



Centre de Lutte Contre le Cancer **Paul Strauss**

www.centre-paul-strauss.fr

Modalités de la surveillance d'un patient en cours ou après une chimiothérapie anticancéreuse

Patrick Dufour

Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss

Strasbourg



Pr Patrick DUFOR
Ancien directeur
du Centre Paul Strauss
CHU Strasbourg

Que faut-il surveiller?



- **Chez un malade en cours de chimiothérapie:**
 - **Deux critères indissociables:**
 - ⇒ **Efficacité.**
 - ⇒ **Toxicité.**

- **Chez un malade en arrêt thérapeutique:**
 - **Deux critères indissociables:**
 - ⇒ **Rechute ou progression de la maladie**
 - ⇒ **Effets secondaires tardifs de la chimiothérapie**

Comment procéder pour évaluer l'efficacité?



Il existe une « cible » évaluable:

- Tumeur primitive ou adénopathie palpable.
- Marqueur biologique.
- Anomalie radiologique (Rx standard, TDM, IRM, Pet-Scan, scintigraphie).

On effectue un contrôle:

- avant chaque cycle pour les éléments cliniques ou biologiques,
- tous les 2-3 mois pour les données d'imagerie.

Comment procéder pour évaluer l'efficacité?



Il n'existe pas de cibles évaluables, c'est le cas des traitements adjuvants (cancer du sein, cancer du colon,....) ou en cas de rémission complète.

- **On va rechercher des signes de rechute en procédant à des bilans de réévaluation spécifiques à chaque tumeur:**
 - ⇒ **Rechute locale : par ex: mammographie, coloscopie**
 - ⇒ **Rechute à distance: on reprend les éléments principaux du bilan d'extension en privilégiant les sites initiaux de la maladie et les sites métastatiques électifs.**

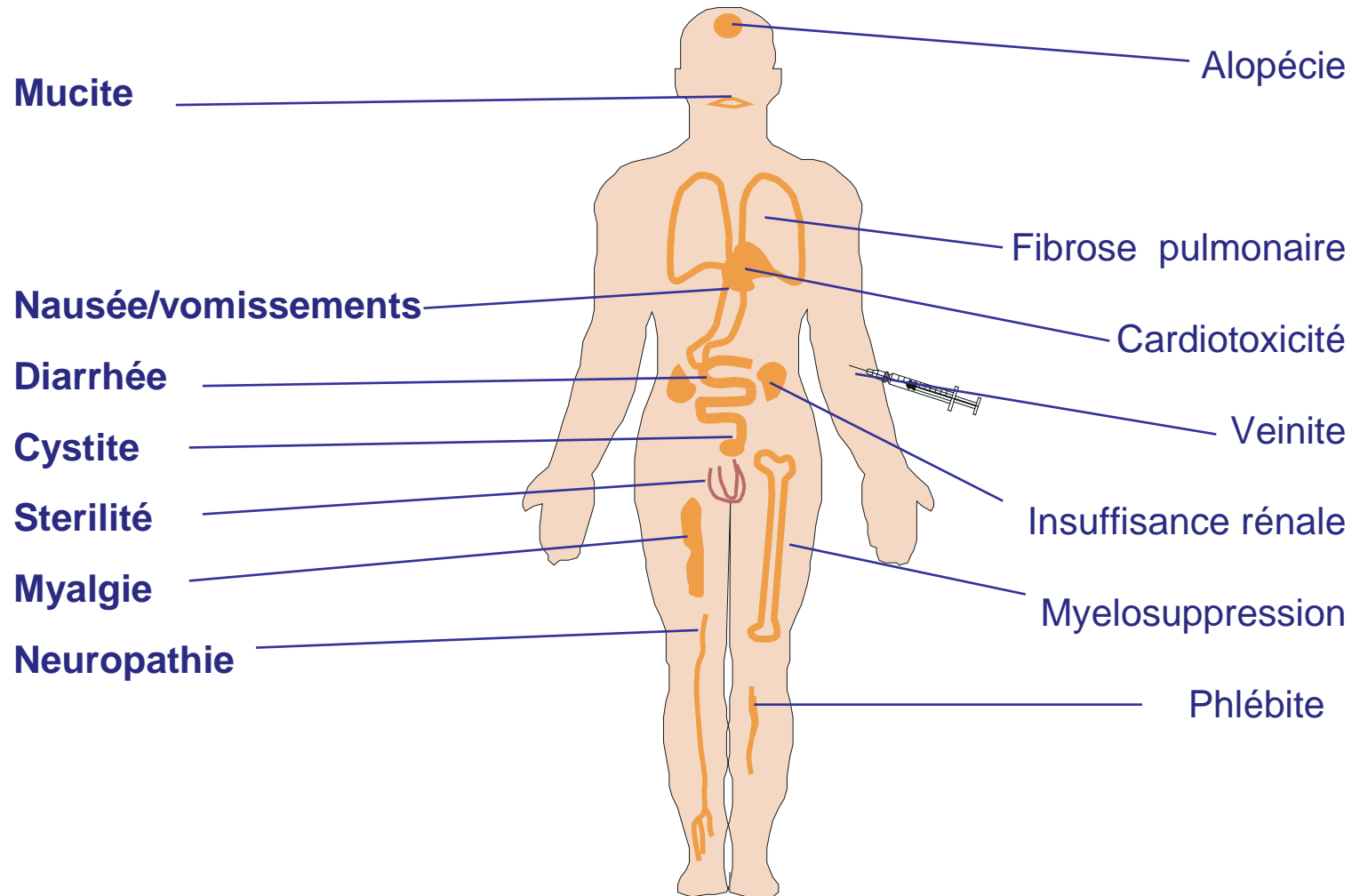
- **Ces bilans sont effectués tous les 6 mois pendant environ 2-3 ans puis annuel pendant 5-10 ans selon le type de tumeur et sa présentation initiale.**

Toxicité: données générales



- **La totalité des drogues anticancéreuses ont des effets secondaires.**
- **Certains sont très mal ressentis par le patient:**
 - **Alopécie, nausées et vomissements, asthénie....**
- **D'autres posent des problèmes dans la conduite du traitement:**
 - **Toxicité cardiaque, rénale, neurologique, hématologique.**

Effets secondaires de la chimiothérapie



Toxicité: données générales



Ces effets secondaires :

- Sont variables selon le type de drogues et les schémas thérapeutiques.
- Sont immédiats ou retardés ce qui expliquent la nécessité d'une surveillance.
- Négligés, ils sont responsables d'une dégradation de la qualité de vie et d'une mauvaise compliance au traitement.
- Peuvent être responsable de complications graves:

➔ *Echec thérapeutique*

Comment procéder pour évaluer la toxicité?



L'interrogatoire clinique est une étape primordiale:

- Il faut donc connaître les principaux effets secondaires des produits utilisés (importance du dialogue ville-hôpital, base de données Vidal).
- Rechercher:
 - ⇒ Des nausées ou vomissements retardés.
 - ⇒ Des signes débutants de cardiopathie ou de pneumopathie (dyspnée d'effort).
 - ⇒ Des signes débutants de neuropathie (paresthésies).
 - ⇒ Un état sub-fébrile.
 - ⇒ Des troubles du transit (constipation ,diarrhée).

Comment procéder pour évaluer la toxicité?



Toxicité hématologique:

- En dehors de signes d'appel ou de contraintes particulières (durée de prescription de facteurs de croissance), il n'y a aucune indication à effectuer une NFS systématique durant l'intercure entre deux cycles de chimiothérapie.
- Par contre si le traitement est continu, il faut un contrôle de la NFS tous les mois plus rapproché à l'instauration du traitement.
- Si elle était faite et si elle met en évidence une leucopénie asymptomatique, il n'y a aucune indication à procéder à des examens complémentaires ou à une hospitalisation.

Comment procéder pour évaluer la toxicité?



Toxicité hématologique:

- En cas de fièvre en cours de chimiothérapie:
 - ⇒ C'est une urgence
 - ⇒ Si on ne peut pas disposer des résultats d'un hémogramme, il faut adresser le patient dans le service où il est traité afin que ce contrôle soit effectué.
 - ⇒ Si on a une NFS, deux situations:
 - $PN < 1. 10^9/l$ → Hospitalisation
 - $PN \geq 1. 10^9/l$ → Prélèvements bactériologiques puis antibiothérapie sans attendre les résultats de la bactériologie.

Comment procéder pour évaluer la toxicité?



Toxicité digestive: les nausées et vomissements.

- Il est fondamental de les détecter et de les prendre en charge car ils sont responsables d'un amaigrissement important, d'une dégradation profonde de la qualité de vie et d'une augmentation de la morbidité.

- **Traitement:**
 - ⇒ Métoclopramide + corticoïdes
 - ⇒ Sétrons

Comment procéder pour évaluer la toxicité?



Toxicité cardiaque:

- **Cardiomyopathie liée aux anthracyclines (adriamycine, épirubicine,....).**
- **L'examen-roi est l'échographie cardiaque ou la fraction d'éjection isotopique.**
- **Ce contrôle est effectué avant traitement puis toutes les 3 cures tant que la dose cumulée n'est pas approchée puis avant chaque cure si la prescription des anthracyclines est incontournable.**
- **En cas de signes d'altération de la fonction cardiaque, les anthracyclines sont arrêtées de façon définitive.**

Comment procéder pour évaluer la toxicité?



Alopécie:

- La survenue de l'alopecie est fonction du type de drogues utilisées et des doses.
- Elle débute au décours de la 1^{ère} cure vers le 18^{ème} jour et peut s'accroître avec les cycles suivants.
- Elle peut être totale ou partielle.
- Elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement, les cheveux repoussent environ 6 à 8 semaines après la fin de la chimiothérapie.
- Les traitements préventifs (casque réfrigérant) sont peu efficaces.



Toxicités à long terme de la chimiothérapie:

- Elles sont variables (cardiomyopathie, cancer secondaire, leucémie).
- Elles sont peu fréquentes (<5% des cas), les associations chimiothérapie-radiothérapie sont le plus souvent en cause.
- Il faut y penser en cas d'anomalies biologiques, d'une asthénie ou d'un amaigrissement inexpliqué.

Points particuliers



- **Vaccination chez un patient en cours de chimiothérapie:**
 - **Interdiction absolue des vaccins vivants atténués :**
 - ⇒ **Ex: BCG, Polio buvable, Fièvre jaune**
 - **Pas de CI aux vaccins à partir de souches inactivés:**
 - ⇒ **Ex: Grippe, Tétanos, Pneumocoque**
 - **Efficacité moindre du fait de l'immunosuppression induite par la chimiothérapie**
 - **Faire la vaccination durant la fin d'une intercure.**

Conclusions



- **Les nouvelles modalités de chimiothérapie (traitement ambulatoire, forme orale) vont impliquer encore plus fortement les médecins généralistes et spécialistes.**
- **Le Plan Personnalisé de Soins (PPS) est un élément-clef du suivi de la stratégie thérapeutique.**
- **La bonne conduite de ces traitements impose de bien en connaître les effets secondaires et d'en évaluer régulièrement l'efficacité.**

Conclusions



- **L'information du patient est un élément fondamental du succès de cette prise en charge.**
- **La coordination des différents acteurs du traitement est l'objectif assigné aux structures de réseau qui se mettent en place.**

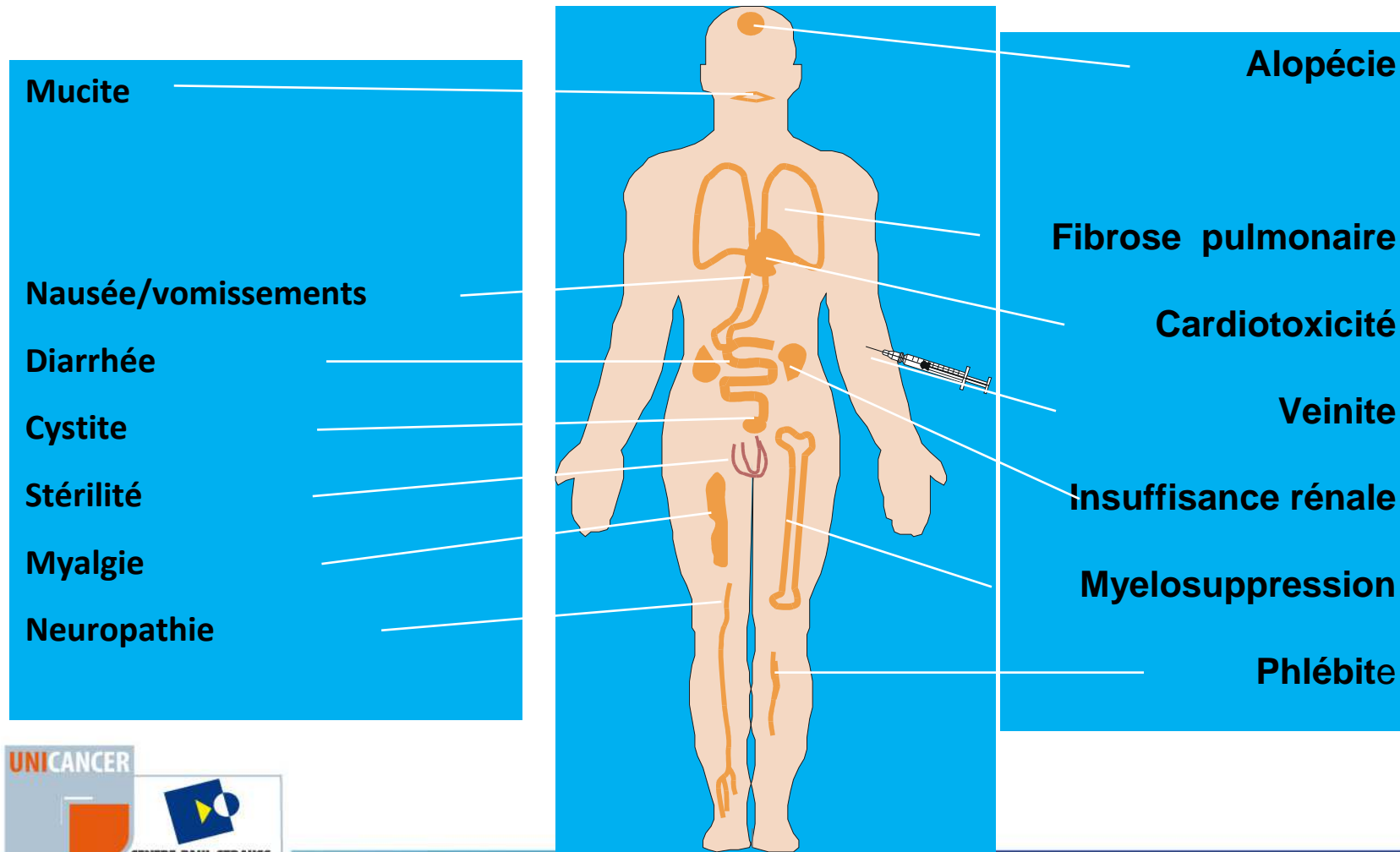
Gestion des principaux effets secondaires de la chimiothérapie

Patrick Dufour

Centre Paul Strauss, Strasbourg



Effets secondaires de la chimiothérapie



UNICANCER



Les effets secondaires les plus redoutés par les patients

- 1. Nausées/Vomissements**
- 2. Alopécie**
- 3. Thérapeutique contraignante**

Les nausées et vomissements

Principes du traitement anti-émétique

Ils reposent sur :

- ⇒ **l'information du malade.**
- ⇒ **l'anticipation des nausées-vomissements (le traitement antiémétique doit être prescrit avant la chimiothérapie).**

Les conséquences des nausées et vomissements

- Refus d'un traitement potentiellement curatif
- Espacement des cycles de chimiothérapie
- Diminution des doses de chimiothérapie
- Diminution de la qualité de vie, anxiété et dépression
- Troubles nutritionnels

Devant des nausées-vomissements se poursuivant au-delà de 5 jours,

il faut penser à une autre étiologie :

- Digestive (carcinomatose péritonéale)
- Neurologique (métastase cérébrale)
- Métabolique (hypercalcémie)

Le mécanisme est différent selon le type de vomissements.

Le traitement doit être adapté à chaque type de nausées-vomissements.

Les différents types de nausées et vomissements

- **Nausées-vomissements anticipés**
(dans les 24 h avant la chimio)
- **Nausées-vomissements aigus**
(dans les 24 h après la chimio)
- **Nausées-vomissements retardés**
(du J2 au J5 après la chimio)

TRAITEMENT

**Prévention des nausées-vomissements aigus
(rôle des 5 HT-3 par voie orale)**

Rôle des anxiolytiques

Benzamides

Classement des drogues en fonction de leur potentiel émétisant

- Drogues faiblement émétisantes
- Drogues moyennement émétisantes
- Drogues fortement émétisantes

Prise en charge pratique des nausées et vomissements

- **Prise en charge pratique des nausées et vomissements à la phase aiguë pour les drogues de type 2 ou 3**
- **les sétrons font mieux que les benzamides**
- **l'association sétron-corticoïdes est supérieure aux sétrons seuls.**
- **l'augmentation des doses de sétron n'améliore pas l'efficacité**
- **les différents sétrons ont une efficacité équivalente.**

Les sétrons ou inhibiteurs de la 5-HT3

Granisetron :	Kytril [®]	Inj, per os
Ondansétron :	Zophren [®]	Inj, per os
Tropisetron :	Navoban [®]	Inj, per os
Dolasetron :	Anzemet [®]	Inj, per os

Les antagonistes des récepteurs NK1 de la Substance P

Aprépitant : Emend[®] per os (avec sétrons et corticoïdes)



Les doses chez l'adulte :

Kytril :	3 mg/jour IV (1 ampoule) ou 1 mg 2 x par jour per os
Zophren :	8 mg/jour IV (1 ampoule) ou 8 mg 2 x par jour per os
Navoban :	5 mg/jour IV (1 ampoule) ou 5 mg 1 x par jour per os
Anzemet :	100 mg/j en IV (1 ampoule) ou 200 mg/j per os
Emend :	125mg à J1 et 80mg à J2 et J3

Sétrons :

- Très bonne tolérance
- Céphalées (10 à 20%)
- Constipation (5 à 10%)

Anti NK1 :

- Hoquet (4,6%),
- Fatigue (2,9%),
- Céphalées (2,2%),
- Constipation (2,2%)

Prise en charge des nausées-vomissements retardés

L'incidence est fonction du type de chimiothérapie.

Surviennent entre 2 et 5 jours après la chimiothérapie.

Près de 60 % des patients avec les chimiothérapies fortement émétisantes.

Ils sont fréquents (60 à 70 % des cas avec les chimiothérapies fortement émétisantes)

Ils sont souvent négligés

Ils sont responsables d'une altération profonde de la qualité de vie et de troubles nutritionnels

Le traitement est difficile :

Les sétrons marchent mal car le mécanisme physiopathologique n'est pas le même que les nausées-vomissements aigus.

Les corticoïdes seuls (15 à 20 mg Dexaméthasone) améliorent 30 % des malades.

La meilleure association reste :

Metoclopramide :

**0,5 mg/kg toutes les 6 heures J1 et J2
(attention toxicité à type syndrome extra
pyramidal)**

Dexamethasone :

**8 mg toutes les 12 heures J1 et J2,
4 mg toutes les 12 heures J3 et J4.**

- Elle est fonction du type de drogues et de la dose :
 - Taxanes : 100%
 - Epirubicine : 50%
 - Capécitabine : 5%
- Elle survient de façon progressive vers le 18-20^{ème} jour, elle peut être partielle ou totale.
- Elle est toujours réversible ; repousse des cheveux 1 mois après l'arrêt du traitement et à la vitesse de 1 cm/mois.
- Prévention : casque réfrigérant (peu efficace).
- En fait : prothèses capillaires

Les effets secondaires qui interfèrent dans la conduite de la chimiothérapie

- **Toxicité hématologique**
- **Toxicité cardiaque**
- **Toxicité neurologique**
- **Toxicité cutanéomuqueuse**

- **Anémie :**
 - Elle survient avec la répétition des cycles de chimiothérapie
 - Certaines drogues comme les sels de platine induisent plus fréquemment une anémie.
 - L'anémie est associée avec une altération de la qualité de vie (fatigue, dyspnée).

Prise en charge de l'anémie

- **Données générales :**

- Il est essentiel de considérer toutes les causes potentielles d'anémie avant de débuter un traitement.
- Saignement, hémolyse, déficit en fer ou en folate ou en B12.
- L'évaluation de la tolérance à l'anémie est un critère essentiel.

Prise en charge de l'anémie

- La transfusion de CGR est indiquée en cas d'anémie aiguë ou de mauvaise tolérance ou d'Hb < 8 g/dl.
- Dans les autres cas, l'utilisation d'érythropoïétine est une option recommandée quand le taux d'hémoglobine est < 10g/dl. On ne doit pas dépasser le taux de 12g/dl.

Prise en charge de l'anémie

- **Administration d'érythropoïétine :**
 - Prescription initiale hospitalière
 - Soit trois fois par semaine (150 U/kg/SC) pendant 4 semaines et la dose peut être augmentée à 300 U/kg/SC en cas de non réponse.
 - Ou une administration hebdomadaire :
 - 40 000 U/sem d'érythropoïétine standard.
 - 150 µg/sem de darbepoïétine augmentée à 300 µg/sem / SC en cas de non réponse.
 - Une forme de darbepoïétine à 500 µg toutes les 3 semaines est maintenant disponible.
 - Un traitement martial par voie IV (100 mg/sem pendant 6 semaines puis tous les 15 jours) est recommandé si ferritine <500ug/l et tant qu'elle est inférieure à 1 000 ug/l.
- **Ne pas dépasser un taux d'Hb > 12g/dl**

- **Leucopénie :**

- Relation directe avec la drogue et le type de drogue.
- La durée et la profondeur de la neutropénie est le principal facteur de risque.
- En cas de neutropénie de grade 4 (neutrophiles $< 0.5 \cdot 10^9/l$) pendant plus de 7 jours, 100% des patients développent une infection avec de la fièvre.
- La leucopénie induite par la chimiothérapie est habituellement rapidement réversible (3-4 jours).

Prise en charge de la neutropénie

- **Si le patient n'a pas de fièvre :**
 - Aucune indication d'antibiothérapie prophylactique ni de G-CSF.
 - Selon la profondeur et la durée de la neutropénie :
modification de doses pour le prochain cycle ou prescription de G-CSF prophylactique.

Prise en charge de la neutropénie

- **Si le patient a de la fièvre après une chimiothérapie et on ne connaît pas le chiffre de leucocytes ou de neutrophiles :**
 - Si signes de gravité (frissons, marbrures, hypotension, pouls labile) ou si personne seule: **Hospitalisation.**
 - Si pas de signes de gravité ou de foyers documentés: **antibiothérapie à large spectre (bétalactamine per os ou quinolones) après les prélèvements biologiques et bactériologiques mais sans attendre leur résultats. Surveillance quotidienne et consignes à l'entourage.**

- **Recommandations :**

- La prescription primaire de G-CSF prophylactique doit être réservée aux patients recevant une chimiothérapie aplasante pour une durée de plus de 7 jours.
- Dans les autres cas, le G-CSF doit être réservé comme prophylaxie secondaire en cas de neutropénie fébrile au cycle précédent.

Administration :

– G-CSF:

- Prescription initiale hospitalière
- La dose recommandée est de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ SC.
Il n'y a pas d'avantage démontré à augmenter la dose à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en cas de réponse insuffisante .
- Le G-CSF est débuté dans les 24 heures après la fin du cycle de chimiothérapie et poursuivi jusqu'à un chiffre de neutrophiles de $10.10^9/\text{l}$ après le nadir.
- Le pelfigrastim (Neulasta) est donné à la dose unique de 6 mg 24 heures après la fin du cycle de chimiothérapie.

- **Thrombopénie :**

- Elle est moins fréquente avec les doses utilisées en chimiothérapie classique.
- Elle survient avec la répétition des cycles de chimiothérapie.
- Elle est habituellement modérée (plaquettes $>50.10^9/l$).
- Mais elle est lentement réversible.

Prise en charge de la thrombopénie

- **Le risque d'hémorragie spontanée apparaît à un seuil de $20-10 \cdot 10^9/l$.**
- **Il n'y a pas de facteurs de croissance thrombopoïétique disponible (études en cours).**

Prise en charge de la thrombopénie

- **Les transfusions plaquettaires sont indiquées :**
 - A titre prophylactique quand le chiffre plaquettaire est < 10 à $20 \cdot 10^9/l$ et en l'absence de facteurs de risque.
 - En cas de facteurs de risque (fièvre $> 38.5^{\circ}C$, brain métastases cérébrales, tumeur endoluminale nécrotique, gestes invasifs) le seuil est augmenté à $40-50 \cdot 10^9/l$.
- **En cas d'épistaxis isolée on peut essayer des moyens locaux (Coalgan +/- imbibé d'eau oxygénée).**

- **Toxicité neurologique :**
 - **Périphérique (sels de platine, taxanes, alcaloïdes de la pervenche) :**
 - Tableau de polynévrite: paresthésies des mains et des pieds, abolition des réflexes ostéo-tendineux, hypoesthésie en gants ou en chaussette, diminution de la pallesthésie.
 - Recherche des signes débutants+++++
 - Doit conduire à l'arrêt du médicament responsable car n'est que très lentement réversible et pas toujours. Pas de traitement connu et validé.

Mucite :

- Souvent dans les traitements combinés radiochimiothérapie de la sphère ORL.
- On y rapproche les œsophagites radiques.
- Mucite chimio-induite souvent associée à une leucopénie.
 - Traitement :
 - Bains de bouche (Bétadine, Eludril, Jet dentaire avec une faible puissance) ou préparation magistrale (Carbonate monosodique, amphotéricine B, chlorhexidine, xylocaïne).
 - Antalgiques

- La chimiothérapie est associée à des effets secondaires très variés en fonction des drogues et des doses utilisées.
- Ces effets secondaires doivent faire l'objet d'une information préalable du patient.
- Certains de ces effets secondaires peuvent être prévenus et d'autres sont aisément pris en charge.

GUIDE PRATIQUE

Cancérologie

Patrick DUFOUR
Simon SCHRAUB
Jean-Pierre BERGERAT



hdf
heures de France

UNICANCER



CENTRE PAUL STRAUSS
centre régional de lutte contre le cancer

