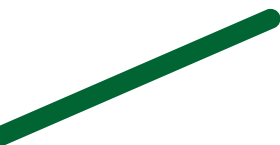


LE GUIDE DES SOINS PALLIATIFS ET SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE MÉDICALE



**DOULEUR EN CANCÉROLOGIE
COMPLICATIONS DIGESTIVES
COMPLICATIONS RESPIRATOIRES
COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES**

3^{ème} édition 2024
SBAITI Yassine
EL M'RABET Fatima Zahra





LE GUIDE DES SOINS PALLIATIFS ET SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE MÉDICALE

SBAITI Yassine

Oncologue Médical
Service d'oncologie médicale
CHU Mohammed VI-Tanger

EL M'RABET Fatima Zahra

Professeur d'Enseignement Supérieur en Oncologie
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger
Université Abdelmalek Essaâdi
Service d'Oncologie Médicale CHU Mohammed VI-Tanger

Dépôt Légal : 2020MO2603
ISBN : 978-9920-39-726-1





Préface

La prise en charge des patients atteints de cancer s'est considérablement transformée ces dernières décennies, avec une attention accrue portée aux soins palliatifs et aux soins de support.

Les soins palliatifs sont une approche globale et évolutive visant à anticiper les situations de fin de vie, en mettant l'accent sur le soulagement des symptômes physiques, le respect de la dignité du patient, l'accompagnement psychosocial et le confort du patient. Contrairement à une idée reçue, ces soins ne se limitent pas à la phase terminale de la maladie. Ils concernent les patients atteints de maladies graves, ainsi que leur famille et leurs proches tout au long de leurs parcours de soins.

En parallèle, le concept de "soins de support" est apparu. Ces soins sont intégrés à la prise en charge du patient atteint de cancer, indépendamment de la phase de la maladie, et se concentrent sur le maintien de la qualité de vie et l'atténuation des symptômes.

C'est dans ce contexte que se situe notre guide, nous visons à intégrer ces concepts dans notre pratique quotidienne. Nous y abordons en détail les principaux symptômes rencontrés, en soins palliatifs et soins de support, en fournissant des stratégies de prise en charge adaptées.

Nous espérons que ce guide servira de ressource précieuse pour les professionnels de santé et contribuera à améliorer la qualité de vie de nos patients.

SBAITI Yassine



Liste des auteurs

SBAITI Yassine

Oncologue Médical
CHU Mohammed VI-Tanger

EL M'RABET Fatima Zahra

Professeur d'enseignement supérieur en oncologie médicale
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger
Université Abdelmalek Essaâdi
CHU Mohammed VI-Tanger



Comité de Lecture

AMZERIN Mounia

Professeur assistante en Oncologie Médicale
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger
CHU Mohammed VI-Tanger

DARIF Khadija

Professeur assistante en Oncologie Médicale
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger
CHU Mohammed VI-Tanger

LAYACHI Mohammed

Professeur assistant en Oncologie Médicale
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger
CHU Mohammed VI-Tanger

GHOZALI Niama

Oncologue Médical
CHU Mohammed VI-Tanger

SAIDI Soundos

Infirmière
Service des soins infirmiers et techniques de santé
CHU Mohammed VI-Tanger

ROCHON Florence

Infirmière spécialiste clinique en oncologie
Enseignante à la haute école de santé Genève LER Spada



Sommaire

Complications digestives

Nausées et vomissements chimio-induits	09
Constipation	17
Occlusion intestinale	24
Diarrhées	29
Mucite	37

Complications hématologiques

Anémie	42
Thrombopénie	48
Neutropénie fébrile	53
Maladie thromboembolique veineuse	61

Complications métaboliques

Hypercalcémie	70
Syndrome de lyse tumorale	76

Complications respiratoires

Dyspnée	82
Syndrome de la veine cave supérieure	89

Complications neurologiques

Neuropathies périphériques chimio-induites	95
Compression médullaire	101

Douleur en cancérologie

107

Sédation palliative en fin de vie

122

Complications digestives

Nausées et vomissements chimio-induits (NVCI)

I. Introduction :

Les nausées et Vomissements Chimio-induits (NVCI) sont un des effets indésirables redoutés par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse.

Les NVCI peuvent être responsables de complications métaboliques graves : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale chronique séquellaire, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition.

II. Etiologies :

Autres que les nausées vomissements chimio induites, les diagnostics différentiels :

Métaboliques : hypercalcémie, hyponatrémie, décompensation diabétique, Insuffisance rénale, surrénalienne et hépatique

Infectieuses : Méningite, Péritonite

Digestives : Stase gastrique, Occlusion, constipation - candidose oropharyngée

Neurologiques : HTIC, métastases cérébrales, méningite carcinomateuse

Psychologiques : anxiété

iatrogène : Opioïdes, tramadol - Digoxine - Tricycliques - Phénothiazines, radiothérapie

III. Présentation clinique des NVCI

NVCI anticipés : 24 à 48 heures avant l'administration de la chimiothérapie. L'anxiété et la sévérité des vomissements lors des cures précédentes jouent alors un rôle essentiel.

NVCI aigus : dans les 24 premières heures de la chimiothérapie.

NVCI retardés : au-delà des 24 premières.

Réfractaires : NVCI malgré un traitement bien mené.

IV. Grading :

	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Pas d'intervention indiquée.
Grade 2	Diminution des apports alimentaires sans perte de poids significative, de déshydratation ou de dénutrition.	Indication de réhydratation IV en ambulatoire, intervention médicale indiquée
Grade 3	Apport calorique et hydrique insuffisant : nécessité d'hospitalisation pour alimentation et/ou hydratation parentérale ou entérale.	Alimentation entérale par sonde naso-gastrique ou alimentation parentérale ou hospitalisation indiquée.
Grade 4		Conséquences vitales.
Grade 5		Décès

V. Facteurs de risque de NVCI :

Risque émétogène de la chimiothérapie (voir le tableau).

Facteurs de risque individuel : Sexe féminin, Age < 55 ans, Sujet anxieux, Antécédents de mal de transport, Vomissements gravidiques, Vomissements lors des chimiothérapies antérieures.

Pouvoir émetisant :

Élevé (> 90 %)	Modéré (> 30-90%)	Faible (10-30%)	Très faible (<10%)
AC (anthracycline +cyclophosphamide). Cisplatine Cyclophosphamide >1500 mg/m2 Dacarbazine Doxorubicin ≥60 mg/m2 Epirubicin >90 mg/m2 Ifosfamide ≥2 g/m2 Sacituzumab govitecan Streptozocin Carmustine >250 mg/m2	Epirubicinb ≤90 mg/m2 Irinotecan (liposomal) Methotrexate ≥250 mg/m2 Oxaliplatine Temozolomide Trabectedine Carboplatine Daunorubicin Cyclophosphamide ≤1500 mg/m2 Doxorubicin < 60 mg/m2 Amivantamab Busulfan	Ado-trastuzumab emtansine Cabazitaxel Docetaxel Doxorubicin (liposomal) Enfortumab vedotin- Eribulin Etoposide 5-Fluorouracil (5-FU) Gemcitabine Ixabepilone Methotrexate< 250 mg/m2 Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Pemetrexed Topotecan	Atezolizumab Avelumab Bevacizumab Bleomycin Cetuximab Cemiplimab- Methotrexate ≤50 mg/m2 Nivolumab Panitumumab Pembrolizumab Pertuzumab Ramucirumab Temsilolimus Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

VI. Traitement disponible :

Anti émetiques disponibles au Maroc.

	Anti-5-HT3	Anti NK1	Anti D2
Voie orale	Ondansétron Chemose 8 mg* ONSET 8 mg* Granisétron Granisétron cooper 1 mg* Sancuso 34.3 mg* patch	Aprépitant Emend125/80mg*	Métoclopramide Cloprame10mg* Digestine 16 mg* Primpéran 10 mg* Vomistop 10mg, 20 mg* Métopimazine Vogalene 15 mg* Vogalene 0.001 sirop* Vogalene 0.004 goutte*.
Voie parentérale	Ondansétron Ondansétron GT 8mg/ml* Ondansétron Mylan 8mg/4ml* Ondansétron norman 8mg/4ml* Onset 8mg/4ml* Chemose 2MG/ML*		Métoclopramide Cloprame10mg/2ml* Primpéran 10 mg/2ml* Vomistop 10mg/2ml* Métopimazine Vogalene10 mg/1ml

1. Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) ou sétrons :

Deux de première génération : Ondansétron et Granisétron.

Molécule de seconde génération : Le palonosétron

Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, constipation et élévation transitoire des transaminases.

2. Les corticoïdes :

Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone, hydrocortisone.

3. Les antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (Anti NK1) :

L'aprépitant (Emend®).

Effets secondaires les plus fréquents : troubles digestifs (constipation, diarrhée, dyspepsie, éructations), asthénie, anorexie et hoquet.



A SAVOIR :

L'aprépitant est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4, Attention aux interactions médicamenteuses :

Avec les corticoïdes : La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50%, La dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %.

4. Formes combinées (Anti-NK1 + 5HT3) :

Le NEPA (association fixe orale de nétupitant 300 mg et palonosetron 0.5 mg ,AKYNZEO®, s'administre 1 heure avant la chimiothérapie par cisplatine au J1 uniquement

5. Les antagonistes des récepteurs à la dopamine 2 (Anti D2) :

Les molécules disponibles sont le métoclopramide Primperan®, la metopimazine et l'alizapride Plitican®

Effets indésirables : Somnolence, troubles extrapyramidaux exceptionnels pour le metoclopramide

6. Neuroleptique :

Olanzapine Zyprexa® PO , Chlorpromazine Largactil® ou Haloperidol Haldol® gouttes/ IV/cp

Effets indésirables : Somnolence, syndrome malin des neuroleptiques.

7. Règles hygiéno-diététiques :

- Favoriser l'hydratation
- Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas/collations /jour
- Privilégier des petits repas froids, éviter les aliments gras/frits/épiciés
- Manger lentement
- Boissons selon les goûts du patient entre les repas (eau, infusion, jus de pomme, coca), si besoin avec une tasse fermée et une paille (limitation des odeurs)
- Maintenir une position assise 30 minutes après les repas (à défaut, en décubitus latéral droit).

VII. Indications :

1. Chimiothérapie hautement émétisante :

J1	J2 , J3 , J4
Option A : <ul style="list-style-type: none">• Olanzapine 5–10 mg .• Aprepitant 125.• Sétron : Ondansetron 16 mg PO en deux fois ou Granisétron .• Dexamethasone 12 mg PO/IV , (soit 80mg de Prednisolone) .	<ul style="list-style-type: none">• Olanzapine 5–10 mg PO J2 , J3 , J4• Aprepitant 80 mg PO J2 , J3 .• Dexamethasone 8 mg(soit 60mg de Prednisolone) . J2 , J3 , J4 .
Option B : <ul style="list-style-type: none">• Aprepitant 125.• Sétron : Ondansetron 16 mg PO en deux fois ou Granisétron.• Dexamethasone 12 mg PO/IV(soit 80mg de Prednisolone) .	<ul style="list-style-type: none">• Aprepitant 80 mg PO J2 , J3 .• Dexamethasone 8 mg(soit 60mg de Prednisolone). J2 , J3 , J4 .

2. Protocole modérément émétisant :

J1	J2 , J3
Option A : <ul style="list-style-type: none">• Sétron : Ondansetron 16 mg PO en deux fois .• Dexamethasone 12 mg PO/IV , (soit 80mg de Prednisolone) .	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethasone 8 mg(soit 60mg de Prednisolone) . J2 , J3 . OU <ul style="list-style-type: none">• Sétron : Ondansetron 16 mg PO en deux fois . J2 , J3• Aprepitant 80 mg PO J2 , J3
Option B : <ul style="list-style-type: none">• Aprepitant 125.• Sétron : Ondansetron 16 mg PO en deux fois ou Granisétron patch .• Dexamethasone 12 mg PO/IV , (soit 80mg de Prednisolone) .	

3. Protocole Faiblement émétisant :

Corticoïde, Sétron, ou Métoclopramide

4. Protocole très faiblement émétisant :

Rien.

5. Prise en charge des NVCI anticipées :

Les benzodiazépines ont montré un intérêt pour la prévention et le traitement des NVCI anticipées.

Ex : = Alprazolam Xanax® m 0,25 à 0,5mg, à renouveler 3 fois.

6. Prise en charge des NVCI réfractaires :

Avant de parler de NVCI réfractaires, il est recommandé de s'assurer que la prophylaxie adaptée au risque de chimiothérapie a bien été prescrite et observée.

L'ASCO et l'ESMO/MASCC considèrent l'olanzapine comme l'option thérapeutique de choix pour les patients qui n'en ont pas reçu en prophylaxie.

Modalités	
Introduction d'une nouvelle molécule (Option MASCC/ESMO-ASCO)	Olanzapine : O-LINE 5 mg/j durant 5 jours . Sétron : Nouvelle molécule 12h après la première Halopéridol : Haldol® 0,5 à 2 mg po ou IV/4-6h
Intensification du traitement	Aprépitant : Emend® Nouvelle cure : 80 mg deux à trois jours supplémentaires. Sétron : Nouvelle injection 12h après la précédente

Fiche pratique :

Protocole hautement émétisant :

Ondansétron (ONSET® 8 mg/12h) à J1 + Aprépitant 125 (Emend® 125 mg) puis 80 mg J2 J3 + Dexaméthasone 12 mg PO, (ou de Prednisolone 80 mg) à J1 puis 8mg (soit 60 mg de prednisolone) à J2 J3 J4

Protocole modérément émétisant :

Ondansétron (ONSET® 8 mg/12h) à J1 + Dexaméthasone 12 mg PO, (ou de Prednisolone 80 mg) à J1 puis 8mg (soit 60 mg de prednisolone) à J2 J3.

Faiblement émétisant :

Métocolopramide (cloprame®) 10 mg *3 à J1.

Références :

NCCN Guidelines Antiemesis Version 2.2022 — March 23, 2022

AFSOS, Prise En Charge Des Nausées-Vomissements Chimio-Induits, MAJ 15/12/2017

Hashimoto H, Abe M, Nakao M, Mizutani H, Sakata Y, Fujita Y, Nishimura T, Hirano K, Okada H, Inui N, Sakata Y, Iihara H, Zenda S, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Yanai T, Iwasa S, Yamamoto N, Ohe Y. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating olanzapine 5 mg combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: J-FORCE Study. ASCO 2019, #11503.

B U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / National Institutes of Health / National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017

F. Roila¹, A. Molassiotis², J. Herrstedt³, M. Aapro⁴, R. J. Gralla⁵, E. Bruera⁶, R. A. Clark-Snow⁷, L. L. Dupuis⁸, L. H. Einhorn⁹, P. Feyer¹⁰, P. J. Hesketh¹¹, K. Jordan¹², I. Olver¹³, B. L. Rapoport¹⁴, J. Roscoe¹⁵, C. H. Ruhlmann³, D. Walsh¹⁶, D. Warr¹⁷ & M. van der Wetering¹⁸ on behalf of the participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015*

Constipation

I. Introduction :

La constipation est un problème courant chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé et la cause d'une morbidité importante dans ce groupe de patients.

Survient chez la plupart des patients atteints d'un cancer avancé. Plus fréquente chez les personnes âgées et les patients sous morphiniques.

II. Définition :

La constipation est définie comme une insatisfaction vis-à-vis la défécation :

- Soit les selles sont trop peu fréquentes
- Soit il existe une difficulté à évacuer les selles.
- Soit les deux.

La constipation chronique est basée sur les critères de Rome III (présence de deux des symptômes pendant au moins 12 semaines au cours des 12 mois précédents (pas nécessairement consécutivement)) :

- Efforts lors de la défécation ;
- Selles grumeleuses ou dures ;
- Sensation d'évacuation incomplète ;
- Sensation de blocage ou d'obstruction anorectale ;
- Procédures d'évacuation manuelle pour éliminer les selles ;
- < 3 selles par semaine.

A noter que la constipation est un symptôme et non pas une maladie.

III. Grading :

Grade 1 : Symptômes occasionnels ou intermittents ; utilisation occasionnelle d'émollients fécaux, de laxatifs, de modifications alimentaires ou de lavements.

Grade 2 : Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; limitation des activités de la vie quotidienne (AVQ).

Grade 3 : Constipation avec évacuation manuelle indiquée ; limitant les soins auto-administrés.

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; intervention urgente indiquée.

IV. Etiologies :

Causes organiques	
Médicaments	Opiïdes+++ , antiacides, antitussives, anticholinergique(scopolamine), antidépresseurs, antiémétiques(sétrons), neuroleptiques(tricyclique), fer, diurétiques, agents cytotoxiques.
Troubles métaboliques	Déshydratation, hypercalcémie, hypokaliémie, urémie, diabète, hypothyroïdie.
Troubles neuromusculaires	Myopathie.
Troubles neurologiques	Dysfonction du système autonome, tumeurs cérébrales ou médullaires, compression médullaire.
Effet de masse	Masse abdominale ou pelvienne, fibrose radio-induite, carcinose péritonéale.
Douleur	Douleur suite au cancer, douleur osseuse, douleur ano-rectale.
Causes fonctionnelles	
Alimentation	Régime faible en fibres, anorexie, apports alimentaires et hydriques faibles.
Environnement	Manque d'intimité, besoin d'assistance pour la défécation, problèmes culturels.
Autres facteurs	Sédentarité, âge, dépression, sédation.

V. Diagnostic :

1. Anamnèse :

La constipation doit être recherchée chez tous les patients cancéreux.

Une anamnèse précise devrait faire ressortir :

- Fréquence des selles ; Consistance des selles ; Présence ou absence de l'envie de déféquer ; Sensation complète ou incomplète de l'évacuation ; Utilisation actuelle et antérieure de laxatifs.

La recherche des étiologies possibles de la constipation, notamment :

- Les habitudes alimentaires et de boisson ; Prise médicamenteuse ; Niveau d'activité physique ; Syndrome du côlon irritable préexistant ou maladie diverticulaire ; Facteurs environnementaux (par exemple, manque d'intimité, besoin d'aide, alité).

2. Examen clinique :

Examen abdominal et un toucher rectal.

Si constipation dans le cadre d'un syndrome de compression médullaire réaliser un examen neurologique complet, (évaluation du tonus du sphincter anal et de la sensibilité rectale).

3. Examens paracliniques :

Pas de façon systématique ;

Un simple ASP peut être indiquée pour exclure une occlusion intestinale ou un fécalome.

En cas de suspicion clinique, ionogramme, Bilan thyroïdien....

VI. Prise en charge :

La prévention reste la meilleure option.

La prise en charge de la constipation doit être personnalisée.

Les causes réversibles de la constipation doivent être traitées et les facteurs aggravants doivent être minimisés.

1. Mesures non médicamenteuses :



- Augmentation de l'apport en fibres alimentaires (consommation d'aliments riches en fibres, le jus de pruneau est couramment utilisé pour soulager la constipation).
- Augmentation de l'apport hydrique.
- Assurer l'intimité et le confort pour permettre au patient de déféquer normalement.
- Encourager l'activité et une mobilité accrue dans les limites du patient (même lit à chaise).
- Prescription systématique des laxatifs chez les patients sous opioïdes.

2. traitement médicamenteux : Laxatifs :

Principe de base :

Ne pas utiliser un laxatif lubrifiant sur une longue période (risque d'irritation locale).

Administer le laxatif de manière systématique et régulière.

Évaluer l'efficacité après 48 à 72 heures et ajuster progressivement la dose. Trouver une dose qui permet des selles faciles et sans douleur, au moins trois fois par semaine.

En cas d'échec ou d'effets secondaires, utiliser une combinaison de deux laxatifs ayant des mécanismes d'action différents.

Les suppositoires et les lavements sont le traitement de première intention lorsque le toucher rectal objective la présence de selles dans le rectum ou fécalome.

Les lavements ne sont utilisés qu'en cas d'échec du traitement oral.

Contres indications aux lavements : Neutropénie ou thrombopénie. Iléus paralytique ou occlusion ; Chirurgie colorectale ou gynécologique récente. Traumatisme anal ou rectal récent ; Colite inflammatoire sévère ou infection intra abdominale. Mégacôlon. Radiothérapie abdominale récente.

Laxatifs disponibles au Maroc :

Laxatifs osmotiques	Macrogol FORLAX® MOVICOL® Posologie : 1 à 2 sachets par jour en une seule prise le matin.	Lactulose Duphalac®sachet Duphalac®solution buva Lactulax®sirop Osmolax®solution buv Transilac®sachet Posologie : 15 à 45 ml par jour en 1 à 2 prises ou 1 à 2 sachets par prise.
Laxatifs stimulants	Bisacodyle Contalax 5 mg® Posologie : 5 à 10 mg le soir	Séné, aloès, cascara, Lixifor® Posologie : Une gélule le soir.
Laxatifs par voie rectal	Glycérol Cristal Nour® Posologie : 1 suppo/j 5 à 20 min avant l'effet attendu, à renouveler en cas de besoin.	Glycérine ZETALAX® Posologie : 1 récipient unidose par jour5 à 20 min avant l'effet attendu

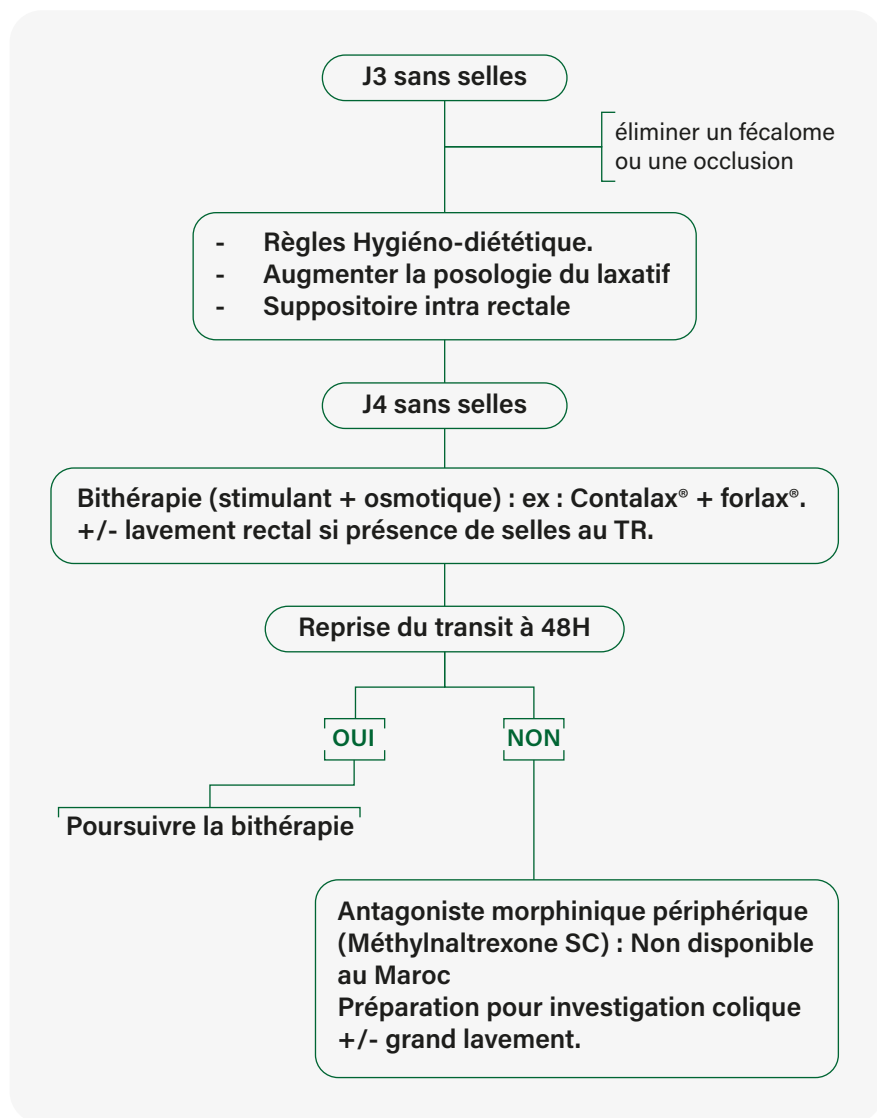
Constipation due aux opioïdes :

Sauf contre-indication par une diarrhée préexistante, tous les patients recevant des opioïdes doivent être mis sous laxatifs.

Les laxatifs stimulants sont généralement préférés, associés avec un laxatif osmotique en cas d'échec.

En cas de persistance de la constipation, les antagonistes opioïdes périphériques tels que la méthylnaltrexone ou le naloxégol (non disponible au Maroc) peuvent avoir un intérêt.

Fiche pratique : constipation sous opioïde :



Références :

- Tomasz Dzierżanowski, Sebastiano Mercadante; Constipation in Cancer Patients — an Update of Clinical, Palliative and Supportive Care Evidence.2020
- P. J. Larkin, N. I. Cherny, D. La Carpia, M. Guglielmo, C. Ostgathe, F. Scotte' & C. I. Ripamonti, Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines on behalf of the ESMO Guidelines Committee2018
- Andrew Davies, Charlotte Leach, Ricardo Caponero, Andrew Dickman, David Fuchs, Judith Paice, Anton Emmanuel . MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer 2019
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R (2016) Bowel disorders. *Gastroenterology* 150:1393– 1407
- Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B et al (2018) Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J*
- Laugsand EA, Skorpén F, Kaasa S, Sabatowski R, Strasser F, Fayers P, Klepstad P (2015) Genetic and non-genetic factors associated with constipation in cancer patients receiving opioids. *Clin Transl Gastroenterol* 6:e90
- Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ (2013) Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 10. Art. No.: CD010270

Occlusion intestinale

I. Introduction :

L'occlusion intestinale maligne est une complication fréquente chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé, en particulier les localisations coliques et gynécologiques. Survient chez 5,5%-51% des patientes atteintes de tumeurs malignes gynécologiques (en particulier cancer de l'ovaire) et chez 10 % à 28 % des patientes atteintes d'un cancer colorectal.

C'est une obstruction complète ou partielle, mécanique ou fonctionnelle qui empêche le transit et la digestion.

II. étiologies :

Occlusion mécanique	Occlusion fonctionnelle
<p>Occlusion extrinsèque : compression extrinsèque, masse omentale ou mésentérique, adhérence abdominale ou pelvienne, fibrose post-radique, carcinose péritonéale.</p> <p>Obstacle intra-luminal : par une lésion tumorale endoluminale</p>	<p>Troubles de la motricité intestinale : infiltration tumorale du mésentère ou du muscle et des nerfs intestinaux, atteinte maligne du cœliaque plexus.</p> <p>Troubles de la motilité intestinale : neuropathie paranéoplasique, pseudo-obstruction paranéoplasique.</p> <p>Troubles métaboliques : hypokaliémie, hypercalcémie</p>

III. Diagnostique :

1. Clinique :

La triade : douleur, nausées/vomissements (parfois fécaloïdes), arrêt des matières et des gaz.

Selon la localisation de l'occlusion :

Haute : Intolérance alimentaire absolue avec vomissements+++ , ventre plat et douloureux.

Basse : Intolérance alimentaire relative, météorisme, arrêt franc des matières, vidange diarrhéique.

2. Paraclinique :

En première intention : ASP debout de face et coupoles.

Examen de référence : TDM abdomino-pelvien.

Biologie : Nfs, ionogramme, urée, créatinine, CRP, TP, TCA, bilan pré-opératoire.



Figure 1 : Aspect scanographique d'une occlusion sur carcinose péritonéale.

IV. Traitement :

Principe de base :

Éliminer un iléus médicalement curable : constipation opiniâtre, étiologie non néoplasique à l'occlusion (bride, hernie, entérite radique).

Identifier une urgence chirurgicale : perforation, volvulus, strangulation.

Toujours discuter une indication chirurgicale en RCP.

1. Stratégie thérapeutique :

Expliquer les symptômes et sensibiliser le patient, ses proches et les membres de l'équipe à parfois, « vivre avec » les vomissements.

Expliquer les traitements au patient et à ses proches. Laisser le patient choisir les limites de son inconfort. Autoriser des prises orales de consistances adaptées.

2. Traitement chirurgical et endoscopique

Chirurgie :

Demander un avis de chirurgie de façon systématique.

Il n'y a pas de consensus mais reste le traitement optimal en cas d'occlusion d'origine maligne.

Contres indication :

Ascite, carcinose, masse intra-abdominale palpable, obstacles multiples, irradiation préalable, OMS altéré.

Moyens chirurgicaux : exérèse tumorale (nodules de la carcinose), dérivations, stomies.

Traitement endoscopique :

prothèse endoscopique et drainage percutanée par voie endoscopique

Contre-indications :

sténoses multiples, carcinose péritonéale.

Traitement endoscopique palliatif :

pose d'une prothèse colique ou duodénale.

Gastrostomie :

Reste une option de recours en cas de vomissements incontrôlable par un traitement médical.

Sonde nasogastrique :

Utilisée en cas d'obstruction inopérable. Elle peut être utilisée temporairement pour réduire une grande quantité de sécrétions avant le début du traitement pharmacologique.

Évaluation quotidienne :

Si volume > 500 mL : maintien de la sonde.

Si volume ≤ 500 mL : siphonage pendant 24-28 heures.

Si volume ≤ 500 mL pendant 24 – 48 heures de siphonage : retrait de la sonde.

3. Traitement médical :

Corticoïdes	Actions anti-œdémateuse, anti-inflammatoire, antiémétique, co-antalgique : Méthylprednisolone : 1 à 4 mg/kg/j en IV par 24 h pendant 5 à 10 jours. Dexaméthasone : 0,25 à 1 mg/kg/j par 24h pendant 5 à 10 jours.
Les antisécrétoires	Actions antispasmodique, antiémétique et antisécrétoire : Analogues de la somatostatine : Ocréotide(SANDOSTATINE®) : 300 à 600 ug/j SC ou IV. Butylbromure de scopolamine (SCOBUREN®) : non disponible au Maroc.

Antiémitique	Métoclopramide (CI si occlusion complète) : 10 mg 3 fois par jour po, sc ou iv. Halopéridol : 5 à 15 mg/24 en sc. Ondansétron : 4 à 8 mg sc ou iv toutes les 12 à 24 h.
Antalgique	Morphine : à titrer selon l'intensité de la douleur. Métamizole(BRALGIN M®) : anti-spasmodique , 0.5 à 1 g chaque 6 à 8 heures. Hyoscine butylbromide(SPASMOPAN®) : 10 à 40 mg chaque 6 à 8 heures.
IPP (en cas d'occlusion haute)	Oméprazole : 40 mg toutes les 24 Heures.

Nutrition et hydratation

Réserver la nutrition parentérale aux patients jeunes, en bon état général (Karnofsky > 50) et avec une espérance de vie de plus de 3 mois.
Dans les autres cas, hydratation seule.

Fiche pratique : traitement symptomatique de l'occlusion sur carcinose :

De J1 à J3 :

Antiémitiques : Halopéridol 5 à 15 mg/j en continu ou discontinu chaque 8h en SC, ou Ondansétron 4 à 8 mg par jour, contre-indication du métoclopramide en cas d'occlusion complète.

Corticoïdes : méthylprednisolone 1 à 4mg/kg/j ou Dexaméthasone 0 ;25 à 1 mg/kg/j pendant 5 à 10 jours.

Anti sécrétoire gastrique : IPP : oméprazole 40 mg/j/.

Antalgique : selon l'intensité de la douleur.

SNG : pas de façon systématique, si vomissements francs ou distension abdominale importante, à enlever si sécrétions < 500 cc/24h.

Évaluation à J4 :

Si levé d'occlusion : Diminution progressive de la corticothérapie jusqu'à dose minimale efficace (voir arrêt).

Si pas de levé de l'occlusion : analogue de la somatostatine : Octréotide 600 µg/j IV ou SC.

Les autres traitements à poursuivre en fonction de leur efficacité.

Évaluation à J7 :

Si levé d'occlusion : arrêt de l'analogue de la somatostatine

Si pas de levé de l'occlusion : augmentation possible de ocréotide à 900 Ug/j jusqu'à J9.

Évaluation à J9 :

Si pas de levé de l'occlusion : discuter la faisabilité d'une gastrostomie de décharge.

Références :

Recommandations de la SFAP. Occlusion intestinale sur carcinose péritonéale : recommandations de bonnes pratiques cliniques 2012.

LAVAL G. et al. La prise en charge des occlusions sur carcinose péritonéale. Hépatogastro2007, 14(6) : 465-473.

RIPAMONTI C. et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 2011, 9: 223-233.

NCCN Guidelines version 2.2012. Palliative care,
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf

Diarrhée

I. Définition :

Un symptôme fréquent en oncologie et peut amener à une adaptation de doses. Il est important de l'objectiver et de la traiter efficacement, car elle peut significativement détériorer la qualité de vie des patients.

Elle est définie par l'émission de plus de trois selles de consistance très molle à liquide par jour. Elle est qualifiée d'aiguë lorsqu'elle est d'apparition brutale et qu'elle évolue depuis moins de 2 semaines.

II. Classification :

Grade	Description CTCAE
1	≤ 3 selles / jour en + / baseline
2	4 à 6 selles / jour en + / baseline
3	≥ 7 selles / jour en + / baseline
4	Mise en jeu du pronostic vital
5	Décès

III. Evaluation :

A. Interrogatoire et signes de gravité :

- Différencier la diarrhée vraie de la fausse diarrhée du constipé et l'émission de selles liquides par incontinence anale.

- Ancienneté de la diarrhée

- Aspect des selles :

- Glairosanglantes : diarrhée sécrétoire
- Glaireuses, jaunâtres ou grises adhérentes à la cuvette : malabsorption

L'interrogatoire recherche aussi une cause (traitements anti cancéreux, antibiotique, utilisation de laxatif, changement alimentaires ...).

B. Examen clinique :

Rechercher les signes d'une déshydratation (muqueuse, pli cutané, diurèse...).

Auscultation abdominale à la recherche d'un changement des bruits intestinaux.

Palpation abdominale (sensibilité, masse abdominale ...).

Retentissement de la diarrhée (calcul IMC).

C. Examens complémentaires :

Des examens complémentaires peuvent permettre d'évaluer la sévérité et d'étayer la cause de diarrhée:

- **Examens biologiques** (NFS, ionogramme sanguin, magnésémie, créatinine, CRP, voire TSH),
- **Tomodensitométrie** (Si suspicion de complication : occlusion, perforation, entérocolite),
- **Une coproculture** est réalisée en cas de suspicion de Clostridium difficile ou autre diarrhée infectieuse.



REFLEXE :

rechercher les signes de gravité (Indication d'hospitalisation) +++

Déshydratation importante, Fièvre, Saignement, Crampes et douleurs abdominales, Troubles de la conscience, Insuffisance rénale, Neutropénie fébrile C ; Sepsis ; État de choc ; Troubles hydroélectriques ; Oligurie, soif ; Antécédent d'hospitalisation pour diarrhée , diarrhée grade 3.

IV. Causes de diarrhée chez le patient atteint de cancer :

Les causes potentielles sont multiples : principalement les causes liées aux traitements des cancers, les causes liées à la maladie elle-même ou à sa progression et les autres causes (fortuites ou liées aux traitements de support)

Liés à la tumeur	Les tumeurs neuroendocrines (TNE), le cancer colorectal, Le carcinome médullaire de la thyroïde, les lymphomes et les tumeurs pancréatiques.	
Liés aux traitements	Chimiothérapie	5 fluorouracile et capécitabine. Irinotecan(diarrhée aigue ou retardée). Taxanes (cabazitaxel, docétaxel et paclitaxel) Les anthracyclines (doxorubicine liposomale pégylée).
	Thérapies ciblées	Les inhibiteurs d'EGFR,inhibiteurs de mTOR,inhibiteurs des CDK 4/6 , anti-PARP

Liés aux traitements	Immunothérapie	Ipilimumab seul ou en association avec nivolumab.
	Radiothérapie	Le plus souvent en cas de radiothérapie pelvienne.
	Procédures chirurgicales	Résection intestinale, hémicolectomie
Infectieuse	Gastro-entérite virale, Colite à <i>C. difficile</i> , Infection bactérienne ou parasitaire, Candidose.	



Urgence : entérocolite neutropénique

Complication aiguë **potentiellement mortelle** de la chimiothérapie.

Inflammation de la paroi intestinale possiblement d'origine bactérienne.

Neutropénie (grade 4 le plus souvent) + fièvre ou une hypothermie, symptômes digestifs non spécifiques comme des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, un ballonnement, une diarrhée parfois sanglante.

Paraclinique : NFS, CRP, Urée, créatinine, ionogramme, hémoculture ; coproculture à la recherche d'un *Clostridium difficile*.

La tomодensitométrie a un intérêt diagnostique : Anses intestinales distendues et un iléus, un épaississement concentrique de la paroi intestinale (> 3 à 5 mm), des collections de liquide péricolique ou des abcès, voire une pneumatose intestinale.

Le traitement repose : **hospitalisation en urgence**, avec repos digestif strict et nutrition parentérale, des antalgiques, **une antibiothérapie à large spectre**.

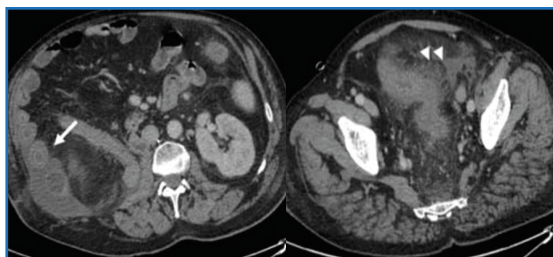


Figure 1 : Entérocolite neutropénique chez un patient en aplasie fébrile.

V. Traitement :

A. Principes de bases :

- Traitement étiologique si possible.
- Si diarrhée infectieuse (en particulier par clostridium) , traitement anti-infectieux en premier
- Revoir la prescription médicamenteuse en suspendant temporairement les laxatifs (après avoir éliminé une fausse diarrhée).

B. Mesures non pharmacologiques :

- Adapter le régime alimentaire :
- Proposer un régime riche en liquides.
- Encourager une alimentation riche en : riz, pâtes, biscottes, bananes, et éviter les laitages, épices, café, alcool, graisses , préférez des aliments vapeurs , neutres sans sauce ,fractionner les repas ,
- Assurer une hydratation adéquate et corriger les déséquilibres électrolytiques. Veiller à maintenir une hygiène rigoureuse après chaque évacuation de selles liquides.

C. Mesures pharmacologiques :

Le lopéramide (Imodium® 2 mg)

Opioïde synthétique qui se lie aux récepteurs opioïdes mu dans la paroi intestinale et inhibe le péristaltisme.

Il permet de réduire la perte de liquide et d'électrolytes, diminue le volume fécal et augmente la consistance des selles.

Dose initiale de 4 mg, suivie de 2 mg toutes les 4 heures ou de 2 mg après chaque selle molle, avec un maximum de 16 mg/jour.

Le racécadotril (Tiorfan®)

Le racécadotril est un traitement symptomatique de la diarrhée avec effet antisécrétoire intestinal.

Trois gélules de 100 mg réparties dans la journée, de préférence au début des trois principaux repas, jusqu'au retour de selles normales.

La diosmectite (Smecta®)

L'octréotide :

Efficace pour le contrôle de la diarrhée associée à un certain nombre d'affections comme le syndrome carcinoïde.

100 – 150 microgrammes sous cutané 3 fois par jour.

Antidiarrhéiques disponibles au Maroc :

Ralentisseurs du transit	Lopéramide Imodium® Loperium® Blaishal® Posologie : Dose initiale de 4 mg, suivie de 2 mg toutes les 4 heures ou de 2 mg après chaque selle molle, avec un maximum de 16 mg/jour.
Antisécrétoires intestinaux	Racécadotril Tiorfan adulte® Posologie : 100 mg 3 fois/j
Pansement digestif	Diosmectite Smecta® Posologie : 1 sachet 3 fois/j

D. Indications :

1. Diarrhée non compliquée : grade 1 et 2 sans signes de gravité.

De manière conservatrice à domicile avec une hydratation orale, une modification du régime alimentaire (cf. mesures générales) et un traitement antidiarrhéique.

Lopéramide 4 mg, suivie de 2 mg toutes les 4 heures ou de 2 mg après chaque selle molle, avec un maximum de 16 mg/jour.

En cas de persistance plus de 24 heures :

Nouvelle évaluation clinique peut être proposée (état d'hydratation, bilan biologique à la recherche d'une neutropénie ou d'anomalie électrolytique, coproculture).

Une diarrhée persistante légère à modérée malgré des doses élevées de lopéramide peut faire **envisager l'ajout d'octréotide ou d'autres molécules comme racécadotril et diosmectite.**

En cas de diarrhées non résolutes :

Pour les diarrhées non résolutes après un traitement bien conduit (lopéramide, racécadotril, diosmectite, octréotide), un gastroentérologue doit être consulté.

2. Diarrhée compliquée :

Présentent une diarrhée de grade 3 ou 4 et/ou qui présentent des signes ou symptômes de gravité, nécessitent une prise en charge plus agressive.

Ces patients justifient une hospitalisation pour une réhydratation intraveineuse, une surveillance de l'état cardiovasculaire, une surveillance des constantes biologiques. Une coproculture est réalisée et un avis spécialisé est demandé en cas de diarrhées sanglantes.

Administration de OCTREOTIDE dose de 100–150 µg 3 fois par jour, ou IV (25 to 50 µg/h) en cas de déshydratation sévère avec escalation de la dose jusqu'à 500 µg, administration d'une antibiothérapie (e.g. fluoroquinolone) doit être discuté.

E. Cas particulier : prise en charge de la colite a clostridium Difficile :

Isolement type « contact » avec mesures spécifiques (gants, lavage des mains au savon puis au SHA, désinfection des chambres à l'eau de javel).

Arrêt de l'antibiotique imputable en cours dans la mesure du possible, éviter IPP, éviter ralentisseurs du transit (lopéramide), éviter probiotiques.

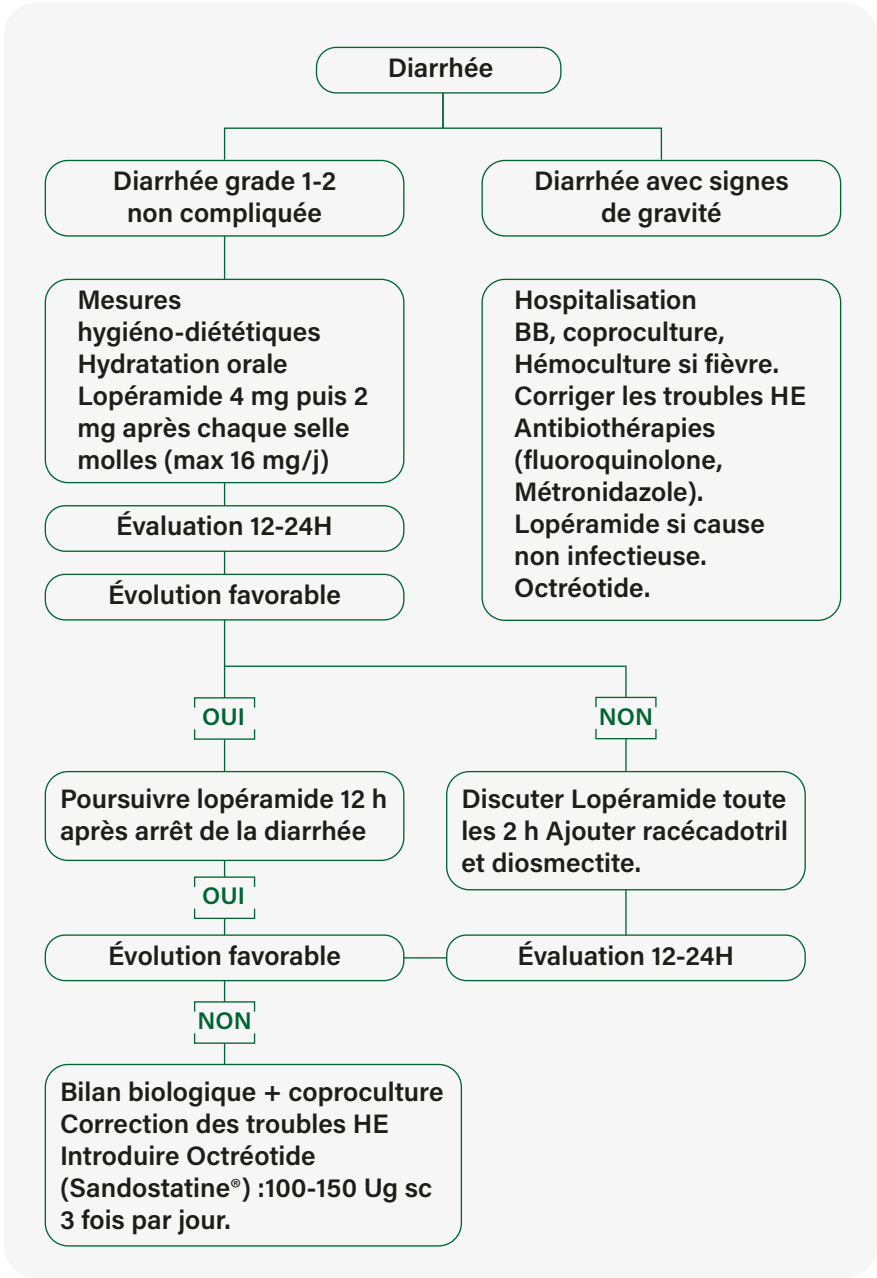
Antibiothérapie :

1er 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).

Fiche pratique : Diarrhée



Références :

Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018 ; 29 : iv126-42

US Department of health and human services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0.

Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol. 2004; 22 (14): 2918-2926.

SNFGE. Diarrhée aiguë. Avril 2018.

Mucite

I. Introduction :

La mucite est un effet secondaire courant des traitements anticancéreux et de la radiothérapie qui peut affecter n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal.

Définie comme des lésions inflammatoires et/ou ulcéreuses du tractus buccal et/ou gastro-intestinal. Le traitement anticancéreux et la radiothérapie dans le cancer de la tête et du cou sont deux des principales causes de la mucite en cancérologie.

II. Facteurs de risque :

Liés au patient :

- Age (>65 ou <20).
- Sexe féminin.
- Dénutrition.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire.

Liés au traitement :

- Traitements anticancéreux : Radiothérapie (dose et fraction), chimiothérapie (dose, intensité et cytotoxique utilisé).
- Effets secondaires des traitement anti cancéreux : myélosuppression, neutropénie, immunosuppression
- Utilisation des médicaments : Antidépresseurs, opiacés, antihypertenseurs, antihistaminiques, diurétiques, sédatifs.
- Insuffisance de la fonction rénale ou hépatique, dénutrition, déshydratation.

III. Diagnostic :

Le diagnostic de la mucite est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique.

Le temps entre l'administration de la chimiothérapie ou radiothérapie et l'apparition de la mucite est souvent suffisant pour établir le diagnostic.

Les mucites radio-induites :

Elles se présentent généralement comme une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis des ulcérations irrégulières et de grande taille. Elles apparaissent dans la bouche sur les muqueuses non kératinisées, avec extension œsophagienne possible. Une surinfection fongique est généralement associée.

Les premiers signes et symptômes surviennent généralement après utilisation d'une dose de 15 Gy, avec une ulcération des membranes après 30 Gy.



Figure 1 : Aspect d'une mucite chez un patient sous radiothérapie

Les mucites chimio-induites :

Elles se présentent en général comme les mucites radio-induites sous la forme d'une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis d'ulcérations irrégulières et de grande taille pouvant s'étendre et se surinfecter. Elles apparaissent généralement dans les 3 à 5 jours suivant l'administration d'un traitement et disparaissent en général en 2 semaines avec une prise charge adaptée.

Les mucites sous thérapies ciblées :





Elles sont différentes des mucites chimio- et radio-induites. Lésions muqueuses érythémateuses, voire ulcérées, hémorragiques. Les lésions se développent rapidement en général, en quelques jours ou semaines après l'introduction du traitement, pour s'atténuer progressivement ensuite.

Cas particulier : Mucites sous inhibiteurs de mTOR :



Elles correspondent quasi exclusivement à des ulcérations de type aphthoïdes, arrondies, de petite taille avec ou sans halo érythémateux péri-lésionnel. Elles sont localisées préférentiellement au niveau des muqueuses non kératinisées, sans atteinte du tractus digestif. Apparition en général dans les 5 à 15 jours suivant l'instauration du traitement.

IV. Grading :

Grade I	Asymptomatique ou légèrement symptomatique.	
Grade II	Douleur modérée ou ulcère sans retentissement sur l'alimentation par voie orale. Adaptation du régime est indiquée	
Grade III	Douleur sévère avec un retentissement sur l'alimentation par voie orale.	
Grade IV	Mise en jeu du pronostic vitale ; une intervention en urgence est indiquée.	
Grade V	Décès	

V. Prévention :

- Inspection quotidienne de la muqueuse buccale.
- Elimination des sources de traumatisme (p. ex. prothèses mal ajustées, dents fracturées ou infectées).
- Lubrification des lèvres avec de la vaseline (stérile), un baume à lèvres ou une crème pour les lèvres.
- Boire suffisamment de liquides pour garder la bouche humide.
- Bonne hygiène bucco-dentaire.
- Bain de bouche sans alcool au réveil et au moins quatre fois par jour après le brossage
- Entretien des prothèses dentaires.
- Eviction des stimuli douloureux : tabagisme, alcool, certains aliments (tomates, les agrumes, les boissons chaudes et les aliments épicés, chauds...).

VI. Traitement :

Le traitement des mucites consiste principalement en des soins de support.

À ce jour, il n'existe pas de recommandations spécifiques à la prise en charge des mucites sous thérapie ciblée, mais il existe des recommandations générales applicables à l'ensemble des traitements.

Le traitement repose principalement sur l'utilisation de bains de bouche.

Le traitement standard des mucites repose sur l'hygiène buccodentaire, l'utilisation locale de corticoïdes, d'anesthésiques, d'antalgiques et d'antiulcéreux.

Selon MASCC et ESMO

Soins bucco-dentaires : toutes les actions de routine effectuées par le patient ou le prestataire de soins pour réduire la charge bactérienne dans la cavité buccale.

Le rinçage par des solutions salines ou sodium des bicarbonates augmente la clairance orale, ce qui peut être utile pour maintenir l'hygiène bucco-dentaire et améliorer le confort du patient.

Agents anti-inflammatoires : Bains de bouche à base de benzydamine (non disponible au maroc).

Photobiomodulation (non disponible au maroc): c'est une technique qui utilise le laser et de la luminothérapie utilisant l'énergie de bas niveau pour stimuler les réponses biologiques.

Cryothérapie : Il est recommandé d'utiliser 30 min de cryothérapie orale pour prévenir la mucite chez les patients recevant un bolus 5-FU CT

Morphiniques :

Un bain de bouche topique à base de morphine à 0,2 % (2 mg/ml) est suggéré pour le traitement de la douleur associée à la mucite. (Préparer une solution à base de morphine 2 mg/ml, donner 15 ml de solution, la garder dans la bouche pendant 2 minutes puis la cracher. Répéter toutes les 3 heures au besoin).

Fentanyl transdermique : pourrait être efficace pour traiter la douleur due à la mucite buccale.

Mucite sous Thérapies ciblées :

- Soins bucco-dentaires
- Bain de bouche contenant du bicarbonate de sodium : quatre à six fois par jour.
- Chewing-gum, bonbons, substituts salivaires ou sialogogues : pour traiter la sécheresse buccale.
- Analgésiques : une gestion adéquate de la douleur.
- Les bains de bouche à base de stéroïdes peuvent être envisagés pour traiter la stomatite
- Injection systémique des corticoïdes : pour les ulcères hautement symptomatiques ou récidivants ou lésions œsophagiennes.

Grade	Prise en charge des mucites en fonction du grade
0	<ul style="list-style-type: none"> - Hygiène bucco-dentaire. - Bains de bouche avec antiulcéreux topique.
1	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques niveau I et II. - Bains de bouche avec antiulcéreux topique, froids, glaces.
2	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques niveau II. - Bains de bouche avec antiulcéreux topique. - Bains de bouche avec bicarbonate 1.4%, anesthésique local et corticoïdes locaux. - Badigeonnage avec compresses d'anesthésiques locaux.
3	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques niveau III. - Bains de bouche avec bicarbonate 1.4%, anesthésique local et corticoïdes locaux. - Traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques en cas d'infection.
4	<p>Au cas par cas, en RCP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analgésie contrôlée par le patient de niveau III. - Alimentation parentérale ou entérale en fonction du contexte clinique.

En cas de surinfection : traitement anti infectieux.

En cas de retentissement nutritionnel : Des compléments alimentaires hypercaloriques voir une alimentation parentérale si mucite grave.

La sévérité des lésions peut nécessiter la réduction des doses, voire l'interruption plus ou moins prolongée du traitement anticancéreux.

Références :

National Cancer Institute PDQ*. Oral mucositis. In Oral Complications of Chemotherapy/Head & Neck radiation; supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page5 (9 April 2015, date last accessed).

Pr. René-Jean Bensadoun, MUCITES bucco-pharyngées et traitements ANTI-CANCÉREUX. AFSOS.

Paola Di Nardo, Carla Corvaja, Silvio Ken Garattini, Giacomo Pelizzari, Camilla Lisanti, Lucia Bortot, Lucia Da Ros, Michele Bartoletti, Matteo Borghi, Lorenzo Gerratana , Davide Lombardi and Fabio Puglisi, Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside Debora Basile. Cancers 2019.

Sonis S, Treister N, Chawla S et al. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. Cancer 2010; 116: 210–215.

Osama Muhammad Maria, Nicoletta Eliopoulos, and Thierry Muanza.Radiation-induced Oral Mucositis. Frontiers in oncology. 2017

Complications hématologiques

Anémie

I. Introduction :

L'anémie est un événement fréquent chez les patients cancéreux. Elle est définie par un taux d'Hb inférieur à 12g/dl chez la femme et 13g/dl chez l'homme.

Le diagnostic et la prise en charge de l'anémie sont essentiels en raison de leur impact direct sur la qualité de vie du patient. L'anémie influence le pronostic de nombreuses pathologies et diminue l'efficacité des traitements par chimiothérapie ou radiothérapie.

II. Etiologies :

Liées au cancer	Liées aux traitements	Cause endocriniennes ou métaboliques	Carentielle
Infiltration médullaire par la tumeur. Saignement (tumeur gynécologique, vessie, digestif ...). Syndrome inflammatoire. Hémolyse.	Anti-cancéreux (Chimiothérapie, thérapies ciblées, Immunothérapie) Radiothérapie Chirurgie	Hypothyroïdie Insuffisance rénale.	Vitamine B12, Folates Carence martiale

III. Classification :

Grade	Description CTCAE
1	10 g/dL < Hb < Normale ;
2	8 g/dL < Hb < 10 g/Dl
3	Hb < 8 g/dL ; indication de transfusion
4	Conséquences vitales ; mesures médicales urgentes indiquées
5	Décès

IV. Diagnostic :

Signes cliniques : Peu spécifiques :

Asthénie, irritabilité, insomnie, difficulté de concentration.
Palpitations de repos, dyspnée d'effort ou polypnée.
Céphalées, vertiges, acouphènes voire lipothymie.

Examen clinique :

Signes généraux : Pâleur cutanéomuqueuse (conjonctives).

Ex cardio-vx et respiratoire : Tachycardie, Souffle cardiaque systolique anorganique, Dyspnée (polypnée d'effort).

Voire signes de choc : hypotension artérielle, polypnée, pouls filant (+ sueurs, soif, pâleur et froideur des extrémités)

Biologie :

Bilan minimal recommandé : NFS (VGM), fer sérique, ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine.

Selon le contexte clinico-biologique : réticulocytes, transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine, vitamine B12, vitamine B9 (= folates sériques), urée, créatinine, VS, CRP, haptoglobine, TSH.

Si le bilan reste négatif, un myélogramme avec PBO (ponction biopsie osseuse) doit être réalisé pour éliminer des métastases médullaires.

Orientation diagnostique :

Anémie microcytaire	Anémie normo ou macrocytaire régénérative	Anémie macrocytaire arégénérative	Anémie normocytaire arégénérative
Carence martiale Anémie inflammatoire.	Carence martiale Anémie inflammatoire.	Envahissement médullaire. Médicamenteuses. Hypothyroïdie Carence en Vit B12, carence en folates	Envahissement médullaire. Inflammation Insuffisance rénale Pathologie thyroïdienne

Caractéristiques de l'anémie secondaire à la chimiothérapie :

Installation progressive (durée de vie des hématies : 120 j), souvent intriquée avec d'autres causes de l'anémie (inflammatoire, hémorragique, carentielle)
Survenue retardée par rapport à la neutropénie et thrombopénie, plus durable, s'aggrave au fil des cures de chimiothérapie
Atteinte plus marquée avec les sels de platine, avec sécrétion inadaptée d'EPO.

Interprétation du bilan martial :

	Anémie par carence martiale	Anémie inflammatoire	Anémie inflammatoire + carence martielle fonctionnelle
Transferrine	↗↗	↘↘	N à ↘
CsTRF	↘↘	N à ↘	N à ↘
Ferritine	↘↘	↗↗	↗↗

V. Traitement :

1. Traitement étiologique :

En dehors de l'urgence transfusionnelle et avant d'instituer un traitement par ASE :

Compensation d'une carence en fer (le plus svnt recommandée, en association avec ASE) : **le carboxymaltose ferrique** (FERINJECT 50 mg/ml) a l'intérêt de pouvoir être administré en une seule injection. Les besoins en fer sont déterminés en fonction du tableau suivant :

Hb (g/dl)	Patients avec un poids corporel de 35 kg à 70 Kg	Patients avec un poids corporel ≥ 70kg
< 10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

Surveillance : Ferritinémie, CsTRF tous les 2 mois, ferritinémie >1000 µg/L suspendre le traitement par le fer jusqu'à une valeur de ferritinémie < 500 Ug/l.

- Compensation d'une carence en folates et en vitamine B12
- Arrêt des médicaments hémato-toxiques.
- Réduction des doses de la chimiothérapie.
- Tarissement du foyer hémorragique (chirurgie, RT hémostatique).

2. Transfusion sanguine :



Le seuil transfusionnel dépend de plusieurs facteurs : la fragilité du patient, la chronicité de l'anémie, ainsi que la tolérance.

Le seuil transfusionnel est fixé à < 8 g/dl. Il peut être plus élevé chez des patients présentant des facteurs de risque notamment cardio-vasculaires ; ou abaissé à 7g/dl chez certains patients sans facteurs de risque et asymptomatiques.

NB : Toute anémie symptomatique doit faire l'objet d'une transfusion.

3. Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :

Objectif : augmenter le taux d'hémoglobine et réduire les besoins transfusionnels et leurs complications.

A ne pas administrer qu'après avoir éliminé et corrigé une cause alternative d'anémie notamment les déficit carencielle (Fer, Vit B12, folate).

Les ASE sont réservés aux anémies induites au cours d'une chimiothérapie :

- A commencer pour des taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl. Avec comme cible une hémoglobine aux environs de 12 g/dl.
- En cas de réponse, poursuivre le traitement par ASE 4 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Si réponse non satisfaisante après 6 à 8 semaines de traitement bien conduit, arrêté le traitement par ASE.
- Réduire la dose d'ASE de 25 à 50 % si augmentation rapide d'hémoglobine de plus de 2 g/dl sur une période de 4 semaines.
- Suspendre le traitement par ASE Si $Hb > 12g/dl$ et le reprendre si $Hb \leq 11g/dl$ à une dose 25 % inférieure à la dose précédente.

Surveillance biologique au cours du traitement :

NFS : toutes les 2 à 3 semaines, selon les rythmes des prélèvements imposés par la chimiothérapie.

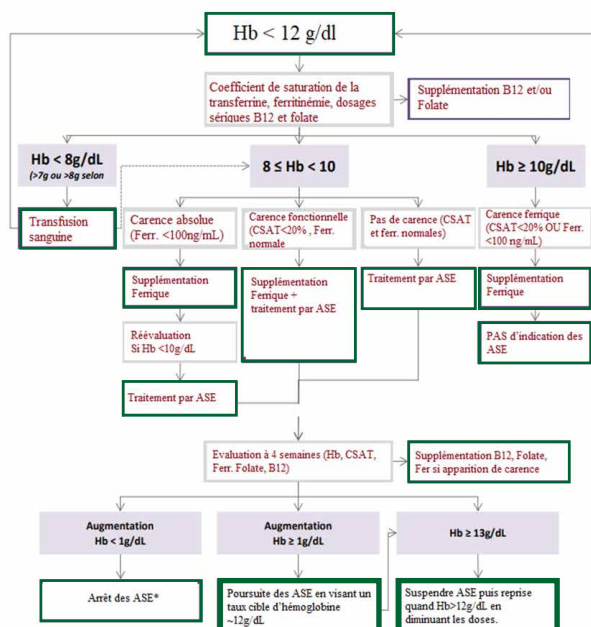
Ferritinémie, CSTRF tous les 2 mois.

Vitamines B9 et B12 : en fin de traitement

Agents Stimulant l'Erythropoïèse disponibles au Maroc

DCI	Nom Commercial	Dose initiale
Epoétine alfa	EPREX® BINOCRIT® HEMAX® POTEX®	450 UI/kg x1/sem
Epoétine bêta	RECORMON®	30000 UI /sem (450 UI/kg x1/sem)
Darbepoétine alfa	ARANESP®	2,25 µg/kg x1/sem ou 500 µg (6,75 µg/kg) x1/3 sem

Fiche pratique : Anémie chimio-induite



Références :

M. Aapro¹, Y. Beguin^{2,3}, C. Bokemeyer⁴, M. Dicato⁵, P. Gasco⁶, J. Glaspy⁷, A. Hofmann⁸, H. Link⁹, T. Littlewood¹⁰, H. Ludwig¹¹, A. Österborg¹², P. Pronzato¹³, V. Santini¹⁴, D. Schrijvers¹⁵, R. Stauder¹⁶, K. Jordan¹⁷ & J. Herrstedt^{18,19} Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines† 2018.

Référentiels inter régionaux de soins oncologiques de support, AFSOS MAJ 07/2021

Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v244-247.

Watkins T, Surowiecka MK, McCullough J. Transfusion indications for patients with cancer. Cancer Control. 2015 Jan;22(1):38-4

Thrombopénie

I. Introduction :

La thrombopénie est définie par un taux de plaquette < 100 000 /mm³.

Le principal risque de thrombocytopénie est l'hémorragie, qui est augmentée lorsque le nombre de plaquette est inférieure à 50 000 /mm³. Le risque de saignement spontané, est augmenté lorsque le nombre de plaquettes chute à < 10 000/mm³.

Chez les patients atteints de cancer plusieurs causes peuvent être responsables, la cause la plus courante est chimiothérapie cytotoxique. Avec la plupart des agents, le nadir est observé 10 à 14 jours après la cure de chimiothérapie.

II. Classification : Selon NCI-CTCAE v 5.00

Grade	Description CTCAE
1	99 000 à 75 000 /mm ³
2	50 000 /mm ³ à 75 000 /mm ³
3	25 000 /mm ³ à 50 000 /mm ³
4	< 25 000 /mm ³

III. étiologies :

Causes centrales	Causes périphériques	Iatrogènes
Envahissement médullaire par la tumeur. Carence vitaminique (folate, vitamine B12). Virale (VIH, rougeole.).	Auto immune CIVD MAT Hypersplénisme Infectieuse (VIH, HVB, HVC, CMV, EBV) Transfusion, perfusion massive.	Anti-cancéreux (Chimiothérapie, thérapie ciblée, Immunothérapie) Radiothérapie Anticoagulant et autres médicaments (héparinothérapie + + +, ATB ...). Ethylisme chronique

IV. Diagnostic :

Signes cliniques :

Purpura cutanéomuqueux

Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies, ménorragies.

Possibilité d'hémorragies viscérales profondes (plus rares : hématurie, intra-péritonéale, hémoptysies, digestives...).



Figure 1 :Aspect clinique de la thrombopénie (gingivorragie à sur image à droite , purpura utanéo-muqueux sur image à gauche).

Biologie :

Bilan minimal :

Numération plaquettaire sur tube EDTA.

Etude du frottis sanguin.

A discuter pour chaque patient si étiologie non évidente :

Bilan d'hémostase (CIVD, MT) : TP, TCA, Fibrinogène, PDF, D-dimères, Tps de thrombine.

Bilan hépatique, sérologie, bilan infectieux (CRP, PCT).

Test de Coombs érythrocytaire

Folate, vitamine B12 (carence).

Myélogramme (origine centrale).

Bilan d'hémolyse : LDH, bilirubine, réticulocytes, haptoglobine et schizocytes.



REFLEXE :

Devant tout trouble de conscience et ou trouble visuelle **il faut éliminer une hémorragie cérébro-méningée / hémorragie rétinienne**



Figure 2 : scanner sans injection montrant une hémorragie sous-arachnoïdienne chez un patient thrombopénique.

III. Evaluation de la sévérité du saignement : Selon score OMS

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

IV. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement étiologique :

Toxique ou médicamenteuse	Arrêt de l'agent causal, réduction des doses de la chimiothérapie.
Infectieuse	Traitement anti-infectieux
CIVD	Transfusion plaquettaire, PFC, traitement étiologique.
Hypersplénisme	Splénectomie
Maladie de système	Corticothérapie

2. Transfusion plaquettaire :

La transfusion plaquettaire est le pilier de la prise en charge de la thrombocytopénie.

Transfusions prophylactiques de plaquette : Patient stable sur le plan hémodynamique (situation prophylactique), sans saignement actif :

- **Thrombopénie < 10 000/mm³** si thrombopénie chronique secondaire à une chimiothérapie.
- **Thrombopénie < 20 000/mm³** avec au moins un des critères suivants :

- Fièvre > 38,5°C
- Tableau septique
- Leucocytose > 75 000/mm³
- Aspergillose invasive
- Traitement par l'amphotéricine B
- Troubles connus de la coagulation
- Antécédent de saignement mineur ou majeur récent
- Chute rapide du taux de plaquettes dans les dernières 72 heures

- **Thrombopénie < 20 000/mm³** pour certains actes peu invasifs tels que : myélogramme, mise en place d'un cathéter veineux central, et biopsies.

- **Thrombopénie < 40-50 000/mm³** si une procédure invasive ou une ponction lombaire est envisagée (autre que neurochirurgicale).

- **Thrombopénie < 100 000/mm³** si une intervention neurochirurgicale est envisagée.

Transfusions thérapeutiques (saignement actif) :

Hémorragie extériorisée, ecchymose ou hématome extensif.

Hémorragie rétinienne.

Bulle hémorragique buccale ou franches gingivorragies.

Déglobulisation rapide.

Suspicion d'hémorragie cérébrale.

Posologie :

1 unité : augmente le taux de de Plaquettes de 5000-10000/mm³.

La posologie habituelle est de 0,5 à 0,7 x 10¹¹ plaquettes par 10 kg de poids, généralement 1 unité plaquettaire par 10 kg de poids.

Evaluation de l'efficacité transfusionnelle :

Clinique : Arrêt des saignements suite à la transfusion.

Biologique : Calcul du rendement Transfusionnel (RTP).

$$\text{RTP} = (\text{PQ après transfusion}) - (\text{PQ avant transfusion}) \times \text{poids} \times 0,075 / \text{nombre de culots plaquettaires transfusés}$$

Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire est constatée sur le plan clinique par la persistance de saignement malgré la transfusion ou sur le plan biologique par un mauvais rendement transfusionnel évalué 1 à 24 heures avec le $\text{RTP} < 0.2$.

En cas d'une inefficacité transfusionnelle : rechercher une autre cause qui peut favoriser la persistance de la thrombopénie (CIVD, MAT, infection, splénomégalie ...).

Références :

Thrombopénie et cancer référentiel AFSOS.

Snežana M Bošnjak, Ivana Bozovic-Spasojevic, Giannis Mountzios and Jayne Woo ESMO Handbook SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE, 2022;

Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):283–99. 73. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007;172–8. 74. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfus. 2009 Apr ; 7(2) :132–50.

Neutropénie fébrile

I. Introduction :

La neutropénie est la toxicité la plus grave et la plus fréquente de la chimiothérapie.

La survenue d'une fièvre chez un patient en neutropénie sous chimiothérapie représente une urgence oncologique. Son pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale, d'où l'intérêt d'un diagnostic rapide ainsi qu'une prise en charge immédiate.

Une étiologie infectieuse n'est identifiée que dans 40% à 50% des neutropénies fébriles, dont 10% à 30% ayant une bactériémie.



A SAVOIR : Agents pathogènes :

Les bacilles Gram-Négatifs sont historiquement les agents pathogènes les plus courants : **Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia-Coli, Klebsiella.**

Actuellement les infections à des **cocci à Gram positif** sont de plus en plus fréquents : **Staphylocoque coagulase négative, Staphylocoque aureus, Streptocoque.**

II. Définition :



Un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) **< 500/mm³** ou une diminution attendue à **< 500/mm³** dans les prochaines 48h associé à une température supérieure ou égale à **38,3°C** en une seule prise ou supérieure ou égale à **38,0°C** mesurée à deux reprises à au moins une heure d'intervalle.

NB : Proscrire la prise rectale de la température (risque local hémorragique et infectieux).

III. Facteurs de risque :

Facteurs de risque liés au patient :

Âge > 65 ans.
État général altéré (Indice de performance).
Sexe féminin.
Comorbidités (surtout cardio-vasculaires).
Mucite.

Facteurs de risque liés au traitement :

Protocole de la chimiothérapie.
Prise ou non d'une antibiothérapie prophylaxie ou de G-CSF.

Facteurs de risque liés au cancer : Stade avancé du cancer

IV. Évaluation clinique et paraclinique :

Anamnèse :

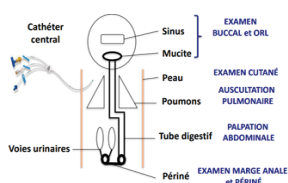
En se basant sur le dossier clinique, l'anamnèse initiale doit s'enquérir de :

- Notion d'épisode antérieur de neutropénie fébrile.
- Comorbidités.
- Prise de corticoïdes.
- Type et date du dernier traitement cytotoxique.
- Prise ou non des facteurs de croissance ou d'antibiotique.
- Notion d'une hospitalisation récente ainsi que les antécédents microbiologiques du patient, notamment à la recherche de germes résistant aux antibiotiques.

Examen clinique :

Signes d'instabilité hémodynamique : hypotension artérielle, tachycardie, marbrures, troubles de conscience....

L'examen clinique rigoureux doit ensuite rechercher un foyer infectieux potentiel :



- Auscultation pulmonaire (recherche de fins crépitants).
- Palpation de l'abdomen (recherche d'une défense).
- Examen des cathéters veineux centraux (VVC, port-à-cat ou PICC line).
- Examen de la peau et des muqueuses (recherche d'une mucite).
- Examen de la région périanale (en évitant cependant un toucher rectal à risque infectieux), les méninges, l'oropharynx....

NB : les patients sont souvent peu symptomatiques en cas de neutropénie fébrile.

Examens complémentaires :

En urgence mais ne doivent pas retarder le diagnostic :

- Bilan biologique : NFS, TP-TCA, Bilan rénal et hépatique, CRP, procalcitonine.
- Bilan infectieux :
 - Hémocultures sur VVP et VVC : au moins une paire (milieux aérobie et anaérobie) en périphérie et en central (évaluation du temps différentiel de positivité).
 - ECBU
 - Si orientation clinique : coproculture, orifice d'un cathéter, peau, bouche, LCR
- Examens radiologiques : radiographie thoracique, TDM thoracique en fonction de la clinique.

V. Appréciation du risque :

Score de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer):

Symptômes absents ou légers	5 points
Pas d'hypotension	5 points
Pas de BPCO	4 points
Tumeur solide ou hémopathie avec absence d'ATCD d'infection fongique	4 points
Pas de déshydratation	3 points
Symptômes modérés	3 points
Ambulatoire	3 points
Âge < 60 ans	2 points

Patients à faible risque	Patients à haut risque (un seul critère)
Score MASCC > ou = 21. Neutropénie avec une durée prévisible inférieure à 7 jours. Sans aucune comorbidité médicale. Fonction rénale et hépatique correctes.	Score MASCC < 21. Neutropénie profonde (PNN ≤ 100 / mm ³) qui devrait durer > 7 jours. Présence de comorbidités : instabilité hémodynamique, mucite buccale, signes digestifs (notamment douleurs abdominales, nausées et vomissement), insuffisance hépatique ou rénale, infection du cathéter.

VI. Prise en charge thérapeutique :

Tableau : Principaux antibiotiques utilisés en cas de neutropénie fébrile et disponibles au Maroc

DCI	Spécialité	Posologie
Ceftazidime	Fortum® Pyociadim® zidime®	2g chaque 8 heures.
Imipénème	Bacure® Tienam®	1g chaque 8 heures.
Meropénème	Ropenem ranbaxy®	1 à 2g chaque 8 heures.
Cefepime	Protec®	2g chaque 8 à 12 heures.
Pipéracilline+ tazobactam	Tazocilline® Pipéracilline tazobactam mylan®	4g chaque 8 heures.
Vancomyxine	Vancomycine norman® Vancomycine mylan® Vancomycine sp® Mersava® Vancolon®	30 mg/kg/j.
Teicoplanine	Targocide®	Dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pour 3 administrations puis 6 mg/kg/j en entretien.
Amikacin	Amikacin mylan® Amilin® likacin®	20-30 mg/kg/j
Levofloxacin	IV : levofloxacin mylan®, levofloxacin norman® PO : tavanic®, biovanic®, eraxin®, novocin® ,leflox®, evox®	500 mg chaque 12 heures.
Moxifloxacin	IV : Avelox IV® PO : avelox®, stamox®, zivlox®, xyflo®, zylax®, aquinex®	400 mg/j.
Amoxicilline-acide clavulanique	Augmentin®, Aclav®, amoxicilline-acide clavulanique mylan®....	1 g chaque 8 heures
Fluconazole	IV: trinomyc, Fluconazole GT PO : Canaflucan ,Diflucan,nomyc....	200 à 400 mg/j (voie IV)

Patients à faible risque :

Le traitement des patients à faible risque peut être administré en ambulatoire après un examen clinique détaillé dans les cas suivants :

- Absence de point d'appel infectieux
 - Facteurs sociaux favorables : Patient joignable, accès rapide aux urgences en moins d'une heure, environnement familial adéquat.
 - Voie orale possible, pas de nausées ou de vomissements.
 - Pas de prise de fluoroquinolone comme antibioprophylaxie.
- Donner une antibiothérapie associant la ciprofloxacine et l'amoxicilline-acide clavulanique, lévofloxacine si allergie aux bêta-lactamines.



REFLEXE :

Evaluer quotidiennement le patient pendant les 72 premières heures, **une réadmission à l'hôpital est nécessaire si : culture positives, apparition de nouveaux signes ou symptômes, fièvre persistante ou récurrente après 3 à 5 jours.**

Patients à haut risque :

Principes de traitement :

Hospitalisation en urgence : le délai entre le diagnostic de la neutropénie fébrile et l'hospitalisation ne doit pas dépasser une heure, isolement et mise en condition.

Antibiothérapie parentérale à large spectre immédiatement après les prélèvements.

Adapter l'antibiothérapie en fonction des résultats par la suite.

Choix d'antibiothérapie :

B-lactamines en monothérapie, anti-pseudomonas : les agents recommandés :

- Ceftazidime
- Céfépime
- Pipéracilline+ tazobactam,
- Imipénème, méropénème.



A SAVOIR :

Chez les patients cliniquement instables (choc septique, détresse respiratoire ou antécédents d'infection par *Pseudomonas aeruginosa*), la combinaison de bêta lactamine avec un aminoside est le traitement de choix.

Ajouter la Vancomycine chez :

- Patients à haut risque d'infection par des cocci Gram positifs.
- Infection du cathéter central, infection résistante à la pénicilline.
- Hypotension ou choc.
- Mucite sévère, infection de la peau ou des tissus mous.

En cas de pneumonie :

Lorsqu'une pneumonie est diagnostiquée, la couverture antibiotique doit être étendue pour traiter les germes atypiques comme Mycoplasme en ajoutant un macrolide. Les facteurs prédisposants comprennent une corticothérapie préalable, une lymphocytopénie, utilisation d'immunosuppresseurs

Ajouter le Métronidazole :

- En cas de signes cliniques ou microbiologiques d'une infection intra-abdominale ou pelvienne.
- Si la diarrhée est le principal symptôme associé à la recherche de Clostridium difficile.

Ajouter un antifongique en cas :

- Infection documentée.
- Fièvre inexpliquée associée à une instabilité hémodynamique et/ou absence d'augmentation des PNN.

Mesures associées :



Isolement protecteur : chambre individuelle, maintenir la porte fermée, visites limitées

Mesures d'hygiène avant l'entrée dans le box (pour le personnel): masques chirurgicaux, gants, sur-blouse

Alimentation bien cuite voire stérile.

Evaluation sous traitement :

Repose sur l'examen clinique et les bilans paracliniques quotidiens jusqu'à l'apyrexie et un taux de PNN > 500/mm³.

Selon les recommandations de l'ASCO : Après 72 heures d'antibiothérapie empirique :

Patients à haut risque :

- Si infection documentée : continuer antibiothérapie en tenant compte du germe identifié.
- Si infection non documenté et patient apyrétique : continuer l'ATB jusqu'à un taux de PNN > 500/mm³.
- Si fièvre persistante :
Réaliser d'autres prélèvements en fonction des symptômes.
Penser à changer l'ATB ou à élargir le spectre en fonction des suspicions cliniques et des documentations bactériologiques.

Patient à faible risque :

- Si infection documentée : continuer antibiothérapie en tenant compte du germe identifié.
- Si infection non documenté et patient apyrétique : continuer l'ATB jusqu'à un taux de PNN > 500/mm³
- Si fièvre persistante, hospitalisation pour ATB IV.

VII. Prévention :

Prophylaxie primaire :

- commencer le G-CSF lors du premier cycle, 24 à 72 heures après la fin de la première chimiothérapie et continuer pendant tous les cycles :
- Indication en cas de protocole avec risque de NF présumé > 20 % ou risque entre 10-20 % et âge > 65 ans, mauvaise Ps, comorbidités.

Prophylaxie secondaire :

Commencer le G-CSF si un événement neutropénique a été observé au cours du cycle précédent.

Mesures hygièno-diététiques :

- Les aliments doivent être bien cuits.
- L'hygiène bucco-pharyngée doit être stricte, brossage avec une brosse souple, et bains de bouche après chaque repas avec, par exemple, eau bicarbonatée plus ou moins additionnée d'un antiseptique et d'un antifongique.
- Le lavage des mains doit être fréquent.
- Assurer les mesures de soins de cathéters pour éviter toute contamination par les germes de la peau et de l'environnement.

Références :

Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? Support Care Cancer 2011; 19:1001.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. <http://www.nccn.org> (Accessed on August 01, 2018).

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018; 36:1443.

Authors: J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, M. Aapro and J. Herrstedt Management of Febrile Neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines 2016

Maladie thrombo embolique veineuse (MTEV)

I. Introduction :

La thrombose est un problème majeur en cancérologie et figure parmi les principales causes de mortalité après le cancer lui-même.

Le cancer est caractérisé par un état d'hypercoagulabilité lié aux propriétés prothrombotiques des cellules cancéreuses qui activent la coagulation sanguine. Incidence de la MTEV en cancérologie 9 fois plus élevée que dans la population générale.

Le taux de mortalité des personnes atteintes d'un cancer avec MTEV est 2 à 3 fois plus élevé que celui des personnes sans MTEV. Le risque thrombotique varie selon le type de cancer (les patients atteints d'un cancer du pancréas, de l'estomac, du poumon ou tumeurs cérébrales primitives sont parmi les plus à risque).

II. Diagnostic :

La MTEV comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) :

A. Clinique :

Signes de TVP :

Peut-être asymptomatique

Une douleur, un œdème, un aspect inflammatoire, une perte du ballant du mollet ou du membre atteint, parfois une simple fébricule.



Figure 1 : Aspect clinique d'une thrombose veineuse profonde



REFLEXE :

Compte tenu de la fréquence élevée des TVP en cancérologie et du caractère parfois trompeur de la symptomatologie, demander un doppler veineux au moindre doute.

Signes d'EP

Douleur thoracique, dyspnée, toux, hémoptysies, tachycardie, signes de cœur droit, fébricule.

Anomalies ECG (S1Q3, bloc de branche droit, déviation axiale droite, ACFA),

B. Examens complémentaires

Echo doppler veineux en cas de suspicion de TVP.

Angioscanner et/ou scintigraphie pulmonaire de perfusion : En cas de suspicion d'une embolie pulmonaire.

L'échographie cardiaque retrouve des signes de cœur droit.

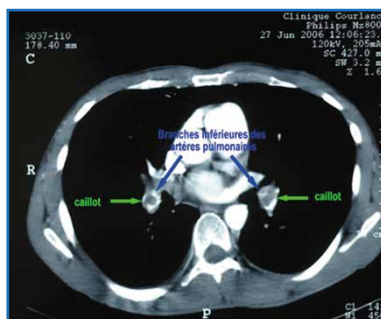


Image 2 : Angioscanner montrant une embolie pulmonaire distale.

Biologie : NFS, ionogramme avec urée, créatinine, TP, TCA, GDS (gaz du sang) si suspicion d'EP, D-dimères (peu d'intérêt en cancérologie, car fréquemment élevés).

C. Stratification du risque :

Chez les patients atteints de cancer, le score de KHORANA permet la stratification du risque thromboembolique veineux à 3 et 6 mois chez des patients ambulatoires devant recevoir une chimiothérapie :

Score de KHORANA :

- cancer estomac ou pancréas = 2 pts
- lymphome, poumon, vessie, testicule, gynécologique pelvien = 1 pt
- plaquettes > 350 G/L = 1 pt
- Hb < 100 g/L ou EPO = 1 pt
- GB > 11 G/L = 1 pt
- IMC > 35 = 1 pt

Risque faible (score = 0) → MTEV 1,6 % à 3 mois et 2,3 % à 6 mois

Risque modéré (score = 1) → MTEV 2,4 % à 3 mois et 3,7 % à 6 mois

(score = 2) → MTEV 4,4 % à 3 mois et 6,4 % à 6 mois

Risque élevé (score ≥ 3) → MTEV 10,1 % à 3 mois et 12,1 % à 6 mois

Un risque estimé de MTEV > 8 % à 10 % à 6 mois est suggéré comme seuil pour discuter de la thromboprophylaxie primaire.

III. Prévention primaire :

A. Thromboprophylaxie en milieu chirurgical :

1. La thromboprophylaxie pharmacologique :

HBPM ou héparine non fractionnée (HNF) est le traitement standard chez les patients candidat à une chirurgie présentant un risque élevé de TEV et un faible risque de saignement.

Les HBPM présentent un risque moindre de thrombocytopénie induite par l'héparine et un schéma d'administration plus pratique, ce qui en fait un agent de premier choix.

2. Thromboprophylaxie mécanique :



Compression pneumatique intermittente (IPC) ou les bas à compression graduée (GCS) peuvent représenter une option intéressante pour la prophylaxie de la MTEV en raison de leur risque minimal d'hémorragie.

Chez les patients à haut risque de MTEV, l'ajout de la IPC à la prophylaxie pharmacologique, par rapport à la prophylaxie pharmacologique seule, diminue l'incidence de l'Embolie pulmonaire.

3. Timing :

L'initiation d'une thromboprophylaxie pharmacologique avec HBPM ou HNF 2 à 12 heures avant l'opération est recommandé.



A SAVOIR :

La durée de la thromboprophylaxie en milieu chirurgical est au moins 10 jours en post-opératoire, cependant une durée de 2 à 4 semaines est recommandé surtout en cas de chirurgie abdominale majeur.

B. Thromboprophylaxie chez les patients non chirurgicaux :

1. Patients ambulatoires :

La thromboprophylaxie primaire n'est pas justifiée chez tous les patients mais uniquement chez les patients à haut risque.

Chez les patients ambulatoires débutant un traitement anticancéreux systémique et à haut risque thrombotique, apixaban, rivaroxaban ou HBPM peuvent être envisagés en thromboprophylaxie primaire pendant 6 mois maximum.

Chez les patients hospitalisés alités avec une complication médicale aiguë, une prophylaxie par HBPM, HNF ou fondaparinux est recommandée.

Tableau 1 : options de prophylaxie de la MTEV .

Options	Patients hospitalisés	Patients chirurgicaux	Patients ambulatoires
Héparines			
HNF (héparine non fractionnée)	5000 IU chaque 8h	5000 IU 2-4 h préop puis chaque 8 h	
Bemiparin (HIBOR®)	3500 anti-Xa IU une seule injection	3500 IU 2h préop ou 6h post-op puis une injection/j	3500 anti-Xa IU une seule injection
Enoxaparin (LOVE NOX®)	4000 anti-Xa IU une seule injection	4000 anti-Xa IU 12 h en préop puis 4000 UI par jour.	4000 anti-Xa IU une seule injection
Nadroparin (FRAXI PARIN®)	3800 anti-Xa IU (si poids >70 kg 5700 anti-Xa IU)	2850 anti-Xa IU 2-4 hours preop puis 2850 anti-Xa IU par jour	3800 anti-Xa IU (si poids >70 kg 5700 anti-Xa IU)
Tinzaparin (INNOHEP®)	4500 anti-Xa IU	4500 anti-Xa IU, 12 h post op	4500 anti-Xa IU
Inhibiteur sélectif parentéral indirect du facteur Xa			
Fondaparinux (ARIXTRA®)	2.5 mg/j une seule injection par jour	2.5 mg/j 6-8 h post op	Non recommandée
AOD: anti coagulants oraux			
Apixaban (ELIQUIS®)	Non recommandée	Non recommandée	2.5 mg PO 2 fois par jour.
Rivaroxaban (XARELTO®)	Non recommandée	Non recommandée	10 mg/j.

IV. Traitement de la MTEV :

Le traitement de la MTEV est généralement divisé 3 phases :

- Une phase d'initiation (5 à 10 premiers jours après le diagnostic).
- Une phase de maintenance (3 à 6 premiers mois).
- Une phase prolongée (au-delà de 6 mois).

A. Phase d'initiation :

HBPM, HNF, fondaparinux, apixaban ou rivaroxaban, sont recommandés pour la phase aiguë. L'HBPM est préférée à l'HNF ou au fondaparinux.

L'HNF peut être envisagée chez les patients avec insuffisance rénale sévère (définie par une $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$).

B. Phase de maintenance :

L'anticoagulation au long cours pendant au moins 6 mois comprend l'HBPM, l'apixaban, le rivaroxaban qui sont préférés aux AVK. Chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal luminal, l'HBPM est préférée pour le traitement de la MTEV (risque de saignement).

C. Phase prolongée :

Une anticoagulation prolongée au-delà des 6 mois avec HBPM, apixaban, rivaroxaban ou AVK doit être envisagée chez les patients atteints d'un cancer actif chez qui le risque de thrombose récidivante est plus élevé.

D. Cas particuliers :

1. Insuffisance rénale :

Les patients atteints de MTEV et d'insuffisance rénale présentent un risque plus élevé d'hémorragie majeure.

Insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30\text{-}60 \text{ ml/min}$) : même traitement que les patients cancéreux sans insuffisance rénale.

$\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$: HNF suivie d'AVK ou d'HBPM avec dose ajusté.

2. Thrombocytopénie :

Chez les patients présentant une thrombocytopénie persistante et sévère, 2 stratégies en fonction de risque d'extension de la thrombose :

Risque de progression de la thrombose élevé (30 premiers jours après un événement thromboembolique, une EP segmentaire ou plus proximale, une TVP proximale ou des antécédents de thrombose récurrente) : anticoagulation à dose curative en association avec une transfusion de plaquettes visant un taux de plaquette $> 40\text{-}50\ 000/\text{ml}$.

Risque de progression de la thrombose faible (> 30 jours après l'événement thromboembolique, TVP distale, EP sous-segmentaire isolée) : une dose prophylactique d'HBPM peut être envisagée avec arrêt temporaire de l'anticoagulation si le nombre de plaquettes tombe en dessous de $25\ 000/\mu\text{L}$.

Chez les patients dont la numération plaquettaire est $> 50\ 000/\mu\text{L}$, une anticoagulation à dose curative peut être envisagée.

3. Thrombose veineuse sur cathéter central :

La prophylaxie pharmacologique de routine en cas de cathéter central n'est pas recommandée.

Pour le traitement de la thrombose veineuse sur cathéter central, un traitement anticoagulant est recommandé pendant au moins 3 mois.

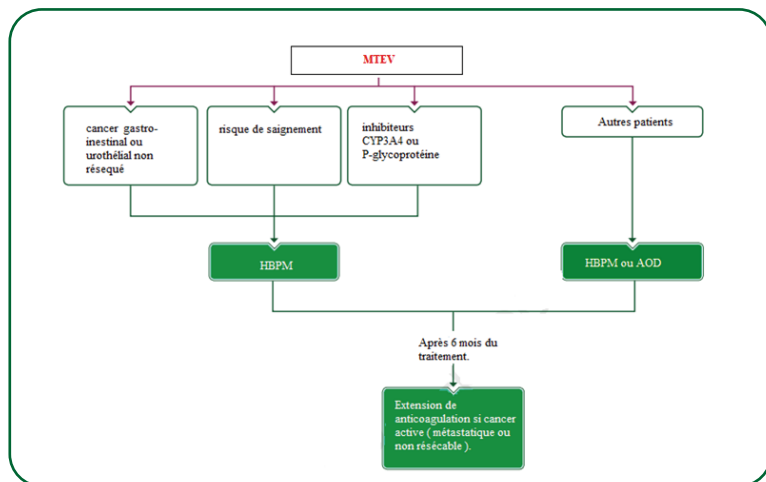
L'HBPM est préférée, les AVK ou les AOD sont des options alternatives.

Il est recommandé de retirer le cathéter s'il n'est pas nécessaire ou s'il est infecté, si le traitement anticoagulant est contre-indiqué ou s'il existe une aggravation clinique due à l'extension du thrombus malgré le traitement.

Tableau 2 : options de traitement de la MTEV.

Options	Phase d'initiation (5-10 j)	Phase de maintenance (jusqu'à 6 mois) et phase prolongée (au-delà de 6 mois)
Héparines		
HNF (héparine non fractionnée)	80 IU/kg i.v. bolus, puis 18 U/kg/h i.v.	
Bemiparin (HIBOR®)	115 anti-Xa IU/kg par jour.	115 anti-Xa IU/kg par jour.
Enoxaparin (LOVENOX®)	100 anti-Xa IU/kg chaque 12h Ou 150 anti-Xa IU/kg par jour.	100 anti-Xa IU/kg chaque 12h Ou 150 anti-Xa IU/kg par jour
Nadroparin (FRAXIPARIN®)	86 anti-Xa IU/kg chque 12 h, Ou 171 anti-Xa IU/kg par jour.	86 anti-Xa IU/kg chque 12 h, Ou 171 anti-Xa IU/kg par jour.
Tinzaparin (INNOHEP®)	175 anti-Xa IU/kg par jour.	175 anti-Xa IU/kg par jour.
AOD: anti coagulants oraux		
Apixaban (ELIQUIS®)	10 mg chaque 12 h pour 7 jours.	5 mg chaque 12 h.
Rivaroxaban (XARELTO®)	15 mg chaque 12 h pour 3 semaines.	20 mg par jour.
AVK : anti Vitamine K		
Acenocoumarol (SINTROM®)		Ajuster la dose pour obtenir INR 2-3

Figure 2 : prise en charge de la MTEV.



Fiche pratique :

Thromboprophylaxie :

N'est pas justifiée chez tous les patients.

Stratifier le risque (score de KHORANA).

Si risque élevé : HBPM (exemple : LOVENOX® 4000UI antiXa/0,4ml une injection /j) pour une durée maximum de 6 mois si cancer actif.

N'oublier pas de réaliser un bilan TP, TCA, NFS et bilan rénal avant de commencer.

Surveiller le taux des plaquettes 2 fois/semaine le 1er mois puis 1 fois/semaine tant que dure le traitement.

Traitement de maladie MTEV :

Réaliser un bilan TP, TCA, NFS et bilan rénal avant de commencer.

Préférer HBPM pendant la phase d'initiation : exemple : ENOXAPARINE 100 anti-Xa IU/kg chaque 12h (si poids 60 kg : 60 * 100 anti XA = LOVENOX 6000 UI antiXa/0.6 ml chaque 12 h) pendant les 10 premières jours.

Phase de maintenance et la phase plongée : poursuivre HBPM ou relais à un AOD (exemple : Rivaroxaban (XARELTO®) 20 mg/j, ou Apixaban (ELIQUIS®) 5 mg chaque 12 heures).

N'oublier pas de surveiller le taux des plaquettes sous HBPM et d'ajuster la dose à la fonction rénale

Références :

Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Jara-Palomares L, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline†, *Annals of Oncology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>.

Khorana AA et al: Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*; 2019; 380:720-728

Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*; 2018; 16(9):1891-1894

AFSOS , Prise En Charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie, MAJ 06/07/2021

Complications métaboliques

Hypercalcémie

I. Introduction :

Complication métabolique fréquente des cancers solides et des hémopathies malignes, avec une incidence rapportée de 20 à 30 %.

Définit par une Ca^{2+} corrigé $\geq 2,6\text{mmol/l}$, sévère si $> 3,25\text{mmol/l}$.

Extrême urgence métabolique. Met en jeu le pronostic vital du fait des troubles du rythme cardiaque induit et des troubles neuromusculaires. Souvent liée à un mauvais pronostic.

Les patients atteints d'un cancer du sein, d'un myélome multiple, d'un cancer du poumon à petites cellules et d'un carcinome à cellules rénales semblent être les plus à risque de développer une hypercalcémie.

II. Étiologies :

Ostéolyse des métastases	Hypercalcémie humorale	Production tumorale du 1,25-Dihydroxyvitamine D
Plus fréquente myélome multiple et le cancer du sein métastatique. Liés à une La libération importantes de cytokines locales par la tumeur, entraînant une activation excessive des ostéoclastes.	Plus souvent observée dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, de l'œsophage, du col de l'utérus, du poumon. Liés à une sécrétion tumorale du PTHrp(structurellement similaire à la PTH).	Plus souvent observée avec les lymphomes et les dysgerminomes ovariens. Liée à une production extrarénale de 1,25(OH) ₂ D par la tumeur (augmentation de l'absorption intestinale du calcium et favorise la résorption osseuse ostéolytique).

III. Évaluation :

A. Clinique :

Signes généraux : Asthénie, anorexie, malaise, déshydratation ...

Signes digestifs : constipation, nausée, vomissements, syndrome occlusif ...

Signes rénaux : Polyurie-polydipsie, insuffisance rénale...

Signes cardio-vasculaires : bradycardie, arythmies auriculaires et ventriculaires, raccourcissement de l'intervalle QT, allongement de l'espace PR à l'ECG.

Signes neuropsychiques : Apathie, somnolence, altération de la conscience (confusion, coma, psychose).

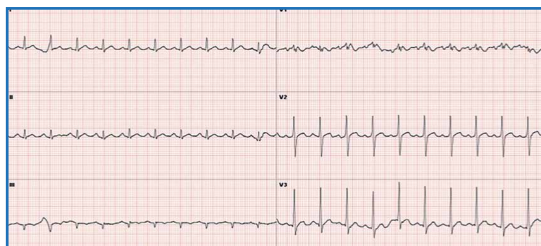


Figure 1 : ECG d'un patient avec une hypercalcémie à 120 mg/l montrant une tachycardie sinusale.



REFLEXE :

Ces signes peuvent être facilement confondus avec les manifestations de la maladie tumorale. Il faut y penser et demander systématiquement un bilan biologique au moindre doute.

B. Paraclinique :

Monitoring de l'équilibre hydroélectrolytique : taux de Ca^{2+} , albuminémie, PH, ionogramme complet, urée, créatinine, NFS, PAL, calciurie.

Toujours corrigée la calcémie à l'albumine : $\text{Ca corrigée (mmol/L)} = \text{Ca mesurée (mmol/L)} + 0,02 \times [40 - \text{albuminémie (g/L)}]$.

Si hypercalcémie révélatrice : PTH, PTHrp, calcitriol, vit D.

ECG à la recherche des troubles de rythmes cardiaques.

Orientation étiologique en fonction du bilan biologique

	PTH	PTHrp	1,25(OH)2D	Phosphore
Liée au PTHrp	Bas	Élevé	Bas ou normal	Bas
1,25(OH)2D	Bas	Bas	Élevé	Bas
Liée au PTH	Élevé	Bas	Élevé	Bas

Signes de gravité :

- **Troubles neurologiques : confusion, coma, convulsions**
- **Insuffisance rénale**
- **Diabète insipide**
- **Trouble de rythmes cardiaques (ECG +++)**

IV. Classification :

- Hypercalcémie légère : $< 3 \text{ mmol/l}$ soit $< 120 \text{ mg/l}$.
- Hypercalcémie modérée : $3 - 3,5 \text{ mmol/l}$ entre 120 et 140 mg/l.
- Hypercalcémie sévère : $> 3,5 \text{ mmol/l}$ soit $> 140 \text{ mg/l}$.

V. Traitement :

Principe de base :

- Favoriser l'élimination du calcium.
- Inhibition de la résorption osseuse.
- Traitement étiologique
- Suppression des apports calciques.
- Eviter les médicaments potentialisateurs de l'hypercalcémie (AINS, Thiazidiques, anti H2).

A. prise en charge étiologique :

Souvent l'hypercalcémie est en rapport avec une progression tumorale, donc mettre en place le traitement étiologique efficace.

Chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, Radiothérapie.

B. Favoriser l'excrétion rénale du calcium :

Hyperhydratation :

Elle améliore la fonction rénale et inhibe réabsorption tubulaire du calcium due à l'hypovolémie. Par une Solutés salés isotoniques : un bolus de 1 à 2 L (en 2-4h), puis 150 à 300 ml/h dans le but d'avoir une diurèse = 100-150ml/h.

Diurétiques :

Facilitent l'excrétion urinaire du calcium.

Réservé uniquement au patient souffrant d'une insuffisance cardiaque et à ceux ayant besoin d'une stimulation de la diurèse

Furosémide 20–40 mg IV/Jr après hyperhydratation.

Surveillance de la kaliémie et phosphorémie +++.

C. réduction de la résorption osseuse :

1. Bisphosphonates :

Inhibiteurs de l'activité ostéoclastique.

Efficaces dans l'hypercalcémie induite par des métastases osseuses des tumeurs solides.

Moins efficaces sur l'hypercalcémie humorale.

Acide Zoledronique (Le seul disponible au Maroc).

Traitement de choix.

4mg à diluer dans 100 cc de sérum salé isotonique en perfusion de 10-15 min / 4 semaines.

Effets II : IR, ostéonécrose, fièvre modérée, nausées/vomissements, Créatinine, courbatures.



REFLEXE :

N'oublier pas d'adapter la posologie d'acide zolédronique en cas d'insuffisance rénale selon le tableau ci-dessous :

Clairance rénale de la créatinine(ml/min)	Doses recommandées
>60	4 mg
50-60	3.5 mg
40-49	3.3 mg
30-39	3.0 mg
<30	Non recommandé

Pamidronate (Aredia*) : Non disponible au Maroc.

Une dose de 90 mg en IV en perfusion de 2h.

2. Calcitonine :

Non disponible au Maroc.

Inhibiteur de la résorption osseuse et favorise excrétion rénale du calcium.

Une dose de 4 à 8 UI/kg sous-cutanée toutes les 6 à 12 heures.

Une tachyphylaxie survient dans les 48 heures (inutile de continuer pour une longue durée).

3. Glucocorticoïdes : (hémopathies++)

Inhibent la résorption osseuse ostéoclastique en réduisant la production tumorale de cytokines localement actives.

Hydrocortisone à 200 à 400 mg/jour pendant 3 à 4 jours, puis de prednisone à 20 mg/jour pendant 7 jours.

Surtout en cas de néoplasies produisant la 1-25 (OH) 2 Vitamine D (MM, LNH, leucémies, cancer du sein).

4. Denosumab : Anticorps anti RANKL...

Anticorps monoclonal qui bloque le RANKL, qui joue un rôle central dans l'activation des ostéoclastes.

Réservé aux patients avec une hypercalcémies réfractaires aux bisphosphonates.

Une dose de 120 mg par voie sous-cutanée à J1, J8, J15 et J29, puis toutes les 4 semaines.

Fiche pratique :

Hypercalcémie sévère Ca > 140mg/l) : Urgence +++	Hypercalcémie modérée Ca 120-140mg/l	Hypercalcémie minime Ca < 120mg/l
Hospitalisation : bilan biologique + ECG. MHD : éviction des facteurs aggravants. Hyperhydratation. Biphosphonates(acide zolédronique). Calcitonine (si disponible). Corticoïdes si hémopathie. Réévaluation clinique et biologique après 48 à 72 heures. Si réfractaire : épuration extra rénale.	Hospitalisation. MHD : éviction des facteurs aggravants. Hyperhydratation. Surveillance après 24 à 48H. Si aggravation : Biphosphonates.	Traitement ambulatoire. Hydratation orale. MHD : éviction des facteurs aggravants. Surveillance.

Références :

M. Stribos¹ K. Punie² Hypercalcaemia , ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES 2016.

Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352:373–379.

Major P, Lortholary A, Hon J, 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; 19:558–567.

Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3144–3152.

Khoury N, Carmichael KA. Evaluation and therapy of hypercalcemia. Mo Med 2011; 108:99.

Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones (Athens) 2009; 8:83.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

I. Introduction :

Complication métabolique fréquente, sévère et redoutable en cancérologie urgence diagnostique et thérapeutique.

Mise en jeu rapide du Pc vital (complication cardiaque et rénale) d'où l'intérêt d'une prise en charge urgente.

Survient plus fréquemment chez les patients atteints de cancers hématologiques mais également dans les tumeurs solides avec un taux de prolifération élevé, une charge tumorale importante ou une sensibilité élevée à la thérapie cytotoxique.

II. Définition :

L'ensemble des complications secondaires à la destruction massive des cellules néoplasiques

> Libération rapide et massive du contenu intra cellulaire en quantité qui dépasse les capacités d'excrétion rénale.

Signes cardinaux :

- Hyperkaliémie.
- Hyperphosphorémie
- Hypocalcémie
- Hyper uricémie

Cairo et Bishop ont développé un système pour définir le syndrome de lyse biologique et clinique :

Syndrome de lyse biologique : considéré comme présent si les niveaux de deux ou plusieurs valeurs sériques d'acide urique, de potassium, de phosphate ou de calcium sont supérieurs ou inférieurs à la normale à la présentation ou s'ils varient de 25 % dans les 3 jours précédant ou les 7 jours suivant le début du traitement.

Éléments	Valeur	Changement par rapport au Baseline
Acide urique	$\geq 476 \text{ Umol/L}$ or 8 mg/dL	Augmentation de 25%
Potassium	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$ ou 6 mg/L	Augmentation de 25%
Phosphore	$\geq 1,45 \text{ mmol/l}$ ($\geq 65 \text{ mg/l}$)	Augmentation de 25%
Calcium	$\leq 1,75 \text{ mmol/l}$ ($\leq 70 \text{ mg/l}$)	Diminution de 25%
Présent si le niveau de deux ou plusieurs valeurs sériques ou plus dans les 3 jours précédant ou les 7 jours suivant une thérapie cytotoxique.		

Syndrome de lyse clinique : association d'un syndrome de lyse biologique et un ou plusieurs des complications cliniques significatives suivantes : insuffisance rénale, arythmies cardiaques, mort subite et convulsions.

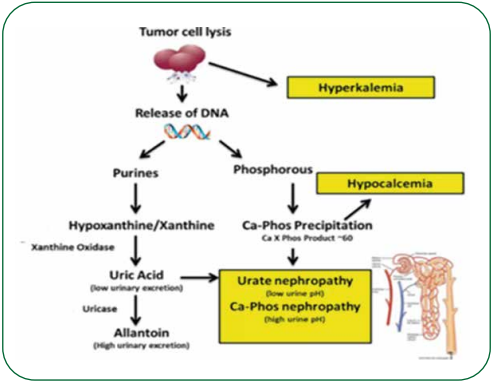


Figure 1 : physiopathologie du syndrome de lyse tumorale.

III. Facteurs de risque :

FDR liés à la tumeur	FDR liés au patient	FDR liés au traitement
Hémopathies malignes. Tumeur à index de prolifération élevé. Masses tumorales volumineuses, taux de LDH élevé (1000 UI). Un taux élevé : Acide urique, phosphates ou potassium. Tumeurs chimio et radiosensibles	Age élevé. Hyper uricémie et IR préalables au traitement. Déshydratation Hydronéphrose ou obstruction de l'arbre urinaire.	Traitements (néphrotoxiques) : AINS, ATB. Cytotoxiques et thérapies ciblées : Cisplatine, Méthotrexate. Radiothérapie. Corticoïdes.

IV. Diagnostic :

1. Diagnostic positif :

A. Clinique :

Manifestations cliniques générales :

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhées.
- Neurologiques : léthargie, convulsion, Sd confusionnel voire coma.
- Musculaires : crampes musculaires et crises de tétanies.
- Cardiaque : insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme, syncope ou mort subite.
- Rénales : oligoanurie et signes de surcharge hydrique (œdèmes).
- Parfois avant début du traitement / Généralement 12 à 72h après début du traitement.

Manifestations cliniques selon l'étiologie

- Signes d'hyperkaliémie : faiblesse musculaire, paresthésies, crampes, troubles digestifs.
- Signes d'hyperuricémie : crises de goutte/ hématurie, nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, HTA (par uropathie obstructive).
- Signes d'hypocalcémie : manifestations musculaires (crampes, tétanie), cardiaques (troubles du rythme et de conduction, hypotension), neuromusculaires (paresthésies).
- Signes d'insuffisance rénale : douleurs du flanc, œdèmes, oligurie, anurie.

Biologique :

Sur un ionogramme complet : les désordres surviennent simultanément ou individuellement.

- Hyperphosphorémie : 1er signes, $\geq 1,45\text{mmol/l}$ chez l'adulte ($\geq 65\text{mg/l}$).
- Hypocalcémie : $\leq 1,75\text{mmol/l}$ ($\leq 70\text{mg/l}$).
- Hyperkaliémie : $\geq 5\text{mmol/l}$.
- Hyper uricémie $\geq 476\text{ }\mu\text{mol/l}$.
- Hyperurémie et hypercréatininémie.
- Acidose par IR.

Autres examens complémentaires :

Imagerie cérébrale (éliminer autre étiologie).

ECG systématique : signes d'hyperkaliémie



Réflexe :

Les Risques immédiats sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphates (complication cardiaques et rénales) > prise en charge urgente et adapté (Pc vital) +++.

Intérêt de reconnaître les patients qui peuvent présenter une lyse tumorale importante et débiter chez eux un traitement prophylactique avant l'initiation de la chimiothérapie = mesures préventives ++

V. Grading

Classification de Cairo-Bishop :

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
SLT Biologique	Absent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Créatininémie	≤ 1,5 LNS	1,5 LNS	> 1,5 à 3 LNS	> 3 à 6 LNS	> 6 LNS	Décès
Arythmie cardiaque	Aucune	Sans intervention	Intervention nécessaire mais non urgente	Symptomatique et non contrôlée médicalement ou techniquement	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Convulsion	Aucune	Aucune	Brève, généralisée. Contrôlée par des antiépileptiques	Avec altération de la conscience, généralisée. Non contrôlée par les antiépileptiques	Prolongée, répétée ou difficile à contrôler : état de mal	Décès

LNS : limite normale supérieure

VI. Prise en charge :

A. Traitement préventif :

- Identifier les patients à risque et prévention systématique.
- Eviter les médicaments néphrotoxiques.
- Hyper diurèse pour permettre une augmentation de l'excrétion de K⁺ et Ph et diminution tendance à la précipitation des cristaux d'Ac urique et ph de Ca :
- Hyperhydratation : En dehors de l'existence d'une cardiomyopathie, débiter 24-48h avant CMT : hydratation par SS 0.9%° 3l/m2/j avec comme but un débit urinaire de 100ml/m2/h.
- Diurétiques (Furosémide 0,5-1mg/kg) si débit urinaire insuffisant avec hydratation seul (contre-indiquée en cas d'hypovolémie ou néphropathie obstructive).

Hypouricémiants :

Allopurinol :

Inhibe formation Ac urique par inhibition de la xanthine oxydase.

200-400 mg/m²/j (dose max de 800 mg) en 1 à 3 fois/j, adaptée à la clairance de la créatinine (50% de dose si IR).

Commencé 24 à 48 heures avant le début de la chimiothérapie et poursuivre le traitement 3 à 7 jours après le dernier jour de chimiothérapie.

Rasburicase :

Indiqué chez les patients avec une hémopathie malignes et à haut risque.

Il n'a pas de place pour la prévention dans les tumeurs solides.

Rasburicase à 0,2 mg/kg/j pendant 5-7jrs jusqu'à obtention d'une phosphatémie à 1,5 X normale.

CI : déficit en G6PD (hémolyse).

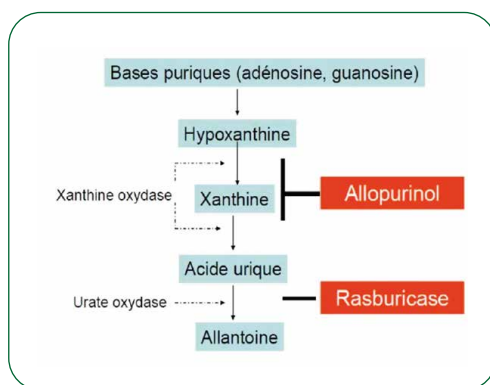


Figure 2 : médicaments hypouricémiants.

B. Traitement curatif :

En cas de lyse tumorale installée : admission en réanimation médicale (discutée en fonction de la gravité du tableau clinico-biologique) = PEC précoce avant l'EER.

Hyperhydratation.

Contrôle rapide de l'hyperuricémie.

Correction des anomalies biologiques.

Traitement de l'hyperuricémie	Traitement de l'hyperkaliémie	Traitement de l'hypocalcémie	Traitement de l'hyperphosphorémie
Hyperhydratation (3 l/m ² /j). Allopurinol Rasburicase : en cas d'hyperuricémie réfractaire aux mesures standards.	Si asymptomatique : Réduire les apports potassiques. Excrétion rénale par diurétiques. kayexalate: 15 à 30 g toute les 6 heures). Si symptomatique : Gluconate de Calcium: 10 à 20 ml gluconate de calcium à 10% en IV. Insuline rapide : 30UI dans SG hypertonique 30% en 30 min. Nébulisation par Salbutamol (20 mg dans 4 ml de soluté salé isotonique 9 % en nébulisation sur 10 minutes). Alcalinisation par sérum bicarbonaté (50 à 100 mEq) efficace en 15-30 min Si hyperkaliémie ≥ 6 mEq/l : EER.	Si asymptomatique : pas de traitement Si symptomatique ou risque accru de néphrocalcinose : Gluconate de Ca en IV (50-100 mg/kg/i.v./dose) administré lentement.	Chélateurs du phosphore : hydroxyde d'aluminium : 50-150 mg/kg/24h, per os toute les 6 heures Hyperphosphatémie sévère : hémodialyse

C. Surveillance :

clinique et biologique intensive (/ 4 à 6 heures pendant les 48 premières heures de chimiothérapie).

K, Ph, Ca, Ac urique, urée, créatinine.

PH artériel, LDH.

(Ph, Ca, Ac urique, pH) urinaire.

Références :

K. Punie1 M. Strijbos2, Tumeur Lysis Syndrome

Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008; 26:2767-2778.

Dinnel J, Moore BL, Skiver BM, Bose P. Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid 2015; 10:23-38.

Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, et al. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. J Clin Oncol 2000; 18:1758.

Complications respiratoires

Dyspnée

I. Introduction :

La dyspnée, également connue sous le nom d'essoufflement ou soif d'air, est une expérience subjective d'inconfort respiratoire (allant jusqu'à l'étouffement) survenant pour un niveau d'activité usuel. Seul le patient est à même de la décrire.

C'est un des symptômes les plus courants et les plus pénibles affectant les patients atteints d'un cancer avancé. Plus de 50 % de ces patients présentent un essoufflement important.

Le cancer pulmonaire, les métastases pulmonaires et les épanchements pleuraux sont les étiologies les plus fréquentes.

II. Évaluation :

L'anamnèse et l'examen physique sont des éléments essentiels pour l'évaluation de la dyspnée.

A. Anamnèse :

Evaluer la sévérité de la dyspnée éventuellement à l'aide d'une échelle numérique ou échelle visuelle analogique, chez les patients non communicants on peut utiliser score RDOS (Respiratory Distress Observation Scale).

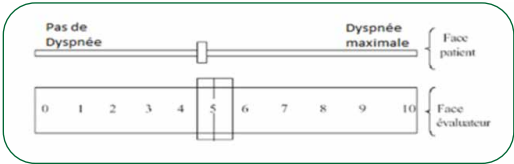
Rechercher les signes qui peuvent orienter le diagnostic tels que douleur thoracique, hémoptysie, fièvre, toux et expectoration....

Rechercher les signes d'urgences : tachypnée (> 30 respirations par minute), stridor, altération de l'état de conscience...

Outils d'évaluation : la gêne fonctionnelle et de l'impact des thérapeutiques :

	NYHA		SADOUL	MRC
		0		Dyspnée pou des efforts soutenus (>2étages)
I	Aucune gêne fonctionnelle : capacité d'effort normale pour l'âge	1	Dyspnée pour des efforts importants ou au-delà du 2 ^{ème} étage	Dyspnée pour la marche rapide ou en pente
II	Dyspnée d'effort pour une activité physique normale pour l'âge	2	Dyspnée à la marche en pente légère ou à la montée d'un étage	Dyspnée pour la marche en terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
III	Dyspnée d'effort pour une activité physique réduite pour l'âge	3	Dyspnée à la marche normale en terrain plat	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes
IV	Dyspnée au moindre effort et/ou dyspnée de repos	4	Dyspnée à la marche lente	Dyspnée au moindre effort
		5	Dyspnée au moindre effort	

Echelle visuelle analogique :



Hétéro-évaluation chez le patient non communicant (situation de fin de vie) score RDOS (Respiratory Distress Observation Scale), Echelle de 0-16 :

	0	1	2
Fréquence cardiaque	<90 bpm	90-109 M	>110 bpm
Fréquence respiratoire	<18 cycles/min	19-30 cycles/min	>30 cycles/min
Agitation	Non	Rare	Fréquente
Tirage respiratoire	Non	Léger	Franc
Respiration paradoxale	Non		Oui
Rale de fin d'expiration	Non		Oui
Battentent des ailes du nez	Non		Oui
Expression de crainte	Non		Oui

Chaque item est coté de 0 à 2, un score supérieur à 3 prédirait une dyspnée modérée à sévère.

B. Examen clinique :

L'examen physique du patient en mesurant la fréquence respiratoire (en 1 minute) et son amplitude permet d'évaluer l'intensité de la dyspnée et de rechercher une étiologie :

- La respiration profonde et rapide (respiration de Kussmaul) > fréquente dans les troubles métaboliques (acidose).
- La dyspnée inspiratoire > obstruction des voies respiratoires supérieures qui est souvent une urgence réversible.
- La dyspnée expiratoire > BPCO, asthme.
- La présence de râles ajoutés : ronchis, crépitation > rechercher une infection.
- La matité > épanchement pleural ou atélectasie.

C. Examens paracliniques : réalisés uniquement si un projet thérapeutique adaptée à l'état et au pronostic du malade est réalisable (jamais en phase terminale).

Selon le contexte clinique :

- Analyse des gaz du sang artériel avec pH et mesure des électrolytes.
- Numération globulaire.
- Glycémie : l'hyperglycémie peut entraîner un trouble métabolique et est souvent symptomatique,
- Électrocardiogramme, échocardiographie et dosage sérique des BNP.
- Radiographie pulmonaire : orientation diagnostique dans les maladies infectieuses, les épanchements pleuraux, les maladies évolutives et les maladies interstitielles.
- Angiographie par tomodensitométrie et scintigraphie de ventilation/perfusion : en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.



Image : radiographie thorax montrant un épanchement pleural.



Situation d'urgence

Le transfert en unité de soins intensifs doit être envisagé, selon le pronostic du patient et la cause de la dyspnée :

- Utilisation des muscles respiratoires accessoires (par exemple, les intercostaux).
- Cyanose.
- Respiration paradoxale.
- * Hypotension ou choc.
- * Coma.

III. Etiologies :

Liées au cancer	<ul style="list-style-type: none">- Atteinte pulmonaire- Lymphangite carcinomateuse- Atteinte pleurale- Epanchement péricardique- Syndrome de la veine cave supérieure- Atélectasie- Fistule trachéo-oesophagial- Fracture pathologique de la cote ou invasion.
Indirectement liées au cancer	<ul style="list-style-type: none">- Troubles hydroelectorlytiques- Embolie pulmonaire- Syndrome paranéoplasique- Infection
Liées au traitement	<ul style="list-style-type: none">- Chirurgie thoracique- Pneumopathie postradique- Chimiothérapie- Fibrose induite par les TKI- Cardiomyopathie chimio-induite- Pneumopathie immuno-induite
Non liées au cancer	<ul style="list-style-type: none">- BPCO ou asthme- Syndrome interstitiel- Pneumothorax
Pathologies cardiaques	<ul style="list-style-type: none">- Insuffisance cardiaque- Cardiopathie ischémique- Arythmies

V. Traitement :

Prise en charge des causes non malignes : La première étape consiste à traiter les causes réversibles telles que L'asthme, BPCO ou l'anémie.

Prise en charge non pharmacologique :

L'augmentation du flux d'air frais sur la partie inférieure du visage (divisions II et III du nerf trijumeau) peut aider à réduire la sensation de dyspnée : utiliser un ventilateur de poche ; aérer la chambre (porte ou fenêtre entrouverte), bien hydrater les lèvres et les muqueuses buccales.

Oxygénothérapie :

Pas de façon systématique, à envisager uniquement en cas de de dyspnée et d'hypoxémie avérée ($[SaO_2] < 90\%$) visant 92 % à 96 % de SaO_2 .

Attention chez les patients atteints de BPCO ou d'hypoventilation, La saturation cible doit être de 88 % 92 % (risque d'aggravation de l'insuffisance respiratoire hypercapnique)

Prise en charge pharmacologique :

1. Opioïdes :

A dose faible peuvent soulager la sensation de dyspnée ainsi que l'anxiété qui l'accompagne dans la maladie avancée.

La morphine a été la plus étudiée, mais d'autres opioïdes (p.ex. fentanyl) pourrait également fonctionner.

La voie orale est préférée, mais les injections sous-cutanées ou intraveineuses peuvent être utilisés pour un soulagement plus rapide.

En pratique :

- Patient non douloureux, naïf de morphine : débiter à 2,5 à 5 mg toutes les 4 heures, à adapter à l'efficacité – augmentation par paliers de 25%
- Patient déjà sous morphiniques : augmentation des doses de 25 à 50%
- Interdoses de 1/6 à 1/10 de la dose des 24 h, toutes les 4 h à la demande, et réadapter ensuite la dose de fond en fonction des besoins
- Dyspnée terminale : 1 à 2 mg toutes les 5 à 10 minutes en bolus jusqu'à soulagement puis relais par PSE dose horaire : 30% de la dose cumulée des bolus
- Surveiller la fréquence respiratoire et tolérer une fréquence respiratoire de 10/min.

2. Benzodiazépines :

Utilisés pour réduire l'anxiété en cas de dyspnée aiguë, en fin de vie ou lorsque la dyspnée devient réfractaire aux autres traitements.

Utiliser une benzodiazépine à demi-vie courte, par voie orale, (p.ex. ALPRAZOLAM (ALPRAZ®) 0,25 à 1 mg toutes les 4 à 6 h po ou 1 à 2 mg toutes les 12 h po), ou par voie parentérale (MIDAZOLAM, SC ou IV, bolus de 0,2 à 0,5 mg, ou en continu 0,2 à 0,5 mg/h).

3. Corticostéroïdes :

En cas d'obstruction des voies respiratoires (asthme, BPCO) ou d'une lymphangite carcinomatose.

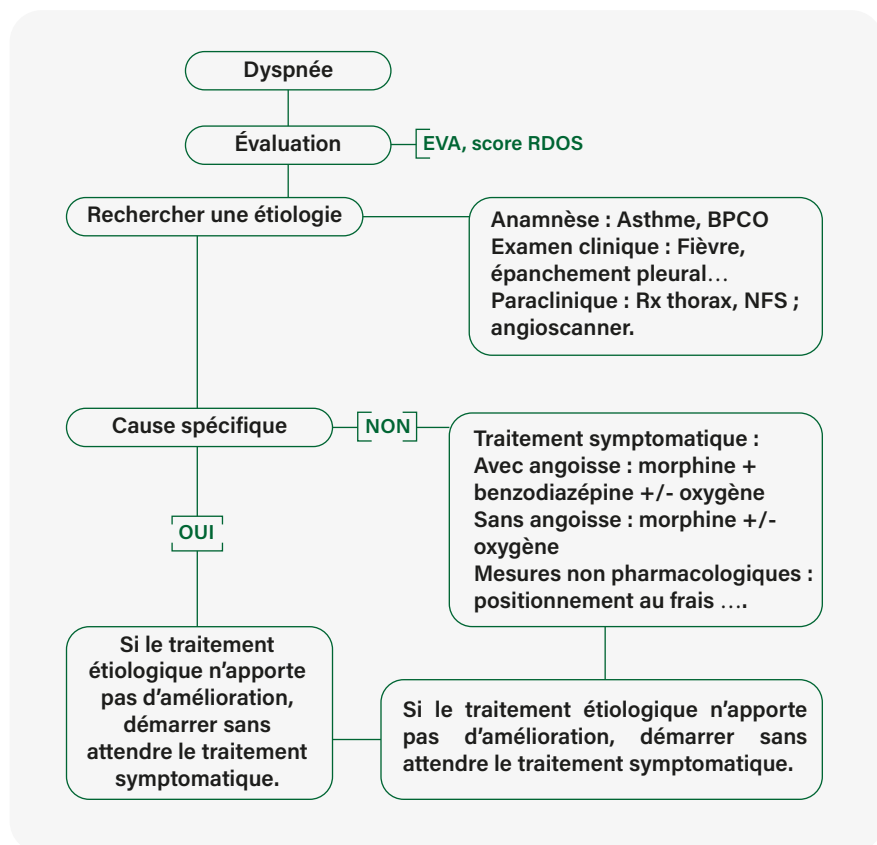
Dexaméthasone (5 à 10 mg/jour po, sc ou iv) ou méthylprednisolone (30 à 60 mg/jour po ou iv).

Traitement étiologique

Ne pas attendre l'efficacité du traitement étiologique pour instaurer un traitement symptomatique :

Infections bronchopulmonaires	<ul style="list-style-type: none">• Antipyrétiques• Traitement de l'encombrement• Antibiothérapie
Lymphangite	<ul style="list-style-type: none">• Corticoïdes : 1 à 2 mg/kg avec réévaluation à 48/72h.• Traitement oncologique spécifique
Epanchement pleural	<ul style="list-style-type: none">• Ponction pleurale évacuatrice• Et/ou Pose d'un cathéter type pleurX®.• Traitement oncologique spécifique.
Epanchement péricardique	<ul style="list-style-type: none">• Drainage péricardique, fenêtré péricardique• Traitement oncologique spécifique.
Thrombo-embolie	<ul style="list-style-type: none">• Anticoagulation
OAP	<ul style="list-style-type: none">• Souvent iatrogène• Diminuer les apports hydrosodés, diurétiques et autres cardiotropes.
Obstacle trachéobronchique	<ul style="list-style-type: none">• Corticoïdes,• Endoprothèse (stent)• Résection mécanique / thermocoagulation/ cryothérapie/ laser si lésion endobronchique bourgeonnante,• Radiothérapie• Chimiothérapie/ immunothérapie palliative ...
Anémie	<ul style="list-style-type: none">• Transfusion.• Supplémentation ferrique et/ou ASE.
Syndrome Veine cave supérieure	<ul style="list-style-type: none">• Corticothérapie et anticoagulation, voire stent au niveau de la veine cave supérieure• Radiothérapie et/ou chimiothérapie/immunothérapie palliative.

Fiche pratique :



Références :

- Kloke M, Cherny N. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015; 26: v169-v173.
- Laviolette L, Laveneziana P; ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. Eur Respir J. 2014 ;43:1750-62.
- Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J. et al. Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Rev Mal Respir. 2019;36:249-283.
- Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) Les recommandations sur la sédation Site www.sfap.fr Turquier.S, Glerant JC. Mécanismes et diagnostics des dyspnées. EMC, Edition 2020, sous presse.

Syndrome de la veine cave supérieure (SCS)

I. Introduction :

Définition : le SCS est l'expression clinique de l'obstruction de la veine cave supérieure par une compression extrinsèque, un processus envahissant la veine ou une thrombose.

Le syndrome cave supérieur peut survenir sur un terrain de cancer déjà connu ou en être un mode révélateur.

Mise en jeu du pronostic vital par les complications cérébrales ou respiratoires (œdème laryngé). Il s'agit évidemment d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

La Pec (prise en charge) est multidisciplinaire entre oncologue médical, radiothérapeute, hématologue, radiologue et réanimateur.

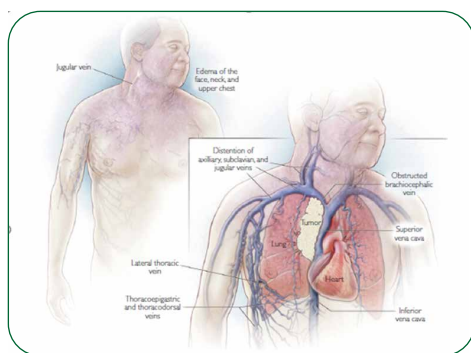


Figure 1 : physiologie du syndrome de la veine cave supérieure.

II. Étiologies :

Le SCS résulte d'une compression, d'un envahissement ou d'une thrombose de la VCS.

Les principales causes sont :

- Cancer du poumon (Cause la plus fréquente)
- Lymphomes
- Maladie métastatique au niveau du médiastin : cancer du sein, tumeurs germinales, cancers gastro-intestinaux, autres.
- Tumeurs médiastinales primaires : thymome, sarcomes, mélanomes, carcinome thymique.

III. Évaluation :

A. Évaluation Clinique :

L'anamnèse doit évaluer la durée et la vitesse d'apparition des symptômes ainsi que les antécédents de malignité.

Un examen clinique détaillé permet de faire le diagnostic et rechercher les signes de gravités. Lorsque l'obstruction est rapidement progressive ou brutale, le SCS **s'exprime cliniquement par :**

- La cyanose peut être initialement discrète et intermittente.
- L'œdème peut n'être que transitoire et réaliser une simple bouffissure de la face ou des paupières avec comblement des creux sus-claviculaires. En cas d'obstruction est totale, l'œdème est important « en pèlerine » avec gonflement de la face, du cou, des membres supérieurs et troubles de vision
- Circulation collatérale peut se résumer à des simples lacis veineux ou de petites varicosités pectorales.
- Pétéchies et purpura peuvent y être associés.
- Ces signes sont majorés lorsque le patient se penche en avant et par la manœuvre de Valsalva.
- Signes de compression : dyspnée, dysphonie, dysphagie

Rechercher les complications

- Neurologique : syncope, trouble de conscience, somnolence, liées à l'œdème cérébrale.
- Compression des voies aériennes liées à l'œdème laryngé



REFLEXE :

Si le patient se présente avec des signes de gravité (stridor en rapport avec l'obstruction des voies aériennes centrales ou œdème laryngé ou signes neurologiques), la prise en charge doit être faite dans les unités de soins intensifs (intubation, corticothérapie forte dose, d'autres traitement en fonction de l'étiologie).



Figure 2 : Aspect clinique du syndrome cave supérieur.

B. Evaluation paraclinique :

La radiographie thoracique est souvent anormale et permet d'identifier des masses médiastinales supérieures ou un élargissement médiastinal.

Angioscanner cervico-thoracique est l'examen de référence pour localiser le niveau du SCS et la pathologie sous-jacente, y compris la taille de la masse tumorale.

L'IRM est une alternative en cas de contre-indication au scanner.

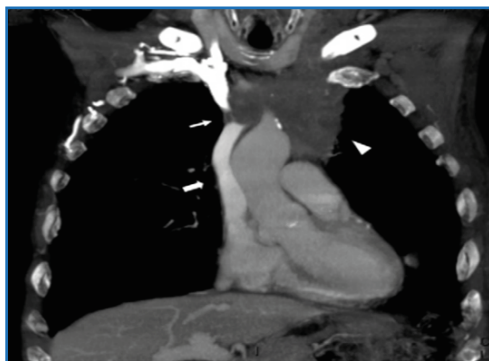


Figure 2 : Aspect clinique du syndrome cave supérieur.

IV. Grading :

Grade	Catégorie	Incidence estimé (%)	Définition
0	Asymptomatique	10	Pas de signes radiologiques du syndrome cave supérieur.
1	Minime	25	Cœdème facial et cervical (distension vasculaire), cyanose et pléthore.
2	Modéré	50	Cœdème facial et cervical avec retentissement fonctionnel (dysphagie minime, toux, troubles visuels causé par l'œdème oculaire)
3	Sévère	10	Cœdème cérébral minime ou modéré (céphalées, vertiges) ou œdème laryngé minime ou modéré ou syncope
4	Menaçant	5	Cœdème cérébral important (confusion, obnubilation) ou important œdème laryngé (stridor) ou troubles hémodynamiques (syncope, hypotension, insuffisance rénale).
5	Fatal	<1	Décès

V. Traitement :

1. Traitement symptomatique :

Mise en condition :

Assurer l'air way : tête surélevée, position demi assise.

Oxygénothérapie si détresse respiratoire voire intubation.

Voie veineuse de bon calibre.

Diurétiques : En cas de signes congestifs importants :

Furosémide : Dose de départ 20 mg puis par palier de 20 mg avec contrôle tensionnels et hydroélectrolytique (max 120mg/j). Attention au risque d'hypokaliémie.

Corticoïdes :

Ils ont une action anti inflammatoire et anti tumorale accessoirement (lymphome par ex), à éviter si pas de preuve histologique.

Méthylprédnisolone : 2 à 3 mg/Kg par voie intraveineuse puis une dégression progressive.

2. Traitement spécifique :

Endoprothèse de la veine cave supérieure.

La pose d'une endoprothèse dans le SCS permet une résolution rapide des symptômes.

Les patients présentant des symptômes mettant en jeu le pronostic vital tels qu'une atteinte hémodynamique, un œdème laryngé ou un œdème cérébral doivent être envisagés pour une prothèse endovasculaire immédiate, afin de soulager rapidement les symptômes.

Radiothérapie :

Approche thérapeutique efficace dans les tumeurs radiosensibles. Après le début du traitement, une amélioration subjective est souvent objectivée dans les 72 heures.

Des doses allant de 30 Gy en 10 fractions à 50 Gy en 25 fractions sont utilisées.

Chimiothérapie :

Chez les patients avec des tumeurs très chimio-sensibles (tumeurs germinales, un carcinome à petite cellules pulmonaire, lymphome non hodgkinien) la chimiothérapie est le traitement de choix et peut apporter un soulagement rapide.

Chirurgie :

Les procédures chirurgicales pour contourner ou réséquer les tumeurs pour décompresser le système veineux sont efficaces chez des patients sélectionnés.

En situation palliative a un rôle très limité.

Traitement anticoagulant :

Le bénéfice de l'anticoagulation n'est pas clair. Le soulagement lent des symptômes au début du traitement peut être dû à la présence d'un thrombus intraluminal, et les thrombolytiques peuvent être utiles dans ce contexte.

La plupart des experts recommandent une anticoagulation, pour éviter la réapparition du thrombus et réduire le risque d'embolie pulmonaire.

Fiche pratique :

Pour tous les patients : Mise en condition (Aire way, oxygénothérapie si détresse, Corticoïde +/- diurétique)

Si signes de gravités : transfert en USI et mise en place d'une prothèse endovasculaire.

Si pas de signes de gravités :

- Pour les tumeurs chimio sensibles (tumeurs germinales, carcinome pulmonaire à petite cellules, lymphome non hodgkin) : chimiothérapie en urgence.
- Radiothérapie pour les tumeurs radio sensibles.
- Prothèse endovasculaire pour les tumeurs chimio et radio résistants.

Références :

Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care* 2011; 56:653–666.

Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001316.

Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356:1862–1869.

Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:77–91.

Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome – a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 811–814.

Complications neurologiques

Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (NPIC)

I. Introduction :

Des effets secondaires courants et souvent limitant la dose. la récupération est en général partielle avec des déficits résiduels chez la plupart des patients.

Une « neuropathie périphérique » survient lors de l'atteinte du système nerveux périphérique (nerfs périphériques), lésant la fonction des fibres nerveuses motrices, sensibles ou végétatives.

Les agents ayant l'incidence la plus élevée sont les médicaments à base de platine, en particulier le cisplatine et l'oxaliplatine, les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche.

II. Facteur de risque :

La dose, l'intensité la durée du traitement,

L'administration concomitante d'autres agents neurotoxiques.

Neuropathie préexistante.

Diabète.

Age > 75 ans.

Insuffisance rénale.

Hypothyroïdie.

Tabac, Alcool.

III. Grading :

Tableau 1– Cotation des neuropathies sensitives périphériques selon la classification CTCAE v5.0

Grade	Description CTCAE
1	Asymptomatique
2	Symptômes modérés limitant les activités instrumentales de la vie courante
3	Symptômes sévères affectant la capacité du patient à prendre soin de soi
4	Conséquences vitales, intervention urgente nécessaire

IV. Diagnostic :

La présentation clinique la plus courante est une neuropathie axonale sensorielle prédominante avec une atteinte motrice occasionnelle.

Les manifestations débutent au niveau des orteils et des doigts puis remontent progressivement jusqu'aux pieds et les mains et entraînent des déficits :

- Sensitifs : paresthésies, dysesthésies ;
- Moteurs : déséquilibre à la marche, faiblesse musculaire, engourdissement
- Fonctions végétatives

Les symptômes de NPIC surviennent généralement au cours des 2 premiers mois de traitement, puis progressent pendant le traitement et se stabilisent généralement après la fin du traitement

La présentation clinique est différente selon le type de la chimiothérapie utilisée :
Tableau 2 : Tableau clinique des principales substances induisant des neuropathies périphériques.

Substance	Signes sensitifs	Douleur	Récupération à l'arrêt
Cisplatine, Carboplatine	Paresthésie, pallesthésie (vibrations) diminuée Proprioception diminuée Effet sur la sensibilité au chaud/froid inconnu.	Dysesthésie	Récupération possible mais une progression des symptômes a l'arrêt est possible (rebond).
OXALIPATINE	Troubles sensitifs des extrémités des membres, des régions peri-orale, linguale et pharyngolaryngée avec la présence de paresthésie.	Dysesthésie, exacerbées par le froid	Toxicité aiguë : récupération quelques heures à 1 semaine. Chronique : récupération 3 mois après l'arrêt du traitement chez 20-50% des patients.
Paclitaxel, Docétaxel	Paresthésies, pallesthésie diminuée. Proprioception diminuée. Sensibilité mécanique et au chaud/froid diminuée.	Dysesthésie Brûlures et sensation de chaleur	Pas de récupération en générale voire aggravation possible.
Vinorelbine	Proprioception diminuée. Sensibilité mécanique et au chaud/froid diminuée.	Dysesthésie Brûlures et picotement	Récupération habituelle à la fin du traitement.

Utilisation des examens paraclinique tels que EMG n'est généralement pas nécessaire. Le diagnostic positif est essentiellement clinique.

Le DN4 est un questionnaire utilisé pour le diagnostic de la douleur neuropathique.

Questionnaire DN4 :

La réponse à chacun des items est cotée 1 si la réponse est OUI et 0 si la réponse est NON.

Le score maximum est de 10.

Le diagnostic de douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10.

Interrogatoire du patient :

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

4. Fourmillements
5. Picotements
6. Engourdissement
7. Démangeaisons

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

8. Hypoesthésie du tact
9. Hypoesthésie à la piqûre
- Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par
10. Le frottement

Figure 1 : Questionnaire DN4 pour le diagnostic des douleurs neuropathiques

V. Traitement :

A. Traitement préventif :

1. Prévention pharmacologique :

Plusieurs molécules ont été testé pour la prévention de la NPIC : Acide trans rétinoïque (ATRA), amifostine , amitriptyline , Calcium magnesium , calmagafodipir , cannabinoïds , carbamazépine , L-carnosine , diéthylthiocarbamate (DDTC) , Glutamate , glutathione (GSH), goshajinkigan (GJG) , metformin.

Aucun de ces molécules n'a prouvé son efficacité pour la prévention de la NPIC.

2. Prévention non pharmacologique :

Exercice physique :



Certaines études de petits groupes ont montré que la pratique de l'exercice physique (marche, renforcement musculaire) permet de réduire les symptômes des neuropathies périphériques comme les sensations de chaud/froid, les picotements et engourdissements, sans que cela ne fasse l'objet d'une recommandation officielle.

Cryothérapie :



Utilisation de gants ou de chaussettes congelés, dans une étude phase 3 avait montré une réduction de certains symptômes de la neuropathie.

Compression thérapeutique par des gants chirurgicaux :

Certaines études ont montré efficacité de la compression thérapeutique à l'aide de gants chirurgicaux sur la neuropathie périphérique induite par le nab-paclitaxel. Les résultats ont montré que les patients présentaient moins de neuropathie dans la main gantée par rapport à l'autre main (non gantée).

B. Traitement curatif :

Seules quelques alternatives intéressantes peuvent permettre un soulagement des patients atteints de NPIC :

1. Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine :

La Duloxétine : (dulophi®, welin®) 30 mg per os/j pendant 1 semaine puis 30 mg x 2/j pendant 4 semaines.

Seul traitement recommandé dans le traitement des neuropathies chimio-induites, a été testée dans les neuropathies douloureuses liées aux taxanes ou à l'oxaliplatine. Elle a montré une efficacité significative sur l'intensité de la douleur ainsi que sur la qualité de vie.

VENLAFAXINE (effexor®, velaxor®, vendep®) :

Avait montré son efficacité chez un petit groupes recevant de l'oxaliplatine.

Venflaxine à la dose de 50 mg 1 heure avant l'infusion d'oxaliplatine et 37,5 mg deux fois par jour du jour 2 au jour 11).

2. Les anticonvulsivants et les antidépresseurs tricycliques :

Efficacité moindre, peuvent être une alternative en cas de contre-indication ou inefficacité de la duloxétine.

Exemple : Gabapentine, pregabaline, amitriptyline.

3. Opioïdes :

Option de dernier recours, peuvent être utilisés pour soulager la douleur neuropathique (preuves sont disponibles pour la douleur neuropathique causée par d'autres causes que la chimiothérapie).

Exemple : Tramadol.

4. Crème à base de MENTHOL :

Dans une étude phase 2 le menthol montre son efficacité, en usage topique (crème contenant 1% de menthol, appliquée 2x/j pendant 6 semaines, sur la douleur chez la plupart des patients.

5. Patchs de capsaïcine (non disponible au Maroc) :

Quelques études de petits groupes ont démontré une efficacité des patchs de capsaïcine dans la réduction de la douleur neuropathique.

Recommandations ESMO :

Une évaluation régulière du NPIC doit être effectuée avant chaque cure , elle permet une détection rapide avant que la neuropathie ne devienne irréversible.

Il n'existe aucun médicament efficace pour prévenir la CIPN.

La cryothérapie avec, par exemple, des chaussettes et des gants congelés peut être envisagée (surtout en cas de chimio à base de taxanes) .

Une thérapie de compression en utilisant des gants chirurgicaux de compression pour prévenir la NPIC peut être envisagée.

Une crème topique au menthol à faible concentration peut être envisagée chez les patients atteints de NPIC.

La duloxétine est le seul médicament recommandé pour le traitement de la douleur neuropathique.

La venlafaxine, la prégabaline, l'amitriptyline, le tramadol ou les opioïdes forts peuvent être envisagés pour le traitement de la douleur neuropathique.

L'exercice physique et l'entraînement fonctionnel réduisent les symptômes de la NPIC et sont donc recommandés.

Références :

Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3325–48.

Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol*. 2017;8:86.

B. Jordan¹, A. Margulies², F. Cardoso³, G. Cavaletti⁴, H. S. Haugnes et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMOeEONS^eEANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up 30 July 2020.

Seretny M, Colvin L, Fallon M. Therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *JAMA*. 2013 Aug 7;310(5):537–8

Compression médullaire et cancer

I. Introduction :

Lésion médullaire compressive faisant intervenir une action mécanique directe mais aussi des mécanismes vasculaires ischémiques, avec des altérations d'abord fonctionnelles donc réversibles, puis lésionnelles, et donc de moins en moins réversibles.

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique, l'évolution pouvant être marquée par l'installation d'une paralysie irréversible et incontinence urinaire et digestive.

Les cancers du poumon, de la prostate et du sein, les mélanomes et les hémopathies sont les principales causes de compression.

II. Tableau clinique :

Le tableau clinique associe un syndrome rachidien, lésionnel et sous lésionnel.

A. Le syndrome rachidien :

Souffrance des éléments ostéo-disco-ligamentaires du canal rachidien.

Mieux mis en évidence au niveau cervical ou lombaire.

Douleur rachidienne localisée.

Signe d'alarme le plus fréquent (signes de souffrance radiculaire ou médullaire).

B. Le syndrome lésionnel :

Souffrance du métamère directement comprimé, signe inaugural dans 75 % des cas.

Il peut s'agir soit de l'atteinte d'une racine ou de l'interruption des voies sensitivo-moteurs métamériques. Permet de situer le niveau à explorer.

Il comprend :

Un tableau radiculaire subjectif : Douleur est souvent le seul élément et paresthésies dans un territoire radiculaire.

Un tableau radiculaire objectif :

- Troubles sensitifs : à type d'hypo ou d'anesthésie en bande.
- Troubles moteurs : paralysie flasque et amyotrophie, fasciculations.
- Troubles des réflexes.

C. Le syndrome sous-lésionnel :

Souffrance des voies longues sensitives et motrices.

- Troubles moteurs : Hypertonie, paralysie, ROT vifs, diffus et poly cinétiques, Babinski positif.
- Troubles sensitifs : Sensibilité profonde, tactile et thermo algique.
- Troubles sphinctériens/ Rétention, incontinence
- Troubles vasomoteurs, sudoripares, troubles trophiques, escarres.

D. Evolution des manifestations cliniques d'une compression médullaire :

Phase de début : tableau clinique est pauvre.

Troubles moteurs sous-lésionnels constitués : 4 stades évolutifs successifs :

- Stade de parésie spasmodique.
- Stade de parésie hyper spasmodique.
- Stade de plégie flasco-spasmodique.
- Stade de plégie flasque.

III. Diagnostic positif

A. Anamnèse : Interrogatoire minutieux cherchant : un contexte de cancer connu, délai et mode d'installation, manifestations cliniques des trois syndromes, évolution clinique ...

B. Examen clinique :

Doit être le plus complet possible, examen neurologique et clinique complets. Palpation et percussion de la colonne vertébrale, recherche de douleurs dans le territoire de distribution des racines nerveuses impliquées, la faiblesse musculaire, spasticité, les anomalies des réflexes et les troubles sensoriels. Rechercher un globe vésical ou une diminution de la tonicité rectale.

C. Examens paracliniques :

1. L'IRM médullaire +++ :

Examen de référence pour le diagnostic positif de la compression médullaire. La sensibilité et la précision de l'IRM sont > 90 % et sa précision est d'environ 95 %. Permet : Diagnostic positif, topographique et étendue des lésions, étiologies des compressions médullaires.



Figure 1 : IRM en coupe sagittale du rachis dorsal montrant une compression médullaire au niveau de T7.

2. Myélographie associé au scanner :

En cas de contre-indication à l'IRM.

3. TDM :

Moins sensible que l'IRM pour évaluer la moelle.

Intérêt en cas de non-disponibilité ou de contre-indication à l'IRM

4. Radiographie standard :

Peu utile, intérêt dans le diagnostic du tassement.

IV. Conduite à tenir :

A. Mise en condition :

Hospitalisation.

Immobilisation du patient.

Corticothérapie :

Dexaméthasone : un bolus 16 mg IV suivi de 6 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures puis une dégression progressive.

Traitement de la douleur.

Titration de la morphine selon l'intensité de la douleur

Associé à une corticothérapie et un anti convulsivant (Pregabaline, gabapentine).

B. Traitement spécifique :

1. La chirurgie :

Réservé aux patients présentant une instabilité vertébrale et ou une lésion unique.

Une évaluation de l'instabilité vertébrale est nécessaire.

Le Spine Instability Neoplastic Score, permet de prédire la stabilité vertébrale avec une sensibilité de 95,7 % et une spécificité de 79,5 %.

Techniques : Laminectomie, corporectomie, reconstruction + ostéosynthèse.

Radiologie interventionnelle : Vertebroplastie, embolisation.

Une radiothérapie adjuvante doit être toujours discuté.

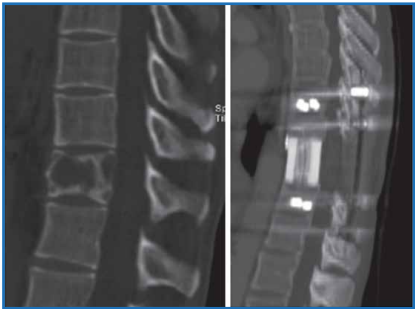


Figure 2 : Traitement chirurgical par vertébrectomie d'une lésion métastatique vertébrale unique.

Tableau 1: Score de fisher pour évaluation de la stabilité rachidienne.

Item		Score
Localisation	Charnières (C0- C2, C7- T2, T11- L1, L5-S1)	3
	Rachis mobile (C3 – C6, L2-L4)	2
	Rachis semi-rigide (T3-T10)	1
	Rachis rigide(S2-S5)	0
Douleur mécanique	Oui	3
	Douleur non mécanique	1
	Indolore	0
Lésion osseuse	Lytique	2
	Mixte	1
	Condensante	0

Alignement	Subluxation /translation	4
	Déformation harmonieuse	2
	Normal	0
Tassement vertébral	>50%	3
	<50 %	2
	Ostéolyse 50% sans tassement	1
	Aucun	0
Atteinte des éléments postérieurs	Bilatéral	3
	Unilatéral	1
	Aucun	0

Interprétation du score : Stable de 0 à 6 /Potentiellement instable de 7 à 12/Instable de 13 à 18.

Un avis chirurgical est recommandé lorsque le score dépasse 7.

2. La radiothérapie :

La radiothérapie demeure le traitement classique des compressions médullaires provoquées par des cancers radiosensibles.

Buts : Antalgique, décompression neurologique, consolidation.

Le volume d'irradiation doit inclure la localisation de la compression médullaire plus deux vertèbres au-dessus et au-dessous.

Le schéma le plus utilisé reste celui de 30 Gy délivrés en 10 séances, un schéma plus court peut être discuté chez les patients avec un pronostic à court terme.

3. La chimiothérapie :

Traitement étiologique.

Alternative en cas d'impossibilité de chirurgie et de radiothérapie.

En raison de sa réponse imprévisible et lente, le rôle de la chimiothérapie est limité dans la prise en charge aiguë de la compression (Complémentaires aux traitements locaux surtout pour tumeurs chimio sensibles).

4. Soins de Réhabilitation :

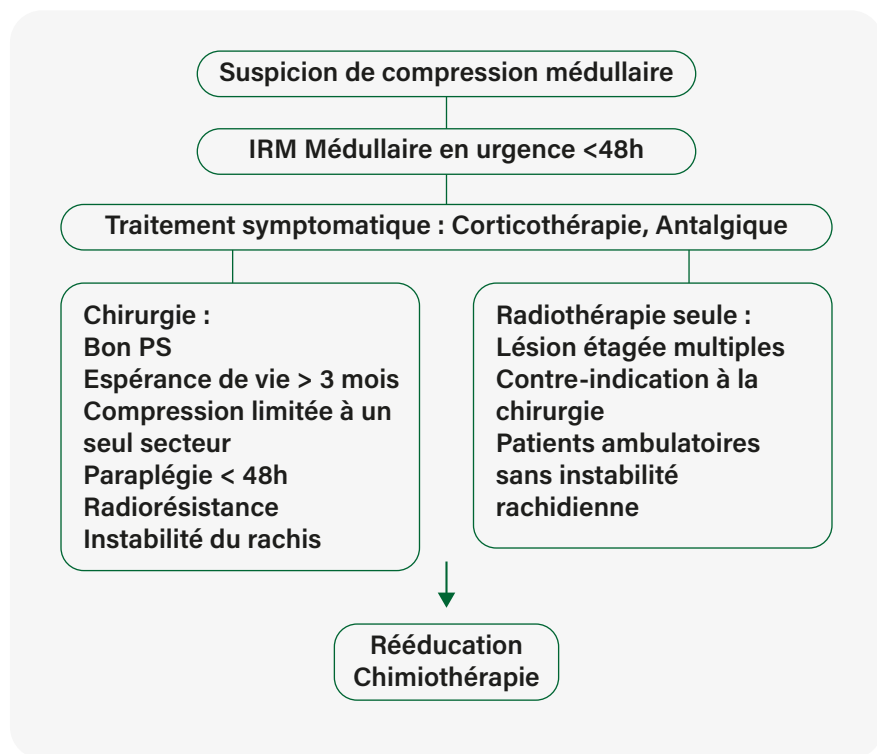
Rééducation avec mobilisation progressive du lit au fauteuil durant les premiers jours d'hospitalisation.

Utilisation des orthèses de stabilisation.

Rééducation de la vessie.

Une collaboration avec le médecin physique et réadaptation est nécessaire.

Fiche pratique :



Références :

- Andrew J. Lawton, MD^{1,2}; Kathleen A. Lee^{1,2}; Andrea L. Cheville³; Marco L. Ferrone^{1,2}; Dirk Rades⁴; Tracy A. Balboni¹, Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review JCO.2018
- E.B. Köksoy Y. Ürün Spinal Cord Compression ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES 2016
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005; 366:643–648.
- Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84:312.
- George R, Jeba J, Ramkumar G, et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD00671

Douleur en cancérologie

I. Introduction :

La douleur est un motif très fréquent de consultation en cancérologie, en particulier au stade avancé de la maladie où la prévalence est estimée à plus de 70%. Malgré les directives et la disponibilité des opioïdes (le pilier de la prise en charge de la douleur cancéreuse modérée à sévère), elle reste sous traitée dans 1/3 des cas, contribuant à une mauvaise qualité de vie physique et émotionnelle.

Définition :

La définition de mersley et coll. 1979 : est celle adoptée par l'association internationale pour l'étude de la douleur (iasp) « la Douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, Associée à un dommage tissulaire réel ou virtuel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

ADP : Les accès douloureux paroxystiques : Il s'agit « d'exacerbations transitoires de la douleur à un niveau intense ou très intense chez un patient qui a une douleur de fond adéquatement contrôlée par un traitement opioïde fort».

II. Physiopathologie et Classification :

On peut classer la douleur selon :

- Le mécanisme physiopathologique (excès de nociception, neurogène, psychogène).
- La durée d'évolution (aiguë, chronique).

1. Classification en fonction des mécanismes de la douleur :

Douleur nociceptive : liée à la mise en jeu excessive des nocicepteurs ou à la stimulation des voies de conduction, elle signale une lésion tissulaire par l'intermédiaire de nerfs et de voies de conduction par ailleurs intacts. La douleur nociceptive s'exprime sur le plan sémiologique selon un rythme mécanique (augmentation de la douleur par l'activité physique) ou inflammatoire (réveil nocturne par la douleur). L'examen neurologique est normal.

Douleur neuropathique ou douleur par défaut d'inhibition ou désafférentation
Cette douleur est secondaire à une lésion des fibres nerveuses de gros calibre qui interviennent dans le contrôle inhibiteur de la douleur. La description verbale qu'en fait le malade est relativement stéréotypée, ce qui permet leur identification : Douleur continue sans rythme mécanique ou inflammatoire, à type de brûlures associées à des paresthésies (fourmillement, picotement).

La maladie cancéreuse est à l'origine de nombreux types de douleurs neuropathiques :

- D'origine tumorale : Extension tumorale, métastases, syndromes paranéoplasiques
- D'origine iatrogène : Traitement spécifique du cancer (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie).

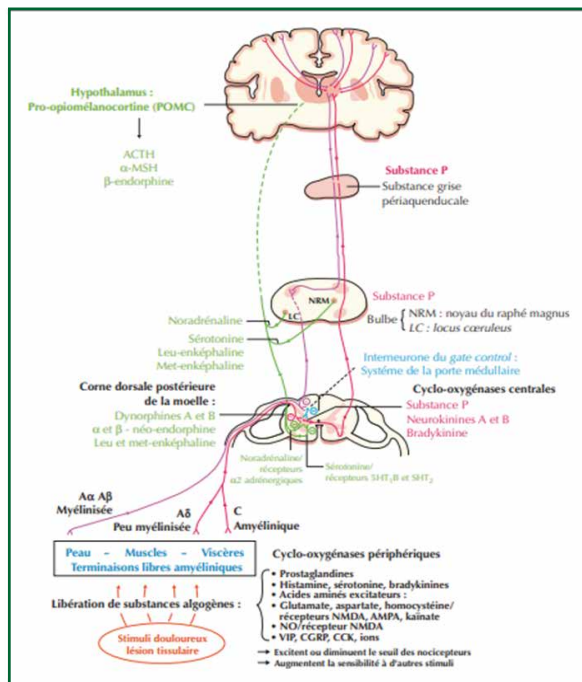


Schéma 1 : Voies de la douleur et substances modulatrices

2. Classification selon la durée d'évolution :

La douleur aiguë : Douleur signal d'alarme

La principale caractéristique de la douleur aiguë, est la place qu'elle occupe dans le temps : elle est récente et transitoire. Un traitement étiologique va, en général, la faire disparaître. C'est un symptôme, une sensation déclenchée par le système nerveux pour alerter l'ensemble de l'organisme et évoluant depuis moins de trois mois.

Douleur chronique :

Douleur qui perdure au-delà de la période habituelle de la cicatrisation de la lésion causale ou douleur persistante plus de 3 à 6 mois, c'est la douleur dite maladie.

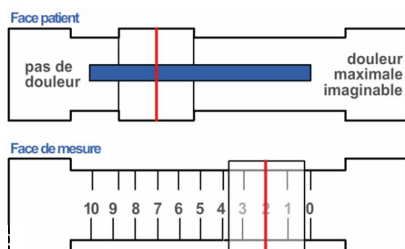
III. Évaluation de la douleur :

L'évaluation initiale et continue de la douleur doit être une partie intégrante de la prise en charge du cancer. Le signalement régulier de l'intensité de la douleur (PI) à l'aide d'outils d'évaluation validés est la première étape vers un traitement efficace et individualisé.

A. Auto évaluation :

Les échelles standardisées les plus fréquemment utilisées sont l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle verbale simple et l'échelle d'évaluation numérique.

EVA : elle est faisable dans plus de 80%, fiable et reproductible



Echelle numérique : Permet de demander au patient de quantifier sa douleur de 0 à 10, elle ne nécessite aucun support.

Echelle verbale simple : doté de cinq qualificatif (absente, faible, modérée, forte et insupportable) est plus compréhensible par les patients avec des capacités d'abstraction altérés.

B. Hétéro-évaluation :

Pour la personne âgée présentant des problèmes de communication verbale, des échelles comportementales sont validés : exemple : échelle DOLOPLUS.

Echelle DOLOPLUS

La présence d'un seul comportement est suffisant pour coter « oui ». Chaque item coté « oui » est compté un point et la somme des items permet d'obtenir un score total sur cinq.

Un score supérieur ou égal à 2 permet de diagnostiquer la présence d'une douleur et d'instaurer une prise en charge thérapeutique antalgique.

Date de l'évaluation de la douleur/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	
Heurehhhhhh	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage												
Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard												
Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes												
« Aïe », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps												
Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements												
Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	■ /5		■ /5		■ /5		■ /5		■ /5		■ /5	

IV. Type de description : Traitement de la douleur nociceptive :

Le but du traitement est d'obtenir le contrôle des manifestations physiques et psychiques de la douleur.

Les analgésiques sont classés par l'OMS en 3 paliers d'intensité croissante, pour une utilisation plus rationnelle :

- **Palier I (EVA < 4) :** Les douleurs légères peuvent être soulagées par des antalgiques périphériques tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- **Palier II ($4 \leq \text{EVA} \leq 6$) :** Les douleurs modérées peuvent être traitées par des antalgiques centraux faibles regroupant la codéine et le Tramadol, et au niveau supérieur de ce palier se situent des agonistes antagonistes tel la buprénorphine.
- **Palier III (EVA > 6) :** les douleurs intenses nécessitent des antalgiques centraux tels que la morphine, le fentanyl ou l'hydromorphone.

Antalgiques disponibles au Maroc

	ANTALGIQUES PALIER I	ANTALGIQUES PALIER II	ANTALGIQUES PALIER III
VOIE ORALE	Paracétamol DOLIPRANE® DAFALGAN® EFFERALGAN®	Paracétamol-Codéine CODOLIPRANE® MIGRALGINE ® CEDOL® Tramadol TRAMAL® TREMADOL® Paracétamol-Tramadol MYANTALGIC® DOLTRAM®	Sulfate de Morphine SEVREDOL® 10 mg, 20 mg MOSCONTIN® 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg Fentanyl ABSTRAL 100 µg , 200 µg, 300 µg, 400 µg
VOIE PARENTÉRALE	Paracétamol PERFALGAN® Néfopam ACUPAN®, NEFOPAM MYLAN®	Tramadol TRAMADOL NORMON®	Chlorhydrate de Morphine MORPHINE SOTHEMA® 10 mg/ml, 30mg/ml Fentanyl FENTANYL MYLAN 500 µg / 10 ml, 100 µg / 2ml FENTANYL JANSSEN 500 µg / 10 ml, 100 µg / 2ml
VOIE TRANSDERMIQUE			Fentanyl DUROGESIC® 12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100vg/h

A. Les antalgiques du palier I :



Leurs indications, sont les douleurs faibles à modérée, EVA inférieur à 4. Ils sont prescrits seuls ou en association à des antalgiques des paliers II ou III.

1. Le paracétamol :

Posologie : 1g par prise, Max par 24H : 4g.

En prescription prolongée, la surveillance des transaminases s'impose.

2. Néfopam :

Posologie : Voie IM : 20 mg par injection peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.

Voie IV : doit être administré en perfusion IV lente sur plus de 15 minutes, la dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection, peut être répétée toutes les 4 heures sans dépasser 120 mg/24h.

Voie orale : solution à imbiber dans un morceau de sucre.

Effets indésirables : sueurs, somnolence, nausées ou vomissements ainsi que des réactions atropiniques (sécheresse buccale, palpitations). Elles sont observées surtout en cas d'injection IV trop rapide et chez le sujet âgé.

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

La posologie dépend du type de la molécule utilisée. Ils sont généralement évités en cancérologie en raison de la toxicité rénale et des interactions médicamenteuses. Mais en cas d'utilisation ils doivent être prescrits pour une durée courte avec protection gastrique.

B. Les antalgiques du palier II :



Ce sont des antalgiques morphiniques mineurs. Leurs indications sont les douleurs modérées à intenses ($4 \leq \text{EVA} \leq 6$).

1. Codéine :

Analgésique morphinique mineurs (six à dix fois moindre que la morphine).

Posologie : 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.

La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg. Les effets secondaires les plus fréquents : la somnolence, des nausées, des vomissements, la constipation, une sensation de légèreté dans la tête, des étourdissements, de l'hypotension, de la faiblesse et une augmentation de la sudation.

2. Chlorhydrate de TRAMADOL :

Antalgique opiacé mineur ayant une activité proche de celle de la codéine.

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h.

NB : Les médicaments du palier II sont caractérisés par la constipation comme principal effet secondaire. Ils peuvent être associés aux médicaments du palier I.



ATTENTION :

Les antalgiques du palier 2 ne doivent jamais être associés entre eux ni aux médicaments de palier III (risque d'antagonisme ou de synergie et d'effets secondaires).

C. Les antalgiques du palier III :



Leurs indications sont les douleurs intenses à très intenses (EVA > à 6).

Les opioïdes : agissent en se liant à des récepteurs spécifiques, récepteurs mus, kappa et delta. Ces récepteurs sont présents dans les tissus de tout le corps, y compris dans les systèmes nerveux périphérique et central.

1. Principe de base ++++ :

Les opioïdes ont le potentiel de mésusage, d'abus et de dépendance, et sont réglementés par le gouvernement.

La dose appropriée d'opioïdes est basée sur l'intensité de la douleur du patient, tout en limitant les effets indésirables.

La dose de libération prolongée doit être utilisée pour un soulagement de la douleur continu. Des doses supplémentaires d'opioïdes peuvent être nécessaires pour les accès douloureux paroxystiques.

Pour les patients qui ont une douleur intermittente avec des intervalles sans douleur, des opioïdes à libération immédiate peuvent être administrés « au besoin »

La rotation des opioïdes est à envisager si la douleur est mal gérée malgré une titration de dose adéquate, ou si des effets indésirables persistants.

2. Titration initiale par voie orale : Exemple de la morphine

Commencer par 10 mg de morphine à libération immédiate. Si la douleur est non soulagée : Le malade peut prendre une dose de 5 à 10 mg de libération toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures.

Surveillance toutes les heures jusqu'à efficacité antalgique, puis toutes les 4h. Après 2 à 3 jours si le patient se sent soulagé par la libération immédiate, faut passer à une prescription de morphine LP (libération prolongée), la dose quotidienne totale doit être répartie en une prise toutes les 12 heures.

Exemple : si le patient a pris Sevredol 20mg 3 fois/24h=60mg , $60\text{mg}/2=30\text{mg}$ Moscontin 30mg Cp x 2/j

La morphine à libération immédiate (LI) doit être prescrite parallèlement pour la prévention et le contrôle des accès douloureux paroxystique (interdoses) . Si le malade doit prendre régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour (interdoses de 10 % de la dose journalière ; hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine après 2 à 3 jours environ.

Une auto-évaluation (notamment à domicile) ou une hétéro-évaluation quotidienne, voire pluriquotidienne, est nécessaire afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables.



Si la douleur n'est pas soulagée :

- Vérifier l'observance du traitement,
- Identifier la présence d'une composante neuropathique et la traiter,
- Associer des traitements coantalgiques, (palier 1).
- Evaluer la composante anxio-dépressive,
- Réaliser soit : une rotation d'opioïdes par changement de la molécule ou changer de voie d'administration de l'opioïde.

3. Titration Intraveineuse

Peut être utilisé en cas d'hyperalgie ou crise douloureuse aigue.

Bolus IV de 1 à 3 mg de morphine,

Réinjection à intervalle régulier, toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à obtention d'un certain soulagement de la douleur évaluée par l'échelle EN ou EVA (EVA ≤ 30).

Surveillance de l'apparition d'une sédation (échelle de sédation : RUDKIN) et/ou d'une dépression respiratoire évaluée par une échelle de respiration.

Surveillance de la TA

Pour avoir l'équivalence journalière en voie orale : la somme des doses reçues sur 24h doit être multipliée par 3.

4. Voie transdermique :

Voie non invasive mais réserver aux douleurs stables (en raison d'une cinétique lente).

Modalités pratique d'utilisation :



Appliquer sur peau sèche, saine et glabre, s'assurer de l'adhérence du patch.

Noter la date d'application/retrait du patch.

Schéma d'administration :

Débuter le traitement en appliquant le patch d'opioïde (ex : Fentanyl 25 Ug/h). Durant les 12 premières heures poursuivre l'administration conjointe d'un autre opioïde (par exemple pour patch de 25Ug/h , donner une morphine orale 10 mg LI T0 , T4 , T8 ou morphine libération prolongé 30 mg au T0.

A partir de la 12 -ème heure prévoir des interdoses d'un opioïde a effet immédiat (exemple : morphine 10 mg).

Au changement du patch adapter la dose en se basant sur le nombre d'interdoses reçues (ex passer au fentanyl 37 Ug/h si 5*6 mg de morphine reçu /24H).

Au retrait définitif du patch : Attendre 12H avant de débuter l'administration systématique d'un autre opioïde.

5. Molécules :

La morphine :

C'est l'antalgique le plus puissant utilisé en pathologie cancéreuse devant une douleur sévère ou après échec des autres antalgiques.

Posologie :

- La dose initiale est obtenu par titration.
- Réduire la posologie chez le patient âgé, en cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance hépatique

Délai d'action :

- Voie orale – libération immédiate : 30 à 45 min ($T_{max} = 1$ h)
- Voie orale – libération prolongée : 2 à 3 h ($T_{max} = 4$ h)
- Voie parentérale : 5 min ($T_{max} = 15$ min).

Fentanyl :

C'est généralement le traitement de choix pour les patients qui ne peuvent pas avaler, les patients ayant une faible tolérance à la morphine et les patients ayant une mauvaise observance.

Il a une efficacité similaire par rapport à la morphine orale, mais des taux plus faibles de constipation, de nausées, de vomissements, de somnolence et de rétention urinaire avec le fentanyl transdermique.

Posologie :

- La dose initiale est obtenue par titration.
- Réduire la posologie chez le patient âgé ou en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique.

Délai d'action :

- Voie transdermique : 12 à 24 h ($T_{max} = 24$ à 72 h)
- Voie parentérale – sc : 5 à 10 min ($T_{max} = 15$ min)
- Voie parentérale – iv : 2 à 3 min ($T_{max} = 5$ min)

E. Dose maximale :

Il faut distinguer les opioïdes avec un effet plafond de ceux qui n'en n'ont pas :

- pour les premiers (tramadol, buprénorphine, codéine), la dose maximale est la dose au-delà de laquelle une augmentation de la posologie n'augmente plus l'efficacité antalgique mais peut provoquer plus d'effets secondaires ;



A SAVOIR :

IL n'y a pas de dose maximale les antalgiques du palier 3 ; la posologie peut être augmentée tant que les effets secondaires sont contrôlables.

H. Dose équi-algésique :

Un changement de voie d'administration ou un changement d'opioïdes demande d'adapter la posologie, sur base des facteurs de conversion renseignés dans les tables d'équi-algésie et moyennant une titration individuelle. (Voir tableau).

MORPHINE - OXYCODONE - HYDROMORPHONE Par OS en mg				FENTANYL en µg	MORPHINE IV en mg	MORPHINE SC en mg	OXYCODONE IV-SC en mg
LP dose / 24 h	LN interdose ou titration 16 à 170	LP dose / 24 h	LN interdose ou titration 16 à 170	Patch Transdermique dose 72 h	dose / 24 h interdose 16 à 170 de la dose totale 24h	dose 24 h interdose 16 à 170 de la dose totale 24h	dose / 24 h interdose 16 à 170 de la dose totale 24h
GENAIE® MORPHINE LP 10-30-60 100-200 mg	OXYCODONE LP 5-10-15-20- 30-40-60-80- 100	HYDROMORPHONE LP 4-6-10-24 mg	ACTIVAN® 5-10-20 mg SEVREDOL® 10-20 mg ORAMORPH® 10 mg	FENTANYL 12-25-50-75- 100 µg/h	Morphine amp. mg 10mg/mL 40mg/mL	Morphine amp. mg 10mg/mL 40mg/mL	OXYCODONE amp. mg 10mg/mL 20mg/mL 50mg/mL 100mg/mL
30	15	3-8	4-8	12	10	15	10
60 (20x2)	20 (10 x 2)	8 (4 x 2)	8-15	25	20	25	20
100 (30x2)	40 (20 x 2)	15 (8 x 2)	15-20	50	40	40	40
150 (50x2)	60 (30 x 2)	24 (12 x 2)	24-30	75	60	60	60
200 (100x2)	80 (40 x 2)	32 (16 x 2)	32-40	100	80	80	80
250 (125x2)	100 (50 x 2)	40 (20 x 2)	40-50	125 (100 x 2)	100	100	100
300 (150x2)	120 (60 x 2)	48 (24 x 2)	48-60	150 (100 x 2)	120	120	120
350 (175x2)	140 (70 x 2)	56 (28 x 2)	56-70	175 (100 x 2)	140	140	140
400 (200x2)	160 (80 x 2)	64 (32 x 2)	64-80	200 (100 x 2)	160	160	160
450 (225x2)	180 (90 x 2)	72 (36 x 2)	72-90	225 (100 x 2)	180	180	180
500 (250x2)	200 (100 x 2)	80 (40 x 2)	80-100	250 (100 x 2)	200	200	200
550 (275x2)	220 (110 x 2)	88 (44 x 2)	88-110	275 (100 x 2)	220	220	220
600 (300x2)	240 (120 x 2)	96 (48 x 2)	96-120	300 (100 x 2)	240	240	240
650 (325x2)	260 (130 x 2)	104 (52 x 2)	104-130	325 (100 x 2)	260	260	260
700 (350x2)	280 (140 x 2)	112 (56 x 2)	112-140	350 (100 x 2)	280	280	280
750 (375x2)	300 (150 x 2)	120 (60 x 2)	120-150	375 (100 x 2)	300	300	300
800 (400x2)	320 (160 x 2)	128 (64 x 2)	128-160	400 (100 x 2)	320	320	320
850 (425x2)	340 (170 x 2)	136 (68 x 2)	136-170	425 (100 x 2)	340	340	340
900 (450x2)	360 (180 x 2)	144 (72 x 2)	144-180	450 (100 x 2)	360	360	360
950 (475x2)	380 (190 x 2)	152 (76 x 2)	152-190	475 (100 x 2)	380	380	380
1000 (500x2)	400 (200 x 2)	160 (80 x 2)	160-200	500 (100 x 2)	400	400	400

V. Insuffisance rénale et hépatique :

L'insuffisance rénale et hépatique demande :

- Être très vigilant durant la phase de titration (observation rapprochée des effets secondaires)
- Éviter d'utiliser une forme à libération prolongée ;
- Réduire la posologie et/ou augmenter l'intervalle d'administration de la plupart des opioïdes
- La morphine et le tramadol sont contre-indiqués si clairance est inférieure à 30 ml/min.
- Il n'est pas possible de prédire la demi-vie d'un médicament en présence d'une hépatopathie. Il est d'usage de réduire d'au moins 25 % la posologie des médicaments métabolisés au niveau hépatique en cas de cirrhose stadifiée Child B, et d'au moins 50 % en cas de Child C.

VI. Rotation des opioïdes :

Lorsqu'une douleur est difficile à contrôler et/ou lorsqu'un opioïde puissant est responsable d'un effet indésirable grave, il peut être remplacé par un autre opioïde du même palier (rotation d'opioïdes).

Elle s'appuie sur trois principes :

Une variabilité interindividuelle de l'efficacité antalgique et des effets secondaires des opioïdes

Une tolérance croisée partielle des opioïdes ;

Une accumulation possible de métabolites toxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale.

En pratique, il est recommandé de :

1. Calculer la dose totale reçue les dernières 24 h (en ajoutant les interdoses qui ont été administrées) ;

2. Calculer la dose du nouvel opioïde, en s'appuyant sur le facteur de conversion repris dans les tables d'équianalgésie (voir tableau).

3. Réduire la dose calculée lorsqu'on soupçonne un effet de tolérance :

En général, la dose calculée est réduite de 25 à 50 % ;

La réduction peut être plus importante s'il y a eu une escalade rapide de la posologie, ou lorsqu'on suspecte une hyperalgésie.

4. Ne pas réduire la dose calculée lorsque l'opioïde précédent a été administré durant peu de temps et à faibles doses, ou lorsqu'il n'a pas permis de contrôler la douleur (hormis dans les situations d'hyperalgésie) ;

5. Débuter le nouvel opioïde en tenant compte de la durée d'action et du délai d'action des deux opioïdes impliqués ;

6. Administrer la dose du nouvel opioïde en la répartissant sur le nycthémère ;

7. Prévoir des interdoses ;

8. Informer le patient et les proches des signes à surveiller en cas de surdosage ;

9. Surveiller le patient de manière rapprochée (efficacité, effets indésirables) et adapter la posologie.

VII. Effets indésirables :

A. Constipation :

Quasi constante, peu dose dépendante, pas d'effet de tolérance. Commune à tous les opioïdes, moins marquée avec le Fentanyl.

Traitement :

Anticiper l'apparition de la constipation en administrant systématiquement et régulièrement un laxatif.

Préférez un laxatif osmotique : CONTALAX® MOVICOL®, FORLAX®. En 2^{ème} intention : lavement évacuateur : ZETALAX®, NORMACOL®.

B. Nausées, Vomissements :

Présents chez certains nombres de patients, au début du traitement ou au moment de l'augmentation de la posologie

Utiliser un antiémétique si nécessaire : (en fonction du mécanisme des vomissements) : PRIMPERAN® ou MOTILIUM®

Envisager une rotation d'opioïdes en cas de vomissements réfractaires.

C. Somnolence :

Présente chez certains nombres de patients, au début du traitement ou au moment de l'augmentation de la posologie, effet de tolérance après 3 à 5 jours, dose-dépendante.

D. Confusion :

Rare sauf chez les sujets âgés le plus souvent au début du traitement ou au moment de l'augmentation de la posologie.

Traitement :

- Corriger les facteurs favorisants (troubles ioniques, déshydratation, infection, fécalome, rétention urinaire ...).
- Interrompre les médicaments qui pourrait aggraver la confusion
- Si la douleur est soulagée réduire la posologie de 10 à 25 %.
- Envisager un neuroleptique si nécessaire : Eventuellement HALDOL à 2mg / mL : 2 gouttes, 3 fois par jour.

Envisager une rotation d'opioïdes en cas de confusion réfractaire.

E. Dépression respiratoire :

Quasi inexistante lorsque les modalités de titration sont respectées, peut parfois survenir en cas d'insuffisance rénale rapidement évolutive, dose dépendante.

Se manifeste par une bradypnée, toujours précédée par une somnolence

Traitement :

Éliminer les autres étiologies : cardio-respiratoire, médicamenteuses (Bénézodiazépine ...), pathologie aigue (embolie pulmonaire ...).

Si patient reste éveillable : suspendre opioïde jusqu'à la reprise d'une respiration normale ou réapparition de la douleur.

Si patient n'est plus éveillable : administrer prudemment de la NALOXONE (diluer 0.4 mg de NALOXONE dans 10 ml de NACL, 1 ml en IV lente toute les 2 minutes jusqu'à une FR > 8 ou 10 cycles /min.

F. Rétention urinaire :

Rare et se voit surtout chez les sujets âgés ,corriger les facteurs favorisants , poser une sonde vésicale.

G. Prurit :

Concerne 1 % des patients prenant un morphinique par voie systémique et de 10 à 90 % des patients traités par voie péridurale ou intrathécale

Traitement :

Première ligne : Hydroxyzine : 25 à 50 mg au coucher po.

Deuxième ligne : Ondansétron : 8 mg 2 x/jour po, sc ou iv.

Changer d'opioïde si réfractaire.

VIII. Indication :

- Pour une douleur de faible intensité ($EVA < 4$), choisir un antalgique non opioïde du palier 1 (paracétamol, acupan, etc.).
- Pour une douleur d'intensité modérée ($EVA : 4 \text{ à } 6$) ou non soulagée par un antalgique non opioïde administré à la dose maximale, choisir un opioïde faible (p. ex. tramadol) ou un opioïde puissant administré à une faible dose de départ (morphine, fentanyl).
- Pour une douleur de forte intensité ($EVA > 6$) ou non soulagée par un opioïde faible administré à la dose maximale, remplacer l'opioïde faible par un opioïde puissant (morphine, fentanyl) ou augmenter la posologie de l'opioïde puissant. Associer des médicaments adjuvants aux antalgiques de l'échelle OMS chaque fois qu'il existe une indication spécifique (p.ex. douleur neuropathique, douleur osseuse) et que le produit est efficace et bien toléré, avec l'objectif d'améliorer l'index thérapeutique (efficacité versus effets indésirables).

Fiche pratique :

Titration par voie orale :

Par exemple, un patient cancéreux qui présente une douleur nociceptive $EVA > 6/10$:

Commencer par SEVREDOL 10 mg.

Evaluation du patient toutes les heures, si $EVA > 3 /10$, renouveler une dose de 10 mg en respectant un intervalle de 1 h entre deux prises et ainsi de suite.

Si patient équilibré après 48-72 H : prescrire une dose journalière en fonction de la dose consommée sur 24H.

Titration par voie intraveineuse :

Une ampoule de chlorhydrate de morphine = 1 ml = 10 mg de morphine.
Diluer une ampoule de 1ml avec 9 ml de sérum physiologique pour obtenir une dose de 1m/ml.

Injecter 2 à 3 mg en intraveineuse toutes les 5 à 10 min jusqu'à disparition de la douleur.

Faire un relais par SEVREDOL à la demande, (par exemple le patient a reçu 6 mg en IV, donc $6 \text{ mg} \times 3 = 18 \text{ mg}$ de morphine VO, donner SEVREDOL 20 mg à la demande).

Surveiller la conscience, fréquence respiratoire et cardiaque, pression artérielle ;

Toujours disposer de NALOXONE à côté de vous (risque de surdosage).

Prévoir la répartition de la dose reçue par 24h en une forme à libération prolongée (si le patient a reçu 120 mg VO, prescrire du MOSCONTIN 60 mg/12h avec SEVREDOL 10 mg en interdose).

Références :

Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E et al. Management of cancer pain : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann of Oncol. 2012; 23(7): vii 139-154.

Mellar P. Davis , cancer pain The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship 2018.

Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte, AFSOS 2012.

Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, Chwistek M, Cleeland C, Craig D, Gafford E, Greenlee H, Hansen E, Kamal AH, Kamdar MM, LeGrand S, Mackey S, McDowell MR, Moryl N, Nabell LM, Nesbit S; BCPS; O'Connor N, Rabow MW, Rickerson E, Shatsky R, Sindt J, Urba SG, Youngwerth JM, Hammond LJ, Gurski LA. Adult Cancer Pain, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

Sédation palliative en fin de vie

I. Introduction :

La sédation en phase terminale a été définie par la SFAP (société française d'accompagnement et de soins palliatifs) comme « la recherche par des moyens médicamenteux d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de la conscience, dans le but de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté par le patient ».

Sa mise en œuvre est complexe et demande de prendre des précautions importantes sur le plan éthique.

NB : Au Maroc il n'existe pas de cadre législatif qui encadre cette approche.

II. Evaluation :

La sédation palliative est un traitement réservé aux patients présentant un ou plusieurs symptôme(s) réfractaire(s), dont le pronostic vital est engagé à très court terme, et ayant donné, si possible, leur accord à la pratique de l'acte.

Ces trois aspects doivent avoir été évalués avec soin avant la mise en route de la médication.

Est défini réfractaire tout symptôme dont la perception est insupportable et qui ne peut être soulagé en dépit des efforts obstinés pour trouver un protocole thérapeutique adapté sans compromettre la conscience du patient.

L'imminence du Décès :

La sédation profonde et continue ne doit être envisagée que pour les patients dont la vie est en danger imminent, c'est-à-dire dans les heures ou jours à venir (au maximum 2 semaines). Lorsqu'elle est prolongée, la sédation devient complexe à gérer sur le plan médical et engendre une grande détresse parmi les proches et les soignants.

Période du déclin irréversible du statut fonctionnel avant décès. Elle se caractérise par la majoration des symptômes suivants :

Perte de poids.
Faiblesse profonde et fatigue.
Perte d'intérêt pour les autres (retrait social).
Anorexie.
Dysphagie et troubles de déglutition.
Délirium réfractaire.
Modification de la respiration.
Somnolence durant de longues périodes.
Oligo anurie, extrémités froides, peau marbrée.

III. Obtention du consentement du patient ou de son représentant légal :



Seul le patient est en mesure d'évaluer l'insupportabilité de sa douleur et la nécessité de commencer une sédation.

Il est indispensable de rechercher systématiquement son accord et, autant que possible, de l'obtenir à l'avance. Quand le patient n'est pas en mesure de communiquer son souhait, l'équipe médicale prendra la décision en accord avec son représentant légal.

IV. Démarche thérapeutique :

A. Principes généraux :

L'utilisation de la sédation palliative doit respecter certaines règles de bonne pratique :

- Il est vivement conseillé que les équipes peu expérimentées en matière de sédation collaborent avec une équipe spécialisée en soins palliatifs.
- Le personnel soignant doit être accessible 24/24H.
- Une surveillance constante du patient doit être garantie. Si la sédation est réalisée à domicile, la présence d'un membre de la famille ou d'un proche est requise en tout temps.
- Les traitements contribuant au bien-être du patient (par exemple, analgésiques, antiémétiques, antiépileptiques) seront maintenus, en ajustant leur mode d'administration à l'état d'inconscience du patient.

- Certains soins et traitements seront intensifiés (par exemple, soins buccaux, soins anti-escarres, surveillance de l'apparition de râles, etc.).
- Une sonde vésicale peut être installée une fois le patient sous sédation.
- Un soutien devrait être proposé aux proches tout au long du processus.
- Consigner la procédure de sédation dans le dossier médical.

B. Mesures pharmacologiques :

Plusieurs médicaments peuvent être utilisés pour diminuer délibérément l'état de conscience du patient. Le choix sera guidé par le sédatif qui offre le meilleur équilibre entre efficacité et sécurité.

Le midazolam est largement reconnu comme le médicament de référence. Il est généralement le premier choix. D'autres benzodiazépines, comme le lorazépam ou le diazépam, sont utiles lorsque l'on craint une tolérance rapide au midazolam.

Le propofol et les barbituriques sont réservés aux cas où les benzodiazépines ne produisent pas l'effet souhaité. Leur utilisation nécessite l'intervention d'une équipe qualifiée.

Les neuroleptiques peuvent avoir une indication en association notamment dans les « agitations anxieuses »

Le patient doit être réévalué toutes les 15 min les premières heures puis au minimum deux fois/jour

C. Protocole de sédation par MIDAZOLAM :

Induction de la sédation :

1. Induction par voie intraveineuse :

Diluer le midazolam dans du sérum physiologique afin d'obtenir une concentration de 1 mg pour 1 ml.

Administrer 1 mg en IV lent toutes les 5 min jusqu'au niveau de sédation souhaité (score de RUDKIN à 4). La dose peut être réduite à 0,5 mg IV lent toutes les 5 min chez le patient très âgé ou fragilisé, et augmentée à 2,5 voire 5 mg IV lent en cas d'exposition préalable aux benzodiazépines.

2. Induction par voie sous cutanée :

Administrer 2,5 mg de midazolam SC toutes les 20 à 30 min jusqu'au niveau de sédation souhaité (score de RUDKIN à 4). Cette dose peut être réduite à 1 mg sc chez le patient très âgé ou fragilisé, et augmentée à 5 voire 10 mg SC en cas d'urgence vitale (détresse respiratoire terminale, hémorragie cataclysmique).

Score de RUDKIN :

- 1 Patient complètement éveillé et orienté.
- 2 Patient somnolent.
- 3 Patient avec les yeux fermés, mais répondant à l'appel.
- 4 Patient avec les yeux fermés, mais répondant à une stimulation tactile légère.
- 5 Patient avec les yeux fermés et ne répondant pas à une stimulation tactile légère.

3. Entretien de la sédation :

Administrer la dose horaire à l'aide d'une pompe, IV ou SC continue : la dose horaire est équivalente à 50 % de la dose totale nécessaire pour induire la sédation.

Anticiper la possibilité d'un réveil (notamment lors d'un soin) en prévoyant une entre-dose équivalente à la dose d'une heure, à administrer en IV lent ou SC, et en respectant, s'il n'y a pas d'inconfort majeur, un délai de 60 min entre chaque entre-dose.

Une dose d'entretien d'emblée, à augmenter progressivement, peut être proposée dans les situations non urgentes. Elle permet un endormissement plus lent. La dose initiale est alors de 1 mg/h (0,5 à 1,5 mg/h) IV ou SC. Elle est augmentée par palier de 0,5 mg/h toutes les 60 min (30 à 120 min) jusqu'à l'obtention du degré de sédation recherché.

Références :

Cherny NI. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. Ann Oncol 2014 ; 25(3) : 143-152.

Sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès. Mise en œuvre médicamenteuse. Fiche repère SFAP. Mai 2017.

Broeckeaert B, Mullie A, Gielen J et al. Palliatieve sedatie richtlijn. www.pallialine.be.

Collège des médecins du Québec. La sédation palliative en fin de vie. Collège des médecins du Québec, 2016.

LE GUIDE DES SOINS PALLIATIFS ET SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Le contenu

Ce guide a été élaboré pour fournir une approche complète et pratique dans la gestion des symptômes majeurs rencontrés en oncologie dans le cadre des soins palliatifs et soins de support. Nous avons mis l'accent sur des aspects cruciaux tels que la gestion de la douleur, les complications digestives, respiratoires, hématologiques ect. Chaque section est conçue pour offrir des stratégies claires et pratiques basées sur les recommandations des sociétés savantes. Nous espérons que ce guide servira de ressource précieuse pour les professionnels de santé et contribuera à améliorer la qualité de vie de nos patients.

Public cible

- Résidents en oncologie
- Médecins oncologues
- Infirmiers



SBAITI Yassine

Oncologue Médical
Service d'oncologie médicale
CHU Mohammed VI-Tanger



El M'rabet Fatima Zahra

Professeur d'Enseignement Supérieur en Oncologie
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger
Université Abdelmalek Essaadi
Service d'Oncologie Médicale CHU Mohammed VI-Tanger

