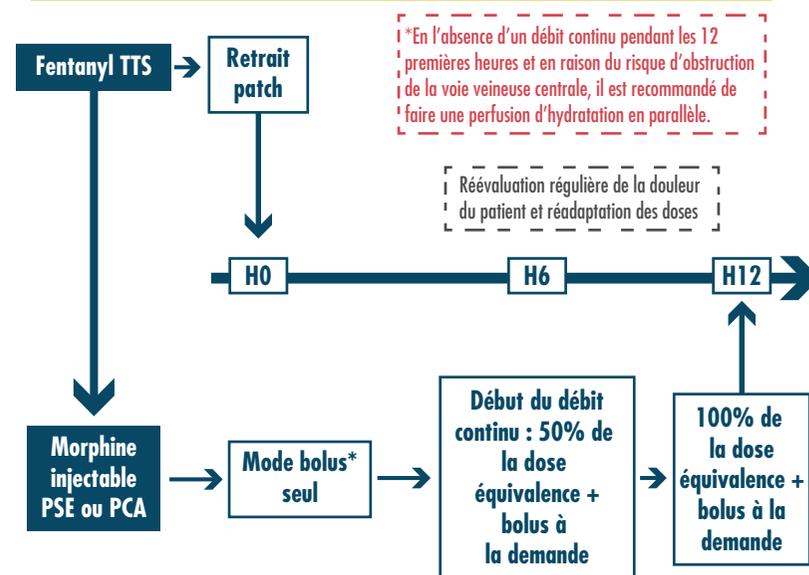
### Morphine injectable PSE ou PCA (IV ou SC) vers patch de Fentanyl TTS



### Fentanyl TTS vers morphinique LP



### Fentanyl TTS vers morphinique injectable PCA ou PSE (IV ou SC)



Définition	<p><b>La sédation</b> en situation palliative est la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une <b>diminution de la vigilance</b> pouvant aller jusqu'à la <b>perte de conscience</b>. Son but est de <b>diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient</b>, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en oeuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté.</p> <p>La sédation peut être appliquée de façon <b>intermittente, transitoire ou continue</b>.</p>
Pratiques sédatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sédation dite « <b>proportionnée</b> » à l'intensité des symptômes, elle peut être transitoire, intermittente, potentiellement réversible et <b>répond à une souffrance réfractaire</b> (= après échec des traitements classiques dudit symptôme) (SFAP 2009).</li> <li>Sédation <b>profonde et continue maintenue jusqu'au décès (SPCMD)</b> : suspension de la conscience poursuivie jusqu'au décès. Se fait plutôt à la demande du patient, sont nécessaires : une maladie grave et incurable dont le pronostic vital est engagé à court terme, et une souffrance réfractaire au traitement (<i>celle-ci n'est jamais une urgence, se décide après procédure collégiale dont avis psychiatre la plupart du temps</i>)</li> </ul> <p>Ce qui les différencie = l'<b>intentionnalité</b>, objectivée par l'échelle SEDAPALL + celle de Richmond (= RASS)</p>
Cadre légal	Loi Claeys Leonetti 2016 ; la décision doit <b>toujours être pluridisciplinaire (SPCMD)</b> , recherche accord patient et/ou personne de confiance, information des proches.
Indication / mise en place	<p>Pour la <b>sédation proportionnée</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Situations aiguës à risque vital immédiat (<i>typiquement : hémorragie cataclysmique, détresse respiratoire asphyxique...</i>)</li> <li>Symptôme réfractaire en contexte de soins palliatifs</li> </ul> <p>Pour la <b>SPCMD</b> : actée en journée après au minimum un avis soins palliatifs.</p>
Objectifs	<p><b>Sédation proportionnée</b> : jusqu'à apaisement / confort vis-à-vis du symptôme, donc variable (souvent RASS &gt; -4)</p> <p><b>SPCMD</b> : RASS &lt; ou = -4</p>
Titration initiale (IV)	<p><b>1ère intention : MIDAZOLAM (Hypnovel®)</b>, maniable mais variabilité individuelle ++ et risque de tachyphylaxie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par voie IV : 1 mg par 3 min, en IVL (<i>sur 30 secondes</i>) toutes les 3 minutes (<i>Attention si âgé/fragile/dénutri/insuffisance d'organe majeure : 0,5 mg/5 min</i>), jusqu'à résolution du symptôme réfractaire</li> <li>Par voie SC : 0,05 à 0,1 mg/kg toutes les 20 à 30 min</li> </ul> <p><b>NB</b> : en cas de <b>situation aiguë à risque vital immédiat</b> : possibilité de faire une <b>dose de charge de 2 à 5 mg, en IV ou IM (mais pas SC) avant de commencer à titrer</b></p>

Entretien de la sédation	<p>Par <b>PCA</b>, avec débit horaire = 50% de la dose utilisée lors de la titration, et dose de bolus = dose totale utilisée pendant la titration.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Période réfractaire entre 2 bolus = <b>5 min</b> pour une PCA IV, <b>30 min</b> en SC</li> </ul> <p>Possible de débiter directement une PCA sans passer par la titration, si pas de risque vital immédiat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faire alors 0,5 mg/h avec bolus = 1 mg / 3 – 5 min (20-30 pour le SC)</li> <li>Possibilité de réaugmenter de 0,5mg/h après 20 min</li> </ul>
Surveillance	IDE / 15 min pdt 1 h, puis à chaque poste avec FR, EVA/Algoplus, RASS, efficacité de la sédation, doses reçues/tentées.
Molécules de recours	<p>Car environ 15% de cas d'échecs au MIDAZOLAM</p> <p><b>CHLORPROMAZINE</b> pour l'IV (<i>Largacil®</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Titration par bolus IVL de 25 mg (12,5 si fragile), avec seconde dose possible après 30 min</li> <li>Entretien au PSE (++) ou en 2-3 bolus fixes/24h (25 à 100 mg/24h selon le nb de bolus utilisés pdt titration + doses bolus SB à 25 mg max 3/j période réfr. = 30 min)</li> </ul> <p><b>LEVOMEPRMAZINE</b> pour le SC (<i>Nozinan®</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Titration par 25 mg/60-90 min (12,5 si fragile)</li> <li>Entretien au PSE (++) ou en 2-3 bolus fixes/24h (25 à 100 mg/24h selon le nb de bolus utilisés pdt titration + doses bolus SB à 25 mg max 3/j période réfr. = 60-90 min)</li> </ul> <p><b>PROPOFOL</b> (avec aide d'un anesthésiste- réanimateur)</p>

Pour rappel :

- Recueil de la **volonté/consentement** du patient (*qui doit être toujours recherchée*) : patient conscient > directives anticipées > personne de confiance > autre proche
- Indication à une sédation en soins palliatifs = l'occasion de reconsidérer l'ensemble du traitement, et de maintenir ceux participant uniquement au maintien du confort

## Références

SFAP

HAS janvier 2020 Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte: prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

VIDAL

Score	Qualificatif	Description clinique
+4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe.
+3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe.
+2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis
+1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif.
0	Eveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s).
-2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s).
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex. : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel.
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum).
-5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule / sternum).

Echelle SEDAPALL - cotation des pratiques sédatives à visée palliative en fin de vie

Axe D : durée prescrite	
D1	sédation transitoire (à durée déterminée, réversible)
D2	sédation à durée indéterminée (mais potentiellement réversible)
D3	sédation maintenue jusqu'au décès (irréversible)
Axe P : profondeur	
P1	sédation proportionnée
P2	sédation profonde d'emblée
Axe C : consentement, demande	
C0	absence de consentement
C1	consentement donné par anticipation
C2	consentement
C3	demande de sédation par le patient

[1] Décès attendu ou non ?

- Si décès non attendu : dire à l'IDE de commencer en URGENCE le massage cardiaque

[2] Constater le décès :

- faire sortir famille si présente
- Décès = absence de ventilation spontanée / d'activité circulatoire / de conscience
- Noter l'heure / demander à l'IDE l'heure de découverte
- Vérifier si matériel à enlever :

- Pace maker en place : ouverture de la peau en regard du boîtier au scalper (l'utilisation de matériel stérile est inutile...), attraper le boîtier (écarter les tissus qui vont coller), couper les fils et extraire juste le boîtier, fermeture propre
- Défibrillateur en place : ne pas retirer car risque d'électrocution, aide du cardiologue pour le désactiver, sinon le laisser en place mais le signaler dans le certificat de décès
- Pompe analgésique intra-thécale : avis de l'astreinte dédiée ou équipe spécialisée

[3] Médico-légal : noter le constat de décès dans le dossier :

- Exemple : « Constat de décès, le 25/12/19 à 00h30, absence d'activité ventilatoire ou circulatoire spontanée, abolition des réflexes du tronc. Famille prévenue / ou non »

[4] Certificat de décès : signature par un médecin thésé

- Possible de le pré-remplir sans le signer : remplir les cases des deux parties (supérieure et inférieure) ; attention si obstacle médico-légal ou mise en bière immédiate.
- Si rapatriement du corps hors de France : faire 2 certificats : un de non contagion et un de non épidémie à remettre aux pompes funèbres.

[5] Prévenir la famille

- Si nuit : demander à l'IDE si la famille souhaite être informée 24/24h ? Quel contact ?
- Si non, contacter personne de confiance sauf consignes contraires.
- Dire à la famille de venir à 2 si possible. Eviter la conduite nocturne si personnes âgées.

Certificat de non-épidémie et de non-contagioj

Je soussigné(e), Docteur ... .., certifie que ... .., né le .././.. et décédé le .././.. ne présente aucun critère de contagiosité ni de risque d'épidémie.

Certificat remis en main propre à qui de droit.

Déclaration de décès en ligne : <http://www.certdc.inserm.fr>

# Prise en charge de la dyspnée en fin de vie

Contexte de fin de vie avec **décision de soins de confort exclusifs**.

- **4 symptômes principaux à soulager** : dyspnée, angoisse, douleur, encombrement bronchique. Toujours envisager le traitement étiologique même en phase terminale !
  - OAP = furosémide, dyspnée spastique = aérosols de  $\beta_2$  mimétiques et anticholinergiques, Lymphangite = CTC, EP = anticoagulation curative, pleurésie = ponction à envisager ...
- **Dyspnée = sensation subjective d'essoufflement**  $\neq$  d'une désaturation en O2 !!
  - Ne pas se fier à la SpO2 en fin de vie : **pas de mesure systématique de la SpO2** en fin de vie

## Stratégie thérapeutique

### Associer morphiniques et benzodiazépines

- **Indic des morphiniques** : prise en charge de la **douleur** et atténuation de la **polypnée**.
  - Introduction des **morphiniques en 1<sup>ère</sup> intention**.
- **Indic des benzodiazépines** : atténuation de la sensation de dyspnée, sédation de patient
- **Pas d'intérêt d'une oxygénothérapie systématique**, utile uniquement si le bénéfice exprimé par le patient est supérieur aux effets indésirables (*sécheresse naso-buccale ++*).
- Traiter l'**engorgement bronchique par des anti-sécrétoires**
- Effectuer des **soins de bouche réguliers**

### Mesures générales

- Prise en charge psychologique du patient et de son entourage.
- Respecter la position de confort du patient ou installation en **position assise/semi assise**.
- Arriver calme et rester calme. Aérer la chambre.

## Utilisation des opioïdes pour soulager la douleur/dyspnée

Utiliser morphine ou Oxycodone

Voie IV (à privilégier)

Voie SC

	Voie IV (à privilégier)	Voie SC
Patient naïf de morphiniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSE avec une dose de fond de 0,5 à 1 mg/h</li> <li>• Bolus immédiat de 1 à 3 mg en IVD</li> <li>• +/- répéter le bolus après 5 min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSE avec dose de fond : 1-1.5 mg/h</li> <li>• Bolus immédiat de 3 à 5 mg</li> <li>• +/- répéter le bolus de 5 mg après 30 min</li> </ul>
Patient sous morphiniques au long cours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculer la dose totale (en IV)/24h</li> <li>• Augmenter dose de fond + interdoses de 50%</li> <li>• Bolus immédiat de 1/6ème en IVD</li> <li>• +/- répéter le bolus après 5 min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculer la dose totale (en IV)/24h</li> <li>• Augmenter la dose de fond et les interdoses de 50%</li> <li>• Bolus immédiat de 1/6ème en SC</li> <li>• +/- répéter le bolus après 30 min</li> </ul>

- Attention chez les **sujets âgés** ou en cas d'**insuffisance rénale/ hépatique** :
  - Préférer un protocole de titration IV (Voir fiche « Douleur »).
- Penser au **surdosage en morphiniques** si FR < 10/min ou troubles de la vigilance !

## Utilisation des benzodiazépines l'angoisse et la dyspnée

- **Par voie IV ou SC** : Hypnovel<sup>®</sup> (Midazolam) :
  - Bolus de **1 mg IV** ou SC +/- à renouveler **après 10 à 20 min**
  - Et débuter un PSE à **0,5 mg/h** (dose de fond à augmenter par palier de 0.3 mg/h si inconfort ou angoisse persistante).
  - Si **détresse respiratoire aiguë** : préférer la voie IV
- Attention chez les **sujets âgés** ou en cas d'**insuffisance rénale ou hépatique**, préférer un protocole de titration IV (Voir fiche « Sédation en Soins Palliatifs »).
- A défaut d'Hypnovel : penser Diazépam (Valium<sup>®</sup>) : 5 gouttes à répéter si besoin).

**NB** : les doses de titration sont les **mêmes que lors d'une démarche de sédation** mais l'objectif de la titration IV reste bien un soulagement de l'angoisse et de la dyspnée et non une sédation complète du patient.

## Prise en charge de l'engorgement bronchique

- **Diminution/arrêt des apports hydriques**
  - Traitement par **Furosémide** (1 à 2 ampoules) à discuter si surcharge hydrique.
  - Si hydratation : prévention des fausses routes avec de l'Eau Gélifiée.
- **Pas d'intérêt des aspi** oropharyngées/nasotrachéales (*efficacité très momentanée*).

### Prise en charge médicamenteuse

	Prise en charge médicamenteuse	Prise en charge des effets 2 <sup>ndaires</sup> :
Scopolamine <sup>®</sup> SC (ampoule de 0.5 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolus de <b>0.5 mg/4-6h</b></li> <li>• Si besoin, PSE de <b>1 à 2.5 mg/j</b> en SC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soins de bouche</b> car sécheresse buccale</li> </ul>
Scopolamine <sup>®</sup> patch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 à 3 patches</b>, à renouveler /72h</li> <li>• <math>\Delta</math> : délai d'action de plusieurs heures et effet persistant 12h après le retrait du patch.</li> <li>• <b>Bolus de Scopolamine SC</b> en attendant l'efficacité du patch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge constipation</li> <li>• <b>Bladder scan</b> si suspicion de globe urinaire</li> <li>• Risque de glaucome</li> <li>• Délire et hallucinations, sédation</li> </ul>

- En 2<sup>nd</sup> intention (*échec des anticholinergiques*), utilisation des neuroleptiques anticholinergiques comme la **Lévomepromazine** (Nozinan<sup>®</sup>), 3-6 mg/8h en SC.

### Soins de bouche

- Soins de bouche réguliers avec compresses imbibées de bicarbonate.
- Utiliser salive artificielle (**GUM HYDRAL<sup>®</sup>** à préférer si oxygénothérapie, **ARTISIAL<sup>®</sup>**)
  - Voir fiche « Mucite et candidoses » pour plus d'information

### Références

- « *Prise en charge palliative des détresses respiratoires chez les patients COVID* » <https://sfap.org/system/files/fiche-conseil-prise-en-charge-palliative-detresse-respiratoire-fusion-v4-oct2020.pdf>
- Fiche « *Dyspnée et cancer* » de l'AFSOS
- [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/12/Dyspn%C3%A9e-et-cancer\\_AFSOS.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/12/Dyspn%C3%A9e-et-cancer_AFSOS.pdf)

**Anxiété et troubles anxieux**

- **Définition** : sentiment pénible et souvent indéfinissable de peur sans objet, ou appliqué de manière disproportionnée à des événements réels
- **Diagnostics différentiels multiples** : hypoglycémie, SCA, EP, douleur, anémie, etc...

Différentes réactions		Durée
<b>Réaction anxieuse simple</b>	Phase physiologique, adaptative, transitoire. Symptômes peu intenses	Durée brève
<b>Trouble de l'adaptation avec anxiété</b> <i>*Pathologie psychiatrique la plus fréquente en onco, à la limite avec le normale !</i>	Symptômes anxieux réactionnel à des facteurs de stress itératifs. Clinique fluctuante, situationnelle et transitoire.	Durée brève
<b>Crise d'angoisse / attaque de panique</b>	Symptomatologie aiguë, impressionnante, impression de mort imminente ou de devenir fou	Quelques minutes
<b>Trouble anxieux avéré</b> <i>Le plus souvent chez des patients avec ATCD anxieux</i>	Anxiété généralisée, Trouble phobique Stress aiguë (anxiété dissociative après un trauma) ; PTSD	Réactivé par la situation de cancer

**Prise en charge**

- **Psychothérapies** : TCC, psychothérapie de soutien, approche psychocorporelle (*relaxation, hypnose, cohérence cardiaque*)
- **Benzodiazépines PO** :
  - ½ vie courte : oxazépam 5 à 30 mg/j, alprazolam 0,25 à 1,5 mg/j
  - ½ vie intermédiaire : lorazépam 1 à 3 mg/j
  - ½ vie longue : prazépam 5 à 20 mg/j
- **Benzodiazépines IV** : Diazepam 2.5 à 40 mg/j, Midazolam commencer à 0.5mg/h
- **Hydroxyzine** (cp 25-100mg, sirop 2mg/mL, 12.5 à 100 mg/j)
  - Attention à l'effet atropinique, allonge le QT, CI chez les personnes âgées
- **Antipsychotique** : si l'anxiété est associée à d'autre psychopathologie (délire, hallucination, agressivité, agitation), en cas d'inefficacité des BZD ou de CI aux BZD
  - Cyamémazine cp : 5 à 75 mg/j, gouttes : 5 gouttes \*3/j
- **Insomnie par anxiété** : 1ère intention cyamémazine 12.5 à 25 mg
  - Chez le sujet jeune sans ATCD : Alimémazine 10 à 15 mg le soir
  - insomnie d'endormissement : Zopidem 5 à 10 mg au coucher
  - insomnie de réveil précoce : Zopiclone 3.75 à 7.5mg le soir
  - Antidépresseur : Mirtazapine 15mg le soir

**Dépression en cancérologie**

**Diagnostic** : au moins 1 symptôme cardinal et des symptômes associés pour un total de 5 symptômes minimum .

Presque tous les jours, toute la journée, durant au moins 2 semaines.

**[1] Symptômes cardinaux**

- L'humeur dépressive (qui n'est pas une tristesse passagère)
- L'anhédonie (perte d'intérêt et/ou de plaisir).

**[2] Symptômes associés**

- Auto-dévalorisation ou culpabilité
- Désintérêt ou indifférence affective
- Repli social
- Pensées de mort récurrentes ou idées suicidaires
- Modification du caractère : irritabilité, agressivité
- Insomnie ou hypersomnie\*
- Agitation ou ralentissement psychomoteur\*
- Fatigue ou perte d'énergie\*
- Baisse de la libido\*
- Diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer\*
- Variation du poids ou d'appétit significative\*.

**Diagnostics différentiels :**

- Iatrogène : corticothérapie, keppra, interférons
- Lésions cérébrales primitives ou secondaire
- trouble endocrinien, troubles métabolique

*\* à considérer seulement si non lié au traitement ou à la maladie*

**[3] Traitements**

A partir de 15 jours de symptomatologie

- 1 ère intention : ISRS, IRSNa ou Antagoniste alpha 2 adrénergique (Fluoxetine et paroxestine = inh CYP 2D6 --> CI en association avec Tamoxifène ; /!\ QT avec Fluoxetine)

Molécule	Posologie	Points forts
Mirtazapine NORSET®	Commencer à 15 mg, à prendre le soir, Max 45 mg/	Orexigène Favorise le sommeil
Sertraline ZOLOFT®	Commencer à 50 mg/j, Max 200 mg/j	Celui qui diminue le moins le seuil épileptogène, Reco en cas d'Ins. rénale
Paroxetine DEROXAT®	Commencer à 20mg/j Max 40mg/j	
Fluoxetine PROZAC®	Commencer à 20mg/j Max 60mg/j	Anorexigène Stimulant

- Réévaluation à 2-3 semaines ; Si inefficacité à 3 semaines : augmenter la dose si bien toléré ; si inefficacité persistante : avis psychiatrique ou changement de molécule.

## Evaluation du risque suicidaire

- **Toujours évaluer les idées suicidaires** chez un patient dépressif

- Poser directement la question et tracer dans le DPI

### Evaluation du facteur de risque

- ATCD perso ou familial
- dépression
- Pathologie psy et prises de toxiques
- Symptôme incontrôlé : douleur, nausées, insomnie ...
- isolement familial et social
- difficultés financières
- impulsivité

### Facteur protecteur :

- Croyances religieuses
- Résilience, capacité à demander de l'aide
- Liens avec l'entourage

### Prise en charge

- Elaboration de solutions communes, alliance thérapeutique++
- Anxiolytique +/- hypnotique si insomnie
- Mettre en place un entretien avec un psychiatre ou psychologue
- Informer les équipes soignantes et l'entourage : briser le tabou, organiser une surveillance, éloigner les moyens potentiellement létaux
- Discuter de l'hospitalisation si nécessaire (en onco en première intention, SPDT en cas de crise majeure et patient en refus de soins)

## Confusion mentale

- **Clinique** : syndrome rapidement progressif où plusieurs fonctions peuvent être affectées :
  - **Trouble de la vigilance** : obnubilation (patient perplexe, hébété)
  - **Trouble cognitifs** : désorientation, troubles de la mémoire
  - **Troubles du comportement** : Forme agité/agressivité, forme ralentie (apathie somnolence), forme mixte (alternance des deux), inversion du rythme veille/sommeil
  - **Trouble de perception/onirisme** : illusions, fausses reconnaissances, hallucination, inversion du rythme veille/sommeil

**Fluctuation ++ de la symptomatologie** d'une heure à l'autre

- **Bilan minimal** : NF, iono, CRP, créat, BH, ECG, dextro

### [1] Etiologie

- Association de **facteurs prédisposants** (âge, éthylique, psychopathologie) et d'une **cause organique** précipitant à rechercher +++ : glycémie, iatrogène, métabolique, infectieux, neuro (HSD, encéphalite, méta), EP, SCA, sevrage, etc ...

### [2] PEC

- **Mesures générales** : pièce individuelle calme, réassurance, maintien appareils auditifs/lunettes et objets personnels, pas d'obscurité totale, explications.

- **Éviter la contention physique** au maximum --> Uniquement si patient dangereux pour lui ou autrui, sur prescription médicale, à réévaluer toutes les 12 heures (à réévaluer par la garde de nuit).
  - Anticoagulation préventive si >24heures
- **"Nettoyer la pancarte"** : baisse BZD, CTC, antidépresseur, hypnotique, rotation opioïde
- **Traitement médicamenteux**, uniquement dans les **formes agitées** : Halopéridol 5 gouttes 3 fois par jour PO ou 5mg d'olanzapine le soir si composante anxieuse.

### - En cas d'agitation aigue majeure

- **Voie PO disponible** : Tercian 50 mg (ou Largactil 50 mg ou haldol 8 mg) en gouttes, à renouveler au bout d'une heure si persistance de l'agitation
- Si **voie IV seule** disponible : Tiapridal 50 mg (ou Largactil 50 mg) à renouveler au bout d'une heure si persistance de l'agitation

### - En cas d'agitation sans voie d'abord ou refus du patient :

- Loxapac 100 mg IM (ou tercian 100 mg IM ou largactil 50 mg en IM ou haldol 8 mg en IM).
- Ajouter 10 mg de valium en IM si agitation extrême ou persistance de l'agitation. (Attention si thrombopénie)

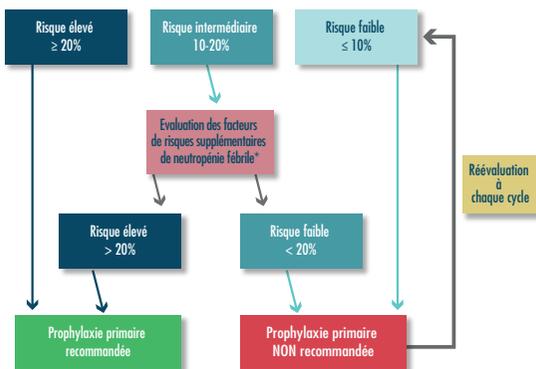
Diminuer les doses de moitié pour les patients âgés. Attention au QT pour les neuroleptiques.

### Références

- *Recommandations de la Société Française de Psycho Oncologie (sffpo.fr)*
- AFSOS
- *Référentiels de recommandations du Centre Léon Berard.*

## Indications

**Prophylaxie primaire** Évaluation selon le **risque de neutropénie fébrile** associé au **protocole de chimiothérapie** (liste exhaustive disponible dans le référentiel EORTC : référence infra)



**Facteurs de risque supplémentaires à prendre en compte en cas de risque intermédiaire :**

- âge > 65 ans
- sexe féminin
- stade avancé
- insuffisance hépatique/rénale
- ATCD de neutropénie fébrile
- maladie cardiovasculaire
- altération de l'état général
- anémie
- dénutrition

## Protocoles à haut risque = G-CSF systématique

- Correspond aux chimiothérapies présentant un risque élevé de neutropénie fébrile (NF $\geq$ 20%) :
- Liste *possiblement non exhaustive, se référer aux protocoles dans chaque établissement*
  - **Sénologie** : AC60 dose dense ; EC90 dose dense
  - **Poumon** : CDDP VP16 ; CARBO VP16 (selon centres) ; CARBO (AUC6) TAXOL (200mg/m<sup>2</sup>) ; CAV ; TOPOTECAN (selon centres)
  - **ORL** : TPF ; CDDP (100) 5FU +/- PEMBRO
  - **Digestif** : FOLFOXIRI/FOLFIRINOX (selon centres) ; FLOT ; TCF, DCF ; CDDP 5FU
  - **Urologie** : VIP, TIP, VeIP, TICE, GETUG 13 (T-BEP Oxali) ; BEP/EP (selon centres) ; MVACi ; CARBO VP16 (selon centres) ; DOCETAXEL, CABAZITAXEL (selon centres)
  - **Sarcome** : MAI, AI ; API/AI, AP ; VDC/IE ; DOXORUBICINE TRABECTEDINE

**Prophylaxie secondaire** En cas de survenue d'une neutropénie fébrile ou d'une neutropénie ayant contre-indiqué la réalisation de la cure de chimiothérapie à la dose prévue et au moment prévu :

- **Diminution de la dose-intensité** : diminution de la dose administrée ou espacement des injections
- Recours aux **G-CSF en prophylaxie secondaire** si les mesures précédentes sont considérées comme délétères (**+++ si intention curative**)

**Traitement curatif d'une NF** **G-CSF non recommandés**  
Parfois utilisés hors-AMM en cas de neutropénie fébrile sévère et/ou prolongée

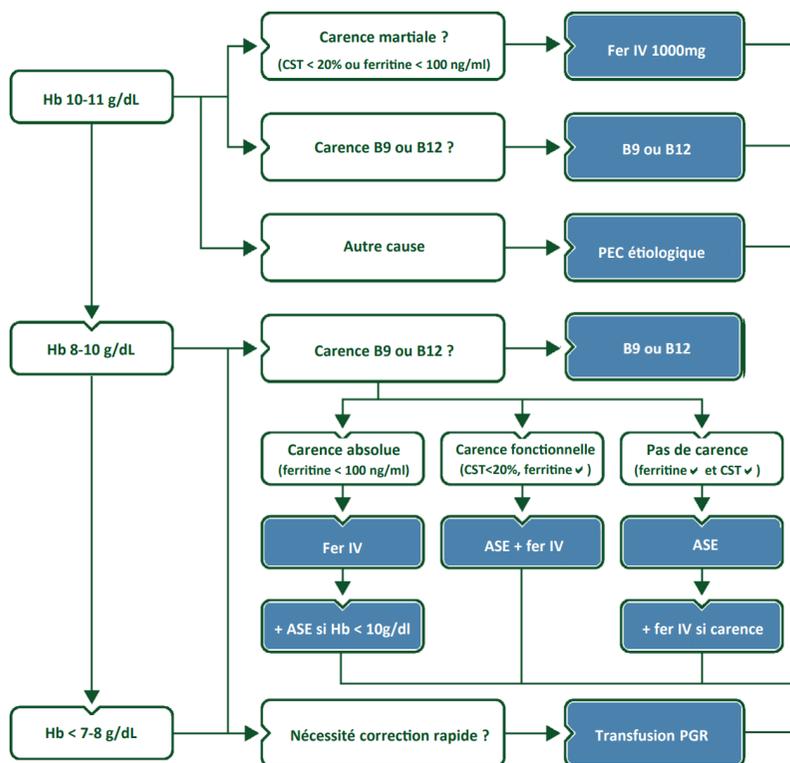
Molécules disponibles	Formes à injection quotidienne		
	Nom commercial	DCI	Posologies recommandées (adulte)
	Granocyte®	Lénograstim (princeps)	34 MUI/j SC
	Neupogen®	Filgrastim (princeps)	0,5 MUI (5 µg)/kg/j SC. En pratique :
	Nivestim®	Filgrastim (biosimilaires)	• patient < 60 kg : <b>30 MUI/j</b>
	Accofil®		• patient > 90 kg : <b>48 MUI/j</b>
	Tevagrastim®		• 60 kg > patients < 90 kg : pas de recommandation
	Zarzio®		
	Forme retard à injection unique : en 1 <sup>o</sup> intention sauf nécessité > 11j		
	Neulasta®	Pegfilgrastim (princeps)	Pegfilgrastim (biosimilaires) 6 mg SC 1 fois
	Cegfila®	Pelgraz®	
	Fulphila®	Pelmeg®	
	Nyvepria®	Ziextengo®	
<b>Modalités d'administration</b>	<p>Pour des cycles de chimiothérapie s'administrant toutes les 2 à 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débuter dans les <b>24 à 72h après la fin de la chimiothérapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Débuter le lendemain du dernier jour de CT pour les formes retard</li> </ul> </li> <li>- Durée théorique d'au moins <b>10 j</b>, ou jusqu'à la sortie d'aplasie (si NFS réalisées régulièrement)</li> <li>- Des schémas plus courts (de 4 à 6 injections) sont aujourd'hui utilisés en pratique, hors recommandation et avec un risque de perte d'efficacité</li> <li>- Pas de préconisation d'utilisation pour les schémas de CT hebdomadaires</li> <li>- Le G-CSF <b>ne doit pas être administré dans les 24h à 48h précédant</b> ou suivant la chimiothérapie</li> <li>- Les <b>formes retard</b> ne doivent <b>pas être utilisées</b> pour les <b>schémas hebdomadaires</b>. Leur utilisation pour les schémas toutes les 2 semaines est possible</li> <li>- <b>Suspendre</b> le traitement si hyperleucocytose &gt; <b>50 G/L</b></li> <li>- Se référer aux protocoles de chaque service</li> </ul>		
<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Précoces</b> : douleurs osseuses (paracétamol et/ou tramadol efficaces), rash cutané</p> <p><b>Tardifs</b> : potentiel risque hématologique tardif (syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloïde secondaire)</p>		

## Références

- M. Aapro et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support care cancer* (2017)
- ESMO Clinical practice guidelines, J. Klastersky, *Annals of Oncology*, 2016
- Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours, M. Aapro, *Eur J Cancer*, 47
- AFSOS : Prophylaxie de la neutropénie fébrile, 2014

# /// Anémie chronique et agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

<b>Bilan étiologique</b>	<b>Minimal</b> : Ferritinémie ( $\nearrow$ avec inflammation), CST, fer sérique / B9, B12 <b>Penser aux autres causes d'anémie +/- associées :</b> - Hémolyse : bilirubine / LDH / haptoglobine / coombs indirect - Insuffisance rénale / TSH - Si autres lignées atteintes, sans iatrogénie imputable (chimio) : Myélogramme		
<b>Pour mémoire</b>	Carence martiale « vraie »	Inflammatoire pure	inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Transferrine	$\nearrow \nearrow$	$\searrow \searrow$	N à $\searrow$
CST	$\searrow \searrow$	N à $\searrow$	N à $\searrow$
Ferritine	$\searrow \searrow$	$\nearrow \nearrow$	$\nearrow \nearrow$
<b>Seuils transfusionnels</b>	- <b>8 g/dL</b> : hémopathie maligne ou tumeur solide. - <b>8-10 g/dL</b> : pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique		



## Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

<b>Indication</b>	<b>Anémie &lt; 8 g/dL</b> ou [ $< 10$ g/dL et <b>symptomatique</b> ] Hémopathie maligne <b>non myéloïde</b> ou tumeur solide (++) métastatique) En cours de traitement par <b>chimiothérapie</b> (non recommandé pour TKI et immunothérapie)
<b>Contre-indication</b>	HTA déséquilibrée, hypersensibilité Précaution si ATCD TE (bien évaluer la <b>balance bénéfique/risque</b> )
<b>Effets indésirables</b>	<b>HTA, Risque TE</b> <b>Augmentation de la mortalité débattue</b> (notamment ttt adjuvant et cancer du sein métastatique)

### 1) Débuter le traitement :

- Darbépoétine alpha = ARANESP (princeps) : 500  $\mu$ g/3 semaines ou 2,25  $\mu$ g/kg/semaine
- Epoétine alpha = EPREX (princeps) ou BINOCRIT (biosimilaire) : 450 UI/kg/semaine ou 150 UI/kg 3 fois/semaine
- Epoétine bêta = NEORECORMON (princeps) : 450 UI/kg/semaine
- Epoétine théta = EPORATIO (biosimilaire) : 20 000 UI/semaine
- Epoétine zéta = RETACRIT (biosimilaire) : 450 UI/kg/sem ou 150 UI/kg 3 fois/sem

**2) Evaluer efficacité à 4-8 semaines : si absence de réponse, stopper ASE** (inutile d'augmenter la dose, sauf pour époétine théta) ; **si réponse, poursuivre jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie**

### Protocole ajustement dose (seulement pour époétine théta) :

- Dose initiale : 20 000 UI/semaine.
- Si hausse Hb  $> 1$  g/dL : idem.
- Si hausse Hb  $< 1$  g/dL : passer à 40 000 UI ; passer si besoin à 8 semaines à 60 000 UI ; stopper à 12 semaines si reste insuffisant.
- Si hausse Hb  $> 2$  g/dL ou Hb  $> 12$  g/dL : passer à 10 000 UI ou 15 000 UI.
- Si Hb  $> 13$  g/dL : stopper, reprendre à 15 000 UI quand Hb  $< 12$  g/dL.

## Supplémentation martiale

**Indications** (interprétation de la ferritinémie difficile dans les cancers avancés souvent très inflammatoires) :

- **Carence fonctionnelle** (ferritine > 100 ng/ml et coefficient saturation transferrine < 20%) : **supplémentation ferrique puis ASE**
- **Carence absolue** (ferritine < 100 ng/ml) : **supplémentation ferrique**

### Modalités :

Préférer la supplémentation IV (Ferinject, Veinofer) car meilleur observance. Maximum 1000mg/semaine. A injecter sur 15min minimum. Puis contrôle NFS mensuel.

Dose totale à injecter :

Taux Hb	Poids corporel du patient		
	< 35 kg	35 - 70 kg	> 70 kg
< 10 g/dL	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 - 14 g/dL	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 14 g/dL	500 mg	500 mg	500 mg

## Supplémentation B9 (folates)

Traitement oral pendant **3 – 6 semaines (acide folique 5 mg : 1 cp/j)**.

Traitement parentéral justifié en cas de grande malabsorption ou de traitement par antifoliques.

Surveillance du traitement : **NFS à 6-8 semaines**

Attention : **toxicité neurologique si carence B12 associée**

## Supplémentation B12

**Atteinte neurologique ou atteinte de la muqueuse iléale**

- Dose de charge IM ou SC : 1000µg 1x/j pdt 5 jours puis 1x/sem pdt 1 mois
- Entretien IM ou SC : 1000µg 1x/mois au long cours

## Anémie de Biermer - traitement classique :

- Dose de charge IM ou SC : 1000µg 1x/j pdt 5 jours puis 1mg /sem pdt 1 mois
- Entretien : 1000µg 1x/mois au long cours pour le Biermer et si non correction des FR

## Anémie de Biermer - alternative per os :

- Dose de charge PO : 1000 µg/j jusqu'à normalisation des valeurs si éviction des FR
- Entretien PO : 1000 µg 1x/mois à vie si Biermer ou non correction des FR

## Carence d'apports :

- Dose de charge PO : 1000 µg/j jusqu'à normalisation des valeurs
- Entretien : 15 µg/j une fois la carence substituée

Surveillance du traitement : **NFS à 6-8 semaines**

## Ordonnance type

**EPO** : ordonnance exception

**EPO IDE** :

Vous allez débiter un traitement par EPO (érythropoïétine) car vous êtes anémique. Ce traitement va permettre d'augmenter votre taux d'hémoglobine.

Pour la pharmacie (voir ordonnance jointe):

..... : ..... UI : une injection sous-cutanée par semaine. Vous pouvez ramener la seringue à l'hôpital pour faire l'injection lors de la chimiothérapie.

Toujours faire l'injection le même jour de la semaine, et noter la date sur un calendrier ou un agenda.

Taux de départ : .....g/dl le .....

A faire pratiquer par IDE à domicile, la semaine.

## Références

*Anémie et cancer, AFSOS, 2016.*

*Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives, Recommandations pour la pratique clinique, HAS Novembre 2014.*

*Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, ESMO, 2018.*

Agents pourvoyeurs	<p><b>Chimiothérapie</b> : capécitabine, doxorubicine liposomale, 5-FU (perfusion continue), docétaxel</p> <p><b>Thérapies ciblées</b> : anti-angiogéniques (régorafénib, sorafénib, sunitinib, axitinib, pazopanib) et anti-BRAF (vémurafénib, dabrafénib)</p>	
Clinique	+++ sur <b>plantes</b> et/ou <b>paumes</b> Pas toujours symétrique reversible à l'arrêt du traitement	Toujours <b>bilatéral</b> Peut être douloureux <b>dose-dépendant</b>
	<p><i>Spécifiques à la <b>chimiothérapie</b></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparaît après les premiers cycles de traitement</li> <li>- Lésions diffuses, <b>érythème inflammatoire étendu (1)</b> +/- œdème +/- <b>desquamation (2)</b>, hyperkératose ou décollement bulleux</li> </ul>	<p><i>Spécifiques aux <b>thérapies ciblées</b></i></p> <p>Débute très rapidement après le début du ttt surtout aux <b>paumes, prédomine aux zones de contacts hyperkératose douloureuse (3)</b> +/- cercle inflammatoire érythémateux en périphérie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- peut parfois s'atténuer au cours du temps</li> </ul>
	 (1)	 (3)
	 (2)	
CTCAE	<p>G1 : érythème modéré, gonflement ou desquamation non douloureux, n'interférant pas avec les activités de la vie quotidienne</p> <p>G2 : érythème, desquamation, gonflement, bulles douloureux et/ou interférant avec les activités quotidiennes normales sans les empêcher totalement</p> <p>G3 : ulcérations, gonflement ou bulles interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales</p>	

Prévention	<p><b>Éducation du patient</b> : limiter les traumatismes quotidiens sur les mains et les pieds (port de chaussures larges en matière naturelle, chaussettes en coton, éviter la station debout et la marche prolongées, gants en coton pour les activités quotidiennes (jardinage, cuisine))</p> <p><b>Soins locaux</b> :</p> <p><b>Crème émolliente de fond</b> (au moins 1/j) (DEXERYL®) ou coldcream Bains de mains et de pieds tièdes</p> <p><b>Si hyperkératose pré-existante</b> : +/- traitement kératolytique topique Préparation magistrale à base d'urée 10 ou 30% URÉE 10 g + EAU PURIFIÉE 20 g + EXCIPIAL LIPOCRÈME 70 g Appliquer sur les mains et les pieds en insistant sur les talons 2 fois/jour.</p> <p><b>En cas de xérose cutanée sévère</b> :</p> <p>Nettoyant surgras ex : ATODERM® gel moussant, LIPIKAR huile lavante®... Baume hydratant ex : ATODERM® PP, LIPIKAR baume AP®...</p> <p>+/-Pédicure et manucure si présence de corne avant de débiter le traitement</p> <p><b>Podologue</b> en cas de chaussage non confortable</p>
Mesures correctrice	<p><b>Crèmes cicatrisantes/ apaisantes en cas de peaux lésées</b> (dermites péri-orales, cicatrices, fissures des mains et des pieds) : <i>CICABIO Pommade®, CICAPLAST Baume B5®...</i></p> <p><b>Prise en charge de la douleur</b> : antalgiques systémiques</p> <p><b>À discuter</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dermocorticoïdes topiques (si érythème) d'action forte</b> (ex : diprosone) à très forte (ex : clobétasol crème ou pommade), parfois en occlusif ; ne pas dépasser 3 semaines de traitement sans avis dermatologique, décroissance sur 1 semaine.</li> <li>- <b>Intensification des kératolytiques</b> (si hyperkératose) : <i>Xérial 50 extrême®</i> (à base d'urée), <i>Vaseline Salicylée 30%</i>, sous surveillance dermatologique</li> <li>- <b>Anesthésiques locaux</b> (ex : lidocaïne patch)</li> <li>- Mesures de refroidissement (<b>glace</b>)</li> </ul> <p><b>!! discuter une diminution de la posologie du traitement</b> en cause selon l'impact du syndrome main pied</p>

## Références

- <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-syndrome-main-pied-induit-sunitinib-sorafenib/>
- *Dermatologie des traitements anticancéreux, guide pratique*, éd. Privat, 2014

À vérifier	Contexte de tumeur neuro-endocrine : prise en charge spécifique (octréotide) Fausse diarrhée : constipation / fécalome → TR ? <b>Fièvre</b> : colite infectieuse et/ou auto-immune → <b>gravité</b> Patient sous immunothérapie → entérocolite auto-immune ? Contexte de suspicion de clostridium difficile (ATB < 3 semaines / séjour en EPHAD) → isolement et recherche de toxine Diarrhée sous <b>TKI</b> : revoir poso ?
Risque	Métabolique : Déshydratation / <b>collapsus</b> Infectieux : <b>translocation bactérienne</b> Digestif : <b>perforation</b>
CTCAE	Selles / 24h (en rapport avec l'état de base) : G1 ≤ 4 / G2 : 4 – 6 / G3 : ≥ 7 selles/24h / G4 : mise en jeu pronostic vital.
Étiologies	Colites infectieuses, antibiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées (TKI ++) et radiothérapie abdomino-pelvienne.

### Conduite à tenir

#### [1] Chercher des signes de gravité

- Cliniques
  - o Déshydratation ? Collapsus ? (Signes de choc ?)
  - o Poids ?
  - o Examen abdominal : abdomen défensif / douloureux ?
  - o Hydratation PO possible ?
- Biologiques
  - o NFS-P / ionogramme sang / bilan hépatique + bilirubine
  - o Coproculture avec recherche de toxines de clostridium difficile
  - o Hémoculture si fièvre et prélèvements d'autres portes d'entrées (ECBU +/- RTX selon tableau)
- Imagerie à discuter (TDM abdomino-pelvien IV). Pas d'intérêt de l'ASP

#### [2] Antibiothérapie

- Pas d'indication en première intention en l'absence de contexte septique
- Indication si **diarrhée fébrile** > 3j ou contexte d'immunodépression ou si prothèse (ostéo-articulaire ou cardio-vasculaire)

#### [3] Traitement symptomatique, en cas de diarrhée aiguë par ordre habituel de mise en place

- Après avoir éliminé une cause infectieuse / diarrhée sous immunothérapie
- (ne s'applique pas pour les diarrhées sous TKI / immunothérapies : gestion spécifique)
- HYDRATATION ++ IV ou po, à adapter au ionogramme.

Règles hygiéno-diététiques	- Éviter la cuisine grasse, frite et/ou épicée, brocolis, choux, alcool - Régime associant bananes, riz, préparations à base de coing, pâtes et pain - Lorsque les symptômes s'améliorent, ajouter : œufs, pâtes et poulet - Boire 3-4L de liquide/jr en prévention de la déshydratation
Diosmectite-SMECTA® 3G	→ Absorbant intestinal Prendre 3-6 sachets par jour les 2 premiers jours puis 3 sachets par jour
Racécadotril-TIORFAN® 100 mg	→ Antisécrotoire Prendre 1 gélule d'emblée, après la 1 <sup>re</sup> selle diarrhéique, puis 1 gélule au début des 3 principaux repas sans dépasser 7 jours
Lopéramide IMODIUM® 2 mg	→ Ralentisseurs du transit : <b>!!! pas si colite infectieuse !!!</b> 2 gélules après la 1 <sup>re</sup> diarrhée puis 1 gélule après chaque selle (ou toutes les 4h) sans dépasser 8 gélules/j. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12h consécutives
Autres antisécrotoires Analogue de la somatostatine-octréotide	Débuter à 100-150 µg*2/j SC, uniquement en cas de diarrhées <b>G3-4 résistantes</b> aux traitements ci-dessus

<b>Contexte</b>	<p><b>Chimiothérapie = immunosuppression</b> (immunité innée + acquise).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalisation des B plus rapide que celle des LT après chimiothérapie (environ 6 mois)</li> </ul> <p>Problématiques vaccination des patients en oncologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunodépression du patient : risque de maladie vaccinale (avec les vaccins vivants) et de réponse immunogène moindre = <b>vacciner si possible AVANT le début (10j) de la chimiothérapie (à défaut pendant), et REVACCINER en POST CHIMIOThERAPIE le cas échéant</b></li> <li>- <b>Importance de la vaccination de l'entourage +++ : rougeole/ grippe saisonnière/ varicelle</b></li> <li>- <b>!! Risque d'infection invasive à pneumocoque chez l'adulte x 23 si cancer solide, x38 si hémopathie maligne<sup>1</sup></b></li> </ul>
<b>Quels vaccins et quand ?</b>	<p><b>!! Tous les VACCINS VIVANTS ATTENUÉS sont CONTRE-INDIQUÉS pendant la chimiothérapie et jusqu'à 6 mois post traitement</b></p> <p>(VVA : ROR, varicelle (contre-indiqué pendant 1 an post traitement), zona, fièvre jaune (adresser en centre de vaccination international), rotavirus, grippe par voie nasale, poliomyélite par voie orale + BCG)</p> <p><b>VACCINS spécifiquement recommandés</b> (et remboursés !) pour les patients aspléniques ou sous chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grippe saisonnière : dès mise à disposition du vaccin (fin septembre) et jusqu'au pic épidémique (janvier-fév)</li> <li>- Pneumocoque</li> </ul>
<b>ATTENTION</b>	<p><b>Corticothérapie (CTC) = immunosuppressive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 2 semaines</li> <li>- Contre-indique <i>de facto</i> tous les vaccins vivants</li> </ul> <p>Utilisation des vaccins vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune (FJ)) : <b>si une CTC n'est pas à instaurer en urgence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 6S avant instauration d'un traitement : proposer vaccination varicelle si pas de vaccination ou histoire douteuse avec sérologie négative. 2 doses à 4 semaines d'intervalle</li> <li>- 4S avant instauration ttt et pas moins de 2S avant : mise à jour ROR (selon recommandations générales)</li> </ul>

	AVANT ou EN COURS de traitement	APRÈS la fin du traitement
<b>Tous les vaccins du calendrier vaccinal sauf vaccins vivants</b>	<p><b>Avant</b> : Suivre le calendrier vaccinal</p> <p><b>En cours de traitement</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DTCP : pas d'indication en cours de CT</li> <li>- FJ : CI en cours de CT</li> </ul>	<p><b>DTCP</b> : 1 injection 3M (tumeurs solides) ou 6M (hémopathie) après fin CT</p> <p><b>FJ</b> : CI dans les 6M après fin de ttt</p> <p><b>Hép. A</b> : idem population générale</p> <p><b>Hép. B</b> : 1 injection rappel population à risque, 6M après la CT</p>
<b>Pneumocoque (Prevenar 13<sup>®</sup> ou Pneumo23<sup>®</sup>)</b>	<p>Jamais vacciné :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prevenar 13<sup>®</sup> à M0</b></li> <li>- <b>Pneumo23<sup>®</sup> &gt; M2</b></li> </ul> <p>Déjà vacciné par Pneumo23<sup>®</sup> il y a plus d'un an :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prevenar 13<sup>®</sup> puis Pneumo 23<sup>®</sup> 5 ans après</b></li> </ul> <p>Déjà vacciné par la séquence Prevenar 13<sup>®</sup> - Pneumo 23<sup>®</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pneumo23<sup>®</sup></b></li> </ul>	<p>Si risque d'infection grave :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prevenar 13<sup>®</sup> à M0</b></li> <li>- <b>Pneumo 23<sup>®</sup> &gt; M2</b></li> </ul>
<b>Grippe saisonnière</b>	<p><b>Injection avant ou pendant l'épidémie</b> (soignants, patients et entourage +++)</p> <p><b>Sujet en cours de traitement</b> : revaccination, 1 dose à 1M si vaccination en début de saison</p>	
<b>Entourage</b>	<p><b>ROR si né après 1980 et non vacciné, grippe</b>, discuter vaccination varicelle si non eue et sérologie négative</p>	
<b>Méningocoque Haemophilus influenzae</b>	<p>*<u>Uniquement si asplénie ou hyposplénie ET non vacciné</u> :</p> <p><b>Méningocoque B</b> (2 doses M0 et M1), <b>Méningocoque ACYW</b> (M0 et M6, puis /5 ans si à risque), <b>Haemophilus influenzae</b> (1 dose)</p>	<p>*Si &lt;25 ans, vacciné ou non :</p> <p><b>1 inj de Méningocoque C à 3mois post chimiothérapie</b></p>

### Références

- AFSOS. Vaccination et cancer \_2013
- Fiche Vaccination et cancer. Institut Gustave Roussy, Dr WYPLOSZ 2017
- Kyaw The Journal of infectious diseases 2005
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018
- Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations HCSP 2018

5-10% de cancers sont induits par des altérations génétiques **constitutionnelles**. Plus de 100 gènes ont été identifiés

## Indication de consultation oncogénétique

### [1] Critères individuels

- **Age précoce** par rapport à la médiane
- Circuit urgent à **but théranostique**
- Contexte de **tumeur primitives multiples** appartenant à un spectre de prédisposition héréditaire (*hors FR évident type tabac, âge avancé*)
- Certains cancers **systématiquement** (*cancer de l'ovaire, des trompes, primitif du péritoine*)
- Cancer associé à une **maladie prédisposante** (NF1, PAF..)

### Définition d'un apparenté :

- **Au 1er degré** : mère/père, frère/sœur, enfant
- **Au 2ème degré** : oncle/tante, neveu/niece, grands parents

### [2] Critères familiaux

- Mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition au cancer **chez un apparenté**
- **Deux** cas de cancer d'un même primitif sur **deux générations**, à un âge ou localisation fréquente (*sein*)
- Récidive d'un **même primitif** ou d'un cancer **du même spectre** chez un apparenté au 1er ou 2ème degré

## Syndrome de Lynch = 4 % des CCR

Mutation constitutionnelle de transmission AD des gènes MMR (système de réparation des mésappariements de l'ADN) : MLH1 et MSH2 (80%) MSH6 et PMS2 (20%), EPCAM

- **Spectre tumoral** du syndrome de Lynch : CCR, endomètre, ovaire, VU, estomac, VB, grêle
  - Risque de glioblastome et d'adénome/carcinome sébacé
- 50% de risque de développer un CCR, âge médian **45 ans** vs 71 ans en population générale
  - **15% des CCR** ont un statut MSI, mais tous ne sont pas des syndromes de Lynch (*méthylation MLH1, mutation BRAF*)

### Indication du dépistage (Critères d'Amsterdam II)

Au moins **deux cas** de cancers colorectaux ou de cancers du spectre du syndrome de Lynch chez des apparentés au 1er degré :

- Sur au moins **deux générations successives**
- Dont au moins un cas **diagnostiqué avant 50 ans**
- Une polypose adénomateuse familiale ayant été exclue

## Syndrome sein-ovaire

Concerne près de 5% des cancers du sein et 15-20% des cancers de l'ovaire

## BRCA1 (70-75%) (17q21)

\*Risque cumulé à 70 ans de cancer du sein de 65 % et de cancer des ovaires de 40 %

\*Cancer du sein à type de **CCI triple négatif** dans 80% des cas, voire de **carcinome médullaire**

## BRCA2 (20-25%) (13q12)

\*Risque cumulé à 70 ans de cancer du sein de 45 % et des ovaires de 11 %

\*Cancer du sein parfois **associé à des cancers du pancréas/ prostate/ mélanomes**

Score d'Eisinger : consultation oncogénétique si score > 3

Antécédents familiaux	Cotation
Mutation BRCA 1 ou 2 identifiée	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 ans et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 ans et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 ans et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Résultats : → Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle)  
Interprétation :  
→ Score = 5 ou plus : excellente indication  
→ Score = 3 ou 4 : indication possible  
→ Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible

Source : Eisinger F, Bressan B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc J.P, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer 2004 ;91(4):219-37

## RISQUE MAMMAIRE

Examen clinique tous les 6 mois **dès 20 ans**  
- 30-65 ans : IRM +mammographie +/- échographie annuelle  
- Après 65A ans : mammographie annuelle  
Possible mastectomie bilatérale préventive à 30 ans, suivi uniquement clinique par la suite

## RISQUE OVARIEN

Exam clinique pelvien annuel **dès 20 ans**  
- Annexectomie bilatérale dès 40 ans si BRCA1, ou 45 ans si BRCA2, RAD51, PALB2 ou patiente ménopausée  
- Après annexectomie, un TThormonal de la ménopause peut être proposé

*Pas de CI à la contraception oestroprogestative !! Prescription = population générale*

## Autres formes HÉRÉDITAIRES de cancers (liste non exhaustive)

Pour plus de précisions, se référer à ORPHANET (<https://www.orpha.net>)

- **CCR polyposiques** : polyposes adénomateuses (*gènes APC/MYH*) ou hamartomateuses : syndrome de Peutz-Jeghers (*gènes STK11, LKB1*), polypose juvénile (*SMAD4, BMPR1*).
- Mélanomes cutanés familiaux (*gène CDK4*) +/- cancer pancréas (*gène CDKN2A*), +/- mélanome choroidien, cancer du rein, mésothéliome (*gène BAP1*).
- **Cancers du rein** : carcinome à cellules claires (*maladie de Von Hippel Lindau - VHL*), carcinome papillaire basophile (*mutation de cMET*), carcinome papillaire éosinophile = FH, carcinome chromophobes/oncocytomes/T hybrides(syndrome de Birt Hogg dubé).
- **Formes familiales de cancer gastrique diffus (CDH1)**; risque majoré de cancer du sein
- **Maladie de Cowden (gène PTEN)** : cancer du sein, lésions cutanéomuqueuses, lésions thyroïdiennes, polypes hamartomateux gastro-intestinaux, + macrocéphalie.
- **Syndrome de Li Fraumeni** (gène TP53). Spectre étroit = sarcome des tissus mous, ostéosarcomes, tumeurs cérébrales, corticosurrénales, cancer du sein préménopausique (*CI à la radiothérapie*).

<b>Seuils</b>	Plaquettes < 150 G/L : définit la thrombopénie (TBP) < 50G/L : risque hémorragique / CI geste invasif < 10 – 20 G/L (selon contexte) : signes de gravité (risque hémorragie cérébrale) / indication transfusionnelle
<b>A vérifier</b>	Fausse thrombopénie à l'EDTA : contrôle par frottis sanguin / sur tube citraté Les urgences : - CIVD / SHU / MAT : pas de transfusion plaquettaire - Saignement actif : transfusion ok pour urgence Survenue : spontanée ou iatrogène (post chimio = va spontanément récupérer)
<b>NB</b>	Les facteurs de croissance thrombocytaires (ex Nplate®) ne sont pas utilisés en pratique courante d'oncologie médicale)

## Bilan clinique et conduite à tenir

### Chercher un syndrome hémorragique thrombopénique

- Purpura de type plaquettaire : Monomorphe, pétéchial ou ecchymotique ; Diffus (cutané et muqueux) ; **Non infiltré** / non nécrotique / non déclive
- Hémorragie des muqueuses : Epistaxis / gingivorragies / rectorragies

### Chercher des signes de gravité

- Bulles hémorragiques (buccales) / Purpura extensif / Signes de choc, de sepsis
- Hémorragie extériorisée et autres localisations (BU, neuro-méningée (examen neuro), digestive (TR), rétinienne, gynéco (TV))
- Prise d'AC ou d'AAG

## Bilan biologique

<b>En urgence</b>	NFS-P (sur tube citraté) : contrôle TBP / recherche autres cytopénies Réticulocytes TP + fibrinogènes + D-dimères : CIVD ? Frottis sanguin : amas plaquettes ? schizocytes ? (MAT)
<b>À discuter</b>	Myélogramme : si thrombopénie d'allure non iatrogène (à distance de tout ttt myéloagressif), non résolutive, à distance de toute infection. À discuter avec hématologue Bilan immuno (AAN, AC anti-DNA) et infectieux (VIH, VHC, VHB, EBV, CMV) selon orientation du tableau Si absence de rendement transfusionnel : doser Ac anti-plaquettes et anti-HLA

## Transfusion plaquettes

<b>Indications</b>	<b>&lt; 10 G/L ou saignement actif</b> : si aucun facteur de risque  <b>10 - 20 G/L</b> : si au moins l'un des facteurs de risque suivants : - fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ; infection ; HTA ; mucite de grade $\geq 2$ - Lésion à potentiel hémorragique - Cinétique de décroissance rapide des plaquettes  <b>20 – 50 G/L</b> : - si CIVD – fibrinolyse (indications spécifiques : sur avis spécialisé) - si geste invasif - hémorragie active (ulcère hémorragique, saignement intracranien...) - traitement anticoagulant curatif
<b>Prémédication</b>	La prophylaxie primaire systématique des incidents d'intolérance par antihistaminiques ou corticoïdes n'est pas recommandée
<b>Types de concentrés plaquettaires</b>	CPA (Concentré Plaquettaire d'Aphérèse) ou MCP (Mélange de Concentrés Plaquettaires) ? Le recours au <b>CPA</b> s'impose chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA responsables d'un état réfractaire à la transfusion. Sinon, le patient peut recevoir indifféremment un MCP ou un CPA.
<b>Compatibilité ABO</b>	Il est possible de transfuser des concentrés plaquettaires dans <b>toutes les combinaisons de groupes sanguins ABO</b> . Il est préférable de transfuser des concentrés plaquettaires antigéniquement compatibles avec le receveur dans le système ABO.

## Gestion des antiagrégants et anticoagulants

Pas de recommandation formelle, à adapter au contexte avec oncologue référent :

- **Antiagrégant plaquettaire** : stopper si Plaquettes < 20 G/L et indication liée à prévention primaire ou atteinte cérébro-vasculaire, sinon prendre avis spécialisé
- **HBPM curative** : cf. Fiche n°47 - TVP/EP pour protocole d'adaptation selon Plaquettes
- **HBPM préventive** : peu de données, semble peu risqué tant que plaquettes > 20 G/L

## Références

Recommandations HAS : transfusion de plaquettes, 2016  
Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study, J Thromb Thrombolysis, 2017

## Initiation

### Bilan pré-thérapeutique

- Risque infectieux : tuberculose non traitée => avis infectieux ; sérologie VHB ; risque anguillulose => 1cp IVERMECTINE pour décontamination
- Risque de décompensation : HTA, diabète, psy
- Biologie : sérologie VHB, bilan lipidique / glycémie à jeun ou Hba1c / ionogramme / ECG

Vaccins	Éducation patient
CI des VVa (ROR, BCG, VZV, rougeole, rubéole) dTPCa et HBV : mêmes reco. que pop générale Grippe : annuelle Pneumocoque : Prévenar-13 puis Pneo-23 2 mois plus tard	Pas d'arrêt brutal Consulter en urgence si fièvre Pas d'auto-médication (AINS+++) Amyotrophie : activité physique régulière

	½ vie plasm. (min)	½ vie bio (h)	Activité glucoCTC
Hydrocortisone	90	8 – 12	1
Prednisolone	200	18 – 36	4
Prednisolone	200	18 – 36	4
Bétaméthasone	300	36 – 54	40
Dexaméthasone	300	36 – 54	40

## Prévention et gestion des effets secondaires

**Prophylaxie pneumocystose** si > 15 mg pendant 4 semaines : Bactrim forte 1cp par jour ou 1cp 3 fois par semaine, jusqu'à 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie (alternative : 1 aérosol Pentamidine 300mg par mois)

**Ostéoporose** (risque si corticothérapie > 7,5 mg pendant 3 mois) :

- Mesure de la **DMO**. **Apports calciques 800-1200g** (pas de supplémentation systématique, cs diét pour évaluer apports). **Dosage 25 OH vitamine D** => Dose de charge si carence (prises de 100 000 UI espacées de 15 jours : 4 prises si < 10 ng/ml ; 3 prises si 10-20 ng/ml ; 2 prises si 20-30 ng/ml), puis entretien : 800 à 1200 UI par jour

- **Biphosphonate systématique si homme > 50 ans ou femme ménopausée**, à réévaluer après 2 ans : Risédronate 5mg (Actonel) 1 cp/mois ou Acide zolédronique 5 mg (Aclasta) 1 IV/an

**Prise de poids** : régime pauvre en sucres rapides, activité physique. **Myopathie** : kinésithérapie d'entretien. **HTA** : restriction sodée largement débattue. **Hypokaliémie** : pas de supplémentation systématique, ionogramme à 1 mois et 3 mois. **Diabète** : insuline, ADO comme alternative tant que glycémies restent < 3 g/L. **Insomnie**, agitation : benzodiazépine. **UGD/RGO** : prévention primaire par IPP seulement si AINS associé.

## Arrêt progressif d'une corticothérapie au long cours

**Pour qui ?** Traitement ≥ 3 semaines / dose ≥ 20 mg d'équivalent prednisone  
Tout patient ayant présenté un syndrome de Cushing iatrogène sous traitement

**Décroissance par palier de 20 mg / semaine** (adapter selon tolérance / indication)

- Si mauvaise tolérance : revenir au palier supérieur et prolonger d'1 semaine le palier
- En cas de stress majeur (infection, chirurgie etc.) : majorer transitoirement dose (10 – 15 mg de prednisone, adapter selon poids et clinique)/ ou ajouter une substitution par hydrocortisone (pour atteindre 40 – 60 mg d'hydrocortisone)
- Si utilisé en traitement d'un effet indésirable d'une immunothérapie : guidelines spécifiques (arrêt plus progressif si tox. hépatique)

**< 5 mg/j de prednisone**

- Introduire traitement substitutif par hydrocortisone : 20 mg hydrocortisone (HCT) en une prise le matin
- A ce stade, considérer le patient comme en insuffisance surrénalienne (cf. Fiche n°27 - Insuffisance surrénalienne)
- Après 2 – 4 semaines de substitution : test au Synathène® (ne pas le faire trop tôt)
  - Cortisol 8h (avant la prise d'HCT du matin) ou pic après Synathène® > 210 ng/mL (600 nmol/L) : fonction surrénalienne considérée normale, arrêt de HCT
  - Cortisolémie après Synathène® < 210 ng/mL : patient en insuffisance surrénalienne, maintenir HCT et re-test à 3 mois
  - Re-dosage du cortisol 8h (avant la prise d'HCT du matin) +/- suivi d'un test Synathène® : tous les 6 mois pour évaluer récupération
  - Si survenue des signes clinique d'ISC après arrêt de l'HCT suite à un test au Synathène® normal : faire test Métopirone ou hypoglycémie insulinique (fausses réponses normales au Synathène® pour bon nombre d'insuffisances corticotropes)

À savoir :

- Récupération en général en 6 – 12 mois
- Rarement = insuffisance surrénalienne définitive après corticothérapie prolongée

## Références

- *Corticothérapie systémique : les mesures d'accompagnement, Revue Médecine Interne, 2013.*
- *Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH, Réanimation, 2010.*

<b>Contexte</b>	<p>Présence d'Ac. ON :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Associés à un <b>syndrome neurologique paranéoplasique</b> (SNP = 1 %</li> <li>- Si signes neurologiques compatibles : présence très spécifique de SNP</li> <li>- MAIS a contrario : 20 % des CBPC sont anti-Hu + alors qu'il n'y a pas</li> </ul> <p>Histoire naturelle SNP : survenue d'un cancer dans 75 % des cas, dans</p> <p><b>Attention :</b></p> <p><b>!! Le tableau neurologique est toujours aigu ou sub-aigu</b></p> <p><b>!! Absence AcON = n'élimine pas le SNP</b></p> <p><b>!! SNP + → impératif de rechercher un cancer (ttt du SPN =</b></p>	<p>cancers totaux)</p> <p>(Sp 90 %) / peu sensible (Se 50-70 %)</p> <p>de SNP</p> <p>les 2 ans après le début du SPN</p> <p><b>(≤ 3 mois)</b></p> <p><b>ttt du cancer !)</b></p>
<b>SPN – diagnostic</b>	<p>SPN définit par :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) AcON présents et bien caractérisés + SPN classique ou compatible</li> <li>2) <b>OU</b> AcON absents mais Association SN classique + cancer diagnostiqué</li> </ol>	<p>dans un intervalle &lt; 3 ans</p>
<b>Cancers associés - Ac.ON</b>	<p>Thoracique : CBPC / thymome</p> <p>Pelvis : sein et ovaire / Testicule</p>	
<b>Ac. ON</b>	<p>Type IgG</p> <p>Cible intracellulaire : Ag cible dans le noyau ou cytoplasme des neurones</p> <p>Rôle pathogène non systématiquement démontré de l'Ac : rôle prépondérant</p> <p>Cible membranaire : rôle pathogène direct des Ac</p>	<p>ou cellules gliales / Ag cible exprimé dans certaines cellules cancéreuses : Ag onconeuronaux. de l'immunité cellulaire</p>
<b>Clinique - SNP « classiques » (et cible de l'AcON fréquemment associé)</b>	<b>SNP centraux</b>	<b>SNP périphériques</b>
	<p>Ataxie cérébelleuse aiguë / subaiguë - Hu / CV2 / Yo</p> <p>Encéphalomyélite du tronc</p> <p>Encéphalite limbique - VGKC</p> <p>Dysautonomie - Hu / CV2</p> <p>Opsoclonus – myoclonus - RI / Hu</p> <p>Syndrome de l'homme raide - GAD / Amphiphysine</p>	<p>Neuronopathie sensitive (NPS) ou ganglionopathie subaiguë - Hu / CV2</p> <p>Neuromyotonie - CAPSR2</p> <p>Syndrome de Lambert-Eaton - VGCC</p> <p>Myasthénie gravis</p> <p>Neuropathie dysautomique (pseudo-obstruction intestinale) - Hu</p> <p>Dermatomyosite</p>

1) Avis neurologique		
2) Examens complémentaires	<p>Diagnostiques : selon le tableau :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IRM (cérébrale ou pan-médullaire) + PL (avec recherche de BOC) =</b></li> </ul> <p>Étiologiques : recherche d'un cancer associé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TDM TAP</b> souvent suffisant mais <b>TEP -FDG</b> systématique si TDM</li> </ul> <p><i>Cas particuliers :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome cérébelleux subaigu + recherche exhaustive de cancer</li> <li>- Syndrome cérébelleux subaigu + recherche exhaustive de cancer</li> </ul>	<p>intérêt dans les atteintes centrales pour mettre en évidence des signes objectifs d'inflammation</p> <p>négatif et SNP + Anti-HU ou CV2</p> <p>négative + anti-Yo = laparotomie exploratrice et ovariectomie</p> <p>négative + anti-Ma2 = orchidectomie</p>
3) Ac ON	<p>Recherche : sur sérum en cas de tableau classique associé aux Ac à notamment)</p> <p>Délai de réalisation 1 semaine</p> <p>Type d'Ac. ON recherché <u>orienté par le tableau clinique</u> (A Lyon, réalisé</p>	<p>cible intra-cellulaire ou sur le LCR si suspicion de cible membranaire (NMDA, LGI1, CASPR2</p> <p>au CHLS : se référer à la fiche dédiée « RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-NEURONAUX »)</p>
3) Traitement	<p>1) Celui du cancer</p> <p>2) Immunothérapie (Ig IV, corticoïdes, anti-CD20, Cyclophosphamide, ...) : de référence des SNP : ghe.centre.paranéo@chu-lyon.fr</p>	<p>très variable selon SNP et le type d'Ac : doit systématiquement être discuté avec le centre</p>

**Annexe – Principales manifestations cliniques et tumeurs associés à chaque anticorps**

Cible	Anticorps	Syndromes neurologiques	Tumeurs	
Intracellulaire	Hu	Ataxie cérébelleuse, neuropathie sensitive, encéphalomyélite, pseudo-occlusif, opsoclonus-myoclonus	CBPC (neuroblastome chez l'enfant)	
	Yo	Ataxie cérébelleuse	Ovaire, sein, CBPC	
	CV2/CRMP5	Ataxie cérébelleuse, neuropathie sensitive, encéphalomyélite,	encéphalite limbique	CBPC, thymome malin
	Ma2	Ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique (atteinte associée	du tronc cérébral dans 30% des cas)	Testicule, CBPC
	Ri	Opsoclonus-myoclonus		Sein
	Tr	Ataxie cérébelleuse		Lymphome de Hodgkin
Membranaire	NMDA	Encéphalite limbique	Téatome ovarien	
	VGKC/LGI1	Encéphalite limbique, maladie de Morvan, neuromyotonie	CBPC	
	AMPAr	Encéphalite limbique	Thymome malin, CBPC	
	GABAar	Encéphalite limbique	CBPC	
	VGCC	Syndrome de Lambert-Eaton	CBPC	

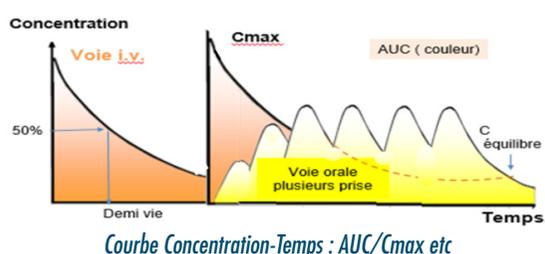
**Références**

- Les syndromes neurologiques paranéoplasiques A.Didelot 2010

## Les grands principes à connaître

- Déterminants des effets médicamenteux = Pharmacocinétique (PK) et (PD) conditionnées par :

**[1] Exposition plasmatique** approchée par l'AUC (Area Under Curve) concentration selon temps dépend donc de voie/ dose /la vitesse de clairance) cf. schéma.



**[2] Pic (C<sub>max</sub> sur schéma) :** détermine efficacité du MTX ; conditionne beaucoup d'hématotox. ; la cardiotox. des anthracyclines ; la néphrotox du cisplat)

**[3] Concentration résiduelle (ou C<sub>é</sub>quilibre)** (détermine par ex. action du VP16)

- **Ne pas caper à 2 m<sup>2</sup> sinon risque de sous-traiter (ASCO guidelines) :** surtout en adjuvant : réduit la DFS et l'OS.  
Aucun rationnel actuel à prescrire les doses de chimio en surface corporelle (SC), au point que dans de nombreux cas une « flat dose » génère moins de variabilité interindividuelle que la SC !  
- **Carboplatine :** élimination exclusivement rénale → dose ajustée à l'AUC cible via la clairance (de la créat) ; si obèse/dénutri ajuster sur la cystatine C - formule de Thomas)

## Étapes PK : Questions à se poser à partir de « A/D/M/E » (Absorpt. Distri. Métabo. Elim.)

- **Absorption intestinale :** si per os... détermine biodisponibilité et profil Cmax et AUC

- [1] pH-dépendance = !!** coca ou anti-acides... questionner les indications, éviter les associations ?  
Ex : IPP diminue significativement PFS et OS du Sunitinib (rein) ou Pazopanib (sarcome)
- [2] Malabsorption :** résections digestives (gastrectomie)/ insuffisance pancréatique ; transit ?
- [3] Variation avec Alimentation** (cf. TKI prise fixe à préciser) ex: thé vert ↘ 50% absorption sunitinib
- [4] Pompes à efflux** avec variabilité interindividuelle et Parfois tachyphylaxie (avec le temps augmentation d'efflux → sous-exposition au médicament)  
Ex : **La Pgp** (Pglycoprotéine=MDR1=ABCB1) pompe à efflux dont certains anticancéreux sont substrats (doxorubicine, vinblastine, MTX entre autres...) +/- présente en intestinal (diminue absorption), sur la barrière hémato-encéph., et parfois induite à la surface de cellules immunitaires ou cancéreuses)

PGP : Inhibiteurs (risque de sur-expo. du TKI)	Activateurs de la Pgp (risque de sous-expo. du TKI)
Ritonavir (+autre antiviraux), ciclosporine, kétoco/itraconazole, érythromycine, vérapamil, quinidine, tacrolimus, amiodarone	rifampicine, phénytoïne, phénobarbital et millepertuis

- **Distribution.** Albumine et fractions libres... modification si dénutri/obèse, un 3<sup>e</sup> secteur  
Ex : ascite ↑ toxicité du MTX

- **Métabolisme : hépatique (1er /2e passage avec différentes réactions métabo. hépatocytaires)**

**[1] FOIE** épurateur : débit sanguin 1,5 L/min selon fonction cardiaque ; Hépatocytes :  
réaction type I via cytochrome P450 : oxydo-réduction, hydroxylation  
réaction type II : glucuronocouplage.

**[2] Intestin, peau, poumons, reins...**  
→ Prendre en compte : les cytochromes (hépatiques et intestinaux)

• Le risque de sous / sur-exposition dépend du type de métabo et si (pro) drogue

CYP 4A3 Inhibiteur (risque de sur-exposition*)	Activateur (risque de sous-exposition*)
Pamplemousse et son jus + <i>Gingko biloba</i> , <i>Ginseng</i>	Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) + <i>Curcuma</i>
Amiodarone, quinidine, nicardipine	Anticonvulsivants (Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital etc.)
Diltiazem, Vérapamil	Anti-infectieux (Rifamicine...)
Antifongiques azolés / Macrolides	Griseofulvine, Fénofibrate
Inhibiteurs de protéases	<b>Alcool (en prise chronique), tabac ++</b> <b>Corticoïdes à fortes doses</b>

\*activation/inh CYP → sous/sur exposition dépendent du métabolite actif et du cycle du traitement

- **CYP 2D6 : !! ISRS et Tamoxifène :** PAROXÉTINE-DEROXAT inhibe le CYP2D donc le Tam.
- !! compétition métabo. : **AVK, statines** → risque sous exposition TKI + surdosage antico
- **Élimination.** Selon clairance rénale, hépatique (interaction, débit sanguin, âge, cholestase...)

## EXPOSITION AUX TRAITEMENTS CONDITIONNE EFFICACITÉ (en PFS et OS) et TOXICITÉ

→ **ÉVALUER ET LIMITER LES INTERACTIONS !** tabac-IPP-phytothérapie (!!)  
co-médications

→ **DOSER LES TKI AU MOINS AU DÉBUT POUR ADAPTATION INDIVIDUELLE OU SI RÉPONSE/ TOX ANORMALE :** idéalement en résiduel<sup>2</sup>. En labos libéraux (imatinib, everolimus) +++ / avec heure de prélèvement et dernière prise : tube hépariné pour TKI car dosage plasmatique / tube EDTA (dosage sanguin) pour inhib. de mTOR ;  
**Coût dosage < 40€ peut changer la donne (efficacité et/ou tol.)**

## Pharmacogénétique : quelques notions indispensables

Polymorphismes génétiques peuvent modifier le métabolisme d'un traitement donc son eff/tox :

[1] Profils de métaboliseurs très lents... à très rapides (phénotype complexe, car nombreuses enzymes)

[2] **DPD et 5FU/capécitabine** : DihydroPyrimidineDehydrogénase hépatique dégrade 90 % du 5FU

⇒ tox +/- graves selon génotype (variants \*2A, \*13, p.D949V et HapB3) et phénotype : métaboliseur nul (déficit complet homozygote= 0,1 à 0,5 %) ou partiel (hétéroz 3 % à 10 % caucasiens).

→ **Indication de dépister déficit avant expo 5FU/capécitabine** (tests phénotypage en dosant en 1<sup>re</sup> intention l'uracile plasmatique +/- génotypage selon accessibilité) → réduire la posologie selon statut DPD à cure 1 +/- réadapter selon tolérance. (cf. Fiche n°32 - Chimiothérapies cytotoxiques)

[3] **UGT1A1 et IRINOTECAN** : de l'enzyme UDP-Glucuronyl-transferase, polymorphisme (allèle variant *UGT1A1* \*28) associé à un déficit de l'activité donc accumulation du SN38 (métabo actif mais toxique de irinotécan) → **Neutropénies grade 3-4**, (lien avec diarrhées moins clair)...

- variant homozygote = syndrome de Gilbert (3 à 8 % de la population, bili libre à jeun fluctuante augmentée) → prophylaxie primaire par G-CSF

## Références

- IPP et TKI : sunitinib (rein) Chu et al, ACR 2014 abstr 4628, / Pazo (sarcoma) : Mir et al CTOS 2016
- Articles bien faits sur les pompes à efflux en onco : Fletcher et al, Nature Rev Cancer 2010
- Effet nourriture sur les TKI : Kang & Ratain, Clin Cancer Res 2010
- Effet tabac sur TKI : augmentation de la clairance de erlotinib : Hamilton M et al, Clin Cancer Res 2006
- Effet ISRS sur Tamoxifène : Stearns et al, JNCI 2003, augmentation de mortalité : Kelly CM et al, BMJ 2010
- Corrélation PK guide PD : Axitinib Rini BI et al, abstr. 4503, ASCO 2012, Houk et al/ Sunitinib : Cancer Chemother Pharmacol 2010/ Pazo Strenberg C et al, Clin Cancer Res 2018...
- Comment suivre et doser les TKI : Widmer et al, Eur J Cancer 2014
- Pharmacogénétique : DPD et FU : Lorient et al, Bull cancer 2018/
- Phytothérapie : analyse par pharmaciens + about herbs moteur de recherche <https://www.mskcc.org/>.

## Notes personnelles

<b>Rappels</b>	<b>ED</b>	= Examen direct : Cocci G+ = chaîne (streptoC) / diplocoque (pneumoC) / amas (staphyloC) + coloration gram
	<b>ATB probabiliste</b>	- Toujours adapter à la doc. Bactério. : le + vite possible et au spectre le plus étroit / traquer (répéter examens si T° persist.) - Réévaluation systématique 48 – 72h - Avant instauration, vérifier (3) : statut patient/service colonisation BMR + antibiothérapies récentes + immunodépression ?
	<b>Hémoc. positive</b>	- Germes souvent impliqués dans colonisation : Bacillus, Corynebacterium, Propionibacterium, Bactéries de la flore cutanéomuqueuse = contaminants dans > 95% des cas / Staphylocoque à coagulase négative (SCN) dans 85% des cas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Être attentif au SCN: bactériémies vraies pas si rares</li> <li>• A re-prelever</li> </ul>

## Examen direct (ED) positifs

ED positif	Germe suspecté à l'ED / spectre à cibler	Antibiothérapie probabiliste selon tableau clinique
<b>Ascite</b>	BGN+++ CGP chaînettes : StreptoC	Céfotaxime 1 g x 3/j (2 g x 3/j si > 80 kg) + FLAGYL 500x3
<b>HC vvp</b>	Contamination : cf. supra Toujours pathogène : SA / streptoC pneumoniae / entérobactéries (dont E.Coli) / Candida /	- <b>CGP amas</b> : CEFAZOLINE si pas de signe de gravité, DAPTOMYCINE si grave et fdr SARM. • A réévaluer si 1 seule hémoc + - <b>CGP chaînette</b> : strepto ++, Amoxicilline si pas grave, CEFOTAXIME si gravité (PSDP) - <b>CGP chaînette et diplocoque (entérocoque ++)</b> : AMOXICILLINE, si grave VANCOMYCINE (faecium) - <b>BGN</b> : * 1)TAZOCILLINE ou CEFTAZIDIME si facteur de risque de Pseudomonas, * 2)CEFOTAXIME sinon * 3)CARBAPENEME si portage BLSE connu et grave
<b>HC vvc</b>	Pseudomonas aeruginosa	
- <b>REMARQUES</b> : Si bactériémie à staph : ETT • Bactériémie à Staphylocoque lugdunensis = PEC idem SA		

<b>Liquide pleural</b>	<b>Pleurésie infectieuse (PI) = URGENCE</b> CGP : S. Pneumoniae et auters (milleri) BGN Anaérobies	- <b>Communautaire</b> : Augmentin (1 à 2gx3) IV ou céfotaxime (1 g à 2 g x 3) IV + métronidazole (500 mg x 3) IV - <b>Nosocomial</b> : Tazocilline (charge 4 g IV puis 4 g/4 h ou 16 g IVSE/24h) ou céfépime (charge 2 g puis 2 g x 3/24h) + flagyl (500 mg x 3 IV)
- <b>REMARQUES</b> : % de PNN ? (> 50% = pyogènes++) Vider la plèvre++++ Associer : HC + antigénurie pneumocoque et légionnelle et PCR légionnelle sur liquide pleural • Si nécrosante = associer clindamycine ou rifampicine ou linézolide : avis spécialisé		

## Tableau clinique

Sepsis – Porte d'entrée suspectée	Tableau clinique / spectre à cibler	Antibiothérapie
<b>Aucune et qSOFA (&gt;ou= 2)</b>		- <b>Pipéra./tazo.</b> 4gx3/j voire 4gx4/j (obésité, 3e secteur, NF notamment) +/- <b>amikacine</b> 20 mg/kg si hypoTA réfractaire au remplissage - <b>REMARQUES</b> : Réévaluation systématique aminosides au J2 ; pas de 2e injection si évolution clinique favorable
<b>Cardiaque</b>	Endocardite aiguë	Sur avis spécialisé - <b>REMARQUES</b> : HC kit EI +++ ; Prévoir ETT/ETO selon germe
<b>Cutané</b>	- <b>CGP</b> (staphylocoque aureus / streptocoque pyogenes) - <b>SARM</b> : H° récente / portage connu / épidémie communautaire en cours	- <b>Erysypèle MI</b> : amoxicilline iv/po g x 3/j (2 g x 3/j si > 80 kg) ou pristina 1 g x 3/j - <b>Impetigo/furoncle compliqué</b> • cloxacilline 1 g/8h ou pristina 1 g/8h - <b>Si sepsis</b> : Daptomycine 6mg/kg en 1 injection/j - <b>REMARQUES</b> : Pas de FQ en probabiliste Recherche SARM ou PVL : si lésion récidivante, nécrotique, familiale
<b>Veinite</b>	- CGP - Chercher thrombose de cathéter	- <b>Simple</b> : antiseptique / pas d'ATB - <b>Complicquée</b> (lymphangite / abcès) : oxac. 1 g/8h

Sepsis – Porte d'entrée suspectée	Tableau clinique / spectre à cibler	Antibiothérapie
Digestif	Diarrhée febrile/suspicion colite infectieuse	Ceftriaxone 1-2g/j + FLAGYL 500mgx3/j
	- <b>REMARQUES</b> : A adapter en fonction du germe : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si campylobacter : Azithro 1 g/j pendant 3 jours</li> <li>• Si C.difficile (cf. Fiche n°17 - Colite)</li> </ul> Attention si <b>diarrhée sous immunothérapie</b>	
	Cholécystite	- Ceftriax. 1 g/j + métronidazole 0,5 g/8h PO <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si allergie : LEVOFLOXACINE 500mg/12h + metronidazole 500 mg x3</li> </ul>
	Pancréatite aiguë surinfection documentée (ponction guidée - (ED ou culture) : BGN, CGP, bacteroïdes	- Ceftriaxone + métronidazole iv ou Tazocilline - Drainage chirurgical ou scanner
	Péritonite nosocomiale	- Pipéra./tazo. 4gx3,avis chirurgical ++ - Avis infectio si non contrôlé pour discuter ajout anti CGP/anti fongiques
Sigmoïdite	- Amox./clav. 1 g x 3/j (2 g x 3/j si > 80 kg) <b>si ambulatoire</b> ± gentamicine 5 mg/kg/j iv - Si <b>sévère</b> : ceftriaxone 1 g/j + MTZ 0,5 g/8h - <b>Allergie</b> : clindamycine 600 mg/8h iv et gentamicine 5 mg/kg/j iv	
Neuro-méningé	- MéningoC (PneumoC rare) - Listéria / HI / E.Coli - MEC : penser HSV / BK - Purulente nosocomiale : BMR	Cf. Fiche n°4 - Méningite - <b>Méningite purulente nosocomiale</b> : avis infectiologue ou réanimateur de garde
	- <b>REMARQUES</b> : Méningocoque : déclaration urgence ARS	
Ostéo-artriculaire	<b>Arthrite</b> : Staph / strepto <b>Ostéomyélite aiguë</b> : id. + BGN <b>SPD aiguë</b> : variés Ostéite chronique : variés SPD chronique : Brucella / BK / autres	- <b>Si stable ou chronique</b> : pas d'ATB probabiliste ; attendre docu (ponction, biopsie, chir) - JAMAIS D'ANTIBIOTIQUE SANS PRELEVEMENT <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAUF SEPSIS (=qSOFA&gt;2)</li> </ul> <b>Si sepsis/choc</b> : <b>TAZOCILLINE 4g/8h + DAPTO MYCINE 10mg/kg (dose os)</b>
	<b>Attendre la documentation hors signes de gravité</b>	

Pulmonaire	PA Communautaire : CGP (pneumoC)	Amoxicilline 1 g x 3/j +/- macrolide si suspicion PAC à germe atypique
	Si BCPO se méfier de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• H. influenzae avec béta-lactamase</li> <li>• Personne âgée ou avec comorbidités</li> </ul>	Augmentin 1 g x 3/j +/- macrolide si suspicion PAC à germe atypique
	PA Nosocomiale précoce (<5j) et faible risque de BMR	Céfotaxime 1 g x 3/j <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si sepsis sévère : bi thérapie à discuter (Spiramycine ou Lévoflo)</li> </ul>
(PA = Pneumonie aiguë)	PA Nosocomiale tardive (>5j) ou fort risque BMR	Céfépime (2 g/8-12h) ou pipéra./tazo. (4 g/6-8h) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si sepsis sévère : bi thérapie à discuter (Amikacine ou Cipro.)</li> </ul>
	- <b>REMARQUES</b> : Ag. Légionnelle urinaire systématique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ag. PneumoC : non car Ag.pneumoC peu décisionnel pour la CAT, coûteux, et pneumoC couvert par principales ATB probabilistes (Augmentin, C3G ou TAZO))</li> <li>- Pseudomonas à considérer si : BPCO (décompensations fréquentes) ou contexte nosocomial ; cf. Fiche n°14 - Détresse respiratoire aiguë +++</li> </ul>	
Urinaire	- BGN - Quand prendre en compte le risque d'EBLSE ? Pour PNA avec signe de gravité : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si sepsis <b>sans choc</b> : uniquement si antécédent personnel d'EBLSE &lt; 6 mois</li> <li>• <b>Si choc</b> : ATCD perso d'EBLSE &lt; 6 mois, bêtalactamine reçue &lt;6mois, hospit &lt;3 mois ou vie en EPHAD</li> </ul>	- Différencier 2 tableaux cliniques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PNA sans signe de gravité</b> : Cefotaxime ou Ceftriaxone</li> <li>• <b>PNA avec signe de gravité</b> : C3G + Amikacine</li> <li>- <b>ATB si EBLSE considéré</b> : Imipenème ou méropénème + Amikacine</li> </ul>
	- <b>REMARQUES</b> : Adapter à l'antibiogramme dès que possible <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avis uro/radio interventionnel pour discuter drainage urinaire ++</li> </ul>	
Asplénie chirurgicale ou fonctionnelle	- Germes encapsulés (PneumoC en priorité / MéningoC / HI) - Parasites : plasmodium / babesia	- Distinguer sepsis tardif/précoce post splénectomie (cut off : 2ans) Couvrir les PSDP - Fièvre : urgence = C3G CefotX ou ceftriaX
	- <b>REMARQUES</b> : Déficit immunité humorale (quantitative et qualitative) + innée ; Vaccination +++ Npo : ATBprophy 3 – Sans oracilline post splénectomie	

**Allergie aux bêta-lactamines (BL)**

*Nb : pour mémoire : catégories des BL = pénicillines / céphalospo. / pénèmes / aztréonam*

- **Fausse allergies fréquentes** : 80-90% des patients dits « allergiques » ne le sont pas → attention à la perte de chance si éviction d'une bêta-lactamine / faible VPP de l'interrogatoire : < 20% confirmés par les tests
- **Allergies croisées** : rares / entre pénicilline et CIG principalement

Si « allergie » > 10 ans sans signes systémiques, présentation exclusivement cutanée : prise de BL ok

Si non : consultation allergologie / tests cutanés +/- réintroduction d'une péni.

- **Allergies vraies aux BL** (HS immédiate type 1, signes généraux : dès injection IV, < 3-4h si prise PO) :
  - Aucune BL ne sera réintroduite sans tests / consultation allergologique préalable
  - Alternatives à envisager selon la porte d'entrée en absence de gravité :

PNP	Pristinamycine/céfotaxime / FQ anti-pneumoC (moxiflo)
Cystite	Pivmecillinam (selexid(r)) / nitrofurantoïne
PNA	Ofloxacin / aztréonam
Cutané	Pristinamycine
Digestif	Fluoroquinolone + MTZ
Neuro-méningé	Sur avis spécialisé

- Si gravité : association / avis spécialisé

**Anti-staphylococques**

Avant choix de traitement, vérifier : 1) Sensibilité Oxacilline / 2) Puis, aux macrolides, quinolones, aminosides

- **Oxa-S ou méti-S : Oxacilline ou cefazoline** (pas d'avantage des céphalosporines / l'amoxicilline et l'uréidopénicilline sont inactives, sauf associée à un IBL)
- Oxa-R ou méti-R : DAPTOMYCINE (ne pas utiliser si infection pulmonaire car la DAPTO ne pénètre pas dans le surfactant) ou VANCOMYCINE en 2<sup>e</sup> intention
- **Nouveaux anti-SA** : Daptomycine / Linézolide
- Cibler le SARM : oui si colonisation connue SARM / sepsis sévère ou choc / infection peau, TM KT / pneumonie documentée (TDM) / HCs + à CGP en cours d'identification

**Anti-pseudomonas**

- Ne pas traiter une colonisation à pyo : ne traiter qu'une infection prouvée
  - Présence de pyo à la coproculture : ce n'est pas une infection
- Sélection de mutants résistants rapide si antibiothérapie inadaptée
  - \* 1) Pas de nécessité de bithérapie initiale si pas de sepsis
  - \* 2) Amikacine à associer aux bêtalactamines au début si gravité, pour élargir le spectre avant réception de l'antibiogramme
  - \* 3) Contrairement aux idées reçues : pas de contre indication au ciflox monothérapie après 48 à 72h de bêta lactamines pour diminuer l'inoculum

**BMR (SARM / BLSE)**

**BHRe (EPC, ERG)**

- **Dépister** si à risque + **limiter la diffusion / dispersion** : informer
- **Ne traiter que si infection prouvée** / isolement simple sinon **BLSE**
- Ne traiter que si infection prouvée / isolement contact
- Traitement : carbapénème référence / Aztréonam ou C3G, C4G selon ATBG
- SARM** : cf. supra / indications spécifiques de décontaminations
- ERG-ERV** :
  - Ne traiter que si infection prouvée / isolement contact renforcé type BHRe
  - ERG VanA : Vanco et Teico R / VanB : teicoplanine reste efficace
  - Le risque = diffusion de leur résistance aux SARM. **Un patient colonisé infecté par de l'ERG doit être considéré comme tel sans limite de durée**, même ou si les prélèvements se négativent.
- EPC** : Avis spécialisé

**Aspergillose invasive**

- Triade peu sensible décrite chez le neutropénique : douleur pleurale / fièvre / hémoptysie (+/- toux)
- En pratique : **FIÈVRE RÉISTANTE AUX ANTIBIOTIQUES AU COURS D'UNE NEUTROPÉNIE PROLONGÉE**
- **Diag** = TDM tho (condensation, signe du halo, croissant gazeux) +/- TDM sinus ; Ag GM sérique (=antigénémie aspergillaire), sérologie aspergillaire, BD glucane sérique, PCR Aspergillus sanguine ; recherche d'Aspergillus dans les prélèvements respiratoires par ED (filamenteux) et culture fongique, Ag GM LBA
- **Ttt** = VORICONAZOLE en 1<sup>ère</sup> intention 6mg/kg/12h IV J1 puis 4mg/kg/12h IV puis relai PO 200mg/12h en dehors des repas
  - Option = AMPHOTÉRICINE B liposomale 3 mg/kg/24h IV

## Antifongiques et mycoses systémiques

- Candidose : *C. albicans* (50%), *glabrata* (17%), *tropicalis*, parapsilosis.
  - Une hémoc + à Candida : jamais une contamination
- Antifongique probabiliste : **Caspofungine** 70mg J1 puis 50mg à partir de J2
- Avis infectio et adaptation de traitement dès que possible, relai par Fluconazole 800mg J1 puis 400mg dès J2
  - Attention, *C. glabrata* et *krusei* : non sensibles aux azolés
- Traitement 14 jours après négativation des hémocs

## Références

- Neutropénie fébrile : Tapliz et. al, JCO Guidelines ASCO + IDSA fev 2018 DOI:10.1200/JCO.2017.77.6211
- Infections urinaires : SPILF – recommandations infections urinaires 2015
- Infections respiratoires basses : SPILF/AFSSAPS – recommandations 2010

## Notes personnelles

**Tienam** : prescription argumentée → risque écologique (pseudomonas résistant / entérobactéries multi-R)

**Fortum (ceftazidime)** : C3G / bonne activité anti-pyo / moins active que autres C3G sur BGN et CGP dont pneumoC

**Quinolones** : même biodisponibilité orale que IV → à privilégier  
 ATB précieux → émergence rapide de germes résistants si usage déraisonné  
 Ciprofloxacine : ne pas utiliser pour usage communautaire / pas en monothérapie

**Aminosides** : précaution si IR préexistante et surveillance pharmaco

- modification PK/PD (et donc risque de /s-dosage → choc septiques, NF, brûlés, obésité,

**Indications** **Pic** : 30' après 1<sup>re</sup> injection – patients à risque de muco., polytrauma...)

**Résiduelle** : si durée > 3j ou si IR / + créat-urée

	Pic (Cmax) en mg/L	Résiduelle (Cmin) en mg/L
Genta / tobra	30 – 40	< 0,5
Amikacine	60 – 80	< 2,5

Si IR préexistante : n'utiliser que pas d'alternative possible / aucune réinjection tant que taux résiduel > seuil tox.

**Vancomycine** : précaution si IR préexistante et surveillance pharmaco

- Bactéricidie temps dépendante : d'où l'importance de (1) concentration cible stable → injection continue ou à défaut répétées, (2) dose de charge si perfusion continue
- Si perfusion continue : taux plateau attendu = 10 fois la CMI / en pratique : 20-30 mg/l / attention si CMI basse (4-8 mg/l), cibler plus haut (sous monitoring attentif de la fonction rénale)
- Si administration discontinue : taux résiduel (30' avant l'injection suivante) / attendu : 5-20 mg/l (environ 4 x la CMI du germe)

Nb : pour les ATB Concentration dépendant (Aminosides / FQ / MTZ) → si concentrations sub-optimales : risque de sélection de résistance x 2-6 !

## Divers



# AJORAbook

Projet phare de l'AJORA (*Association des Jeunes Oncologues de Rhône Alpes*), l'**AJORAbook** est un manuel d'aide à la pratique clinique en oncologie.

Conçu par des internes en oncologie lyonnais, et destiné à tout interne - *débutant ou confirmé* ! - confronté dans sa pratique quotidienne aux spécificités de l'oncologie, il compile en fiches synthétiques les grands enjeux urgents et fréquents pouvant se rencontrer en oncologie.

Il se veut 100% pratique, clair et aussi précis que possible. Il ne pourra pas se targuer d'exhaustivité mais saura rentrer aisément dans toutes les poches de bonnes blouses !

*Également disponible en téléchargement  
au format PDF sur le site de l'Ajora !*



<https://www.ajora.fr/>



<https://www.facebook.com/ajora.association>



[https://www.instagram.com/ajora\\_lyon/](https://www.instagram.com/ajora_lyon/)

