

RISQUES LIÉS À L'ADMINISTRATION DE CHIMIOTHÉRAPIE

Dr Amélie Vareliette
CH St Brieuc
Réunion POHO 31 mai 2013

Introduction

- Toute administration de médicament comporte des risques
- Vrai pour les chimiothérapies
- D'autant qu'elles sont répétées, s'additionnent et s'accumulent

- Rester vigilants!

Introduction

- Toxicité aiguë
- Toxicité à moyen terme
- Toxicité à long terme
- Quelles précautions avant? Pendant? Et au décours immédiat de la cure?
- En cas d'extravasation?

Introduction

- Chimiothérapies par classe/ mécanismes d'action, métabolisme et élimination:
 - Alkylants: *cyclophosphamide, ifosfamide*
 - Anti-métabolites: *methotrexate, aracytine*
 - Anthracyclines: *doxorubicine, daunorubicine*
 - Poisons du fuseau: *vincristine, vinblastine, vindésine,*
 - Dérivés de platine: *carboplatine, cisplatine*
 - Enzymes cytotoxiques: *Asparaginase*
 - Inhibiteur topoisomérase II: *etoposide*

Alkylants

Cyclophosphamide (C), Ifosfamide (I)

Mode d'action: modifications covalentes de L'ADN

- Métabolisé par le foie en métabolites actifs, élimination rénale. Acroléine responsable de la toxicité vésicale. Métabolites neurotoxiques (I).

- **Toxicité:**

- immédiate: digestive, **cystite hémorragique** (qqe soit la dose), hypersensibilité (rare),
- à moyen terme: aplasie, cytolysé hépatique, neurologique (I) J2 perfusion
- à long terme: pulmonaire, cutanée, cardiaque, leucémie secondaire...

- **Posologies conventionnelles:** 150 à 1200mg/m² (C), 1 à 3g/m² IVL 1h (I)
fortes doses (autogreffe): 50 à 200mg/kg (C), 5 à 8g/m²/j en IVC (I)

Alkylants

- **Bilan pré cure:**

- examen clinique,
- NF, Iono, bilan rénal, BU
- ECG (fortes doses), Echo Cœur

- **Mesures associées:**

- hyperhydratation IV (+12h-24h), alcalinisation des urines,
- Mesna (antidote de l'acroléine)
- Anti émétiques systématiques à débiter 24h avant

- **Surveillance pendant la cure:**

- surveillance clinique,
- diurèse, BU/miction, iono/jr,
- troubles digestifs,
- réaction anaphylactique,
- neuro. Si convulsion, bleu de méthylène

Alkylants

Extravasation:

- Groupe des non-irritants

Méthotrexate

• Mode d'action:

analogue de l'acide folique intra cellulaire

Diffusion rapide dans les tissus, diffusion neuroméningée si $>1\text{g/m}^2$

Métabolisme hépatique et intra cellulaire. Elimination rénale

• Toxicité:

immédiate: vomissements, IRA, convulsion (IT)

à moyen terme: aplasie, cytolyse hépatique, mucite, diarrhées,
immuno-allergique, convulsion

à long terme: hépatique, pneumopathie interstitielle

Manifestations toxiques/ surdosage par retard d'élimination ou
interaction médicamenteuse

- **Posologies** IV: jusqu'à 1 à 12g/m^2 (HD) IVL 1 à 24h, 100 mg/m^2
(DI) IVL 15min

IT max 15mg

- **Interactions médicamenteuses** notamment Bactrim et ketokonazole

Méthotrexate

Bilan pré-cure:

examen clinique
NF, bilans hépatique et rénal
Pas de traitement contre-indiqué en cours

Mesures associées (HD):

Hyperhydratation (3L/m²), alcalinisation des urines
Acide folique H36 puis /6h (sauvetage cellules saines et restauration du stock Ac folique) jusqu'à élimination du MTX
Anti émétiques en systématique

Surveillance pendant la cure:

diurèse, pHu/miction (>7), digestif,
Ionogramme sanguin, bilan rénal/jr,
Méthotrexatémie de H24 jusqu'à élimination (<2,10⁻⁷M/l)

Méthotrexate

En cas d'intoxication:

poursuite l'hyperhydratation
majoration de la supplémentation en acide folique
antidote carboxypeptidase G2

Extravasation:

groupe des non-irritants

Cytarabine

- **Mode d'action:**

Diffusion large, métabolisé dans les cellules en Ara-CTP, métabolite actif, inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase + s'incorpore dans l'ADN et empêche la réplication)

- **Toxicité:**

immédiate: vomissements, rash cutané,

à moyen terme: H6-H12 **réaction immuno allergique** (syndrome grippal, douleurs osseuses, conjonctivite, rash cutané, douleurs thoraciques, malaise), mucite, **kératite**, diarrhées, aplasie profonde, cytolyse hépatique, neurologique (syndrome cérébelleux, tr comportement, coma, forme irréversible, létale) HD, IT+RTH

à long terme: ototoxique, neurotoxique

- **Posologie:**

SC 30mg/m² x 2/j /

IT max 30mg

IV 2 à 3 g/m²/jr sur 1 à 3h

Cytarabine

- **Bilan précure:**

examen clinique

NFS, bilans rénal et hépatique

- **Mesures associées:**

anti émétiques en systématique

IV lent plus efficace et mieux toléré

larmes artificielles et collyre antiinflammatoire antibactérien

- **Surveillance pendant la cure:**

trouble digestif, éruption cutanée, douleurs, température, neurologique

- **Extravasation:**

groupe des non-irritants

Cisplatine

- **Mode d'action:**

Induit des lésions ADN ponts inter et intra caténaux qui s'accumulent
mort cellulaire

Bonne diffusion, liaison/protéines plasmatiques, élimination rénale.

- **Toxicité**

immédiate: digestive, **IRA**, hypersensibilité

à moyen terme: **nécrose tubulaire**, aplasie

à long terme: trouble de l'audition (fréquent), vision, stérilité,
neuropathie, IRC

- **Posologie:**

IV 50 à 200mg/m². Adapter les doses/ clairance de la créatinine

Cisplatine

- **Bilan pré cure:**

examen clinique (neuro)

NF, Iono, bilans rénal et hépatique, Mg

Audiogramme régulier

- **Mesures associées:**

Anti émétiques systématiques

hyperhydratation

- **Surveillance pendant la cure:**

Diurèse, iono, urée créatinine

signes d'hypersensibilité

- **Extravasation:**

groupe des irritants

Carboplatine

- **Mode d'action:** identique (Analogue)
Peu lié aux protéines plasmatiques, élimination rénale
- **Toxicité:**
 - immédiate: digestive (H6-12), **IRA**, hypersensibilité
 - à moyen terme: aplasie, paresthésies, cécité transitoire
 - à long terme: ototoxicité, insuffisance rénale
- **Posologie:**
300-800mg/m² plusieurs jours
Fortes doses (autogreffe)

Carboplatine

- Bilan pré cure**
 - examen clinique (neuro)
 - Iono, bilan rénal et hépatique, Mg
 - Audiogramme régulier
- Mesures associées**
 - Anti émétiques systématiques
 - pas d'hyperhydratation
- Surveillance pendant la cure:**
 - Diurèse, iono, urée créat
 - signes d'hypersensibilité
- Extravasation:**
 - groupe des irritants

Poisons du fuseau

vinblastine, vincristine, vinorelbine

- **Mode d'action:**

Empêche la migration chromosomique lors de la métaphase et mitose cellulaire

Bonne diffusion sauf neuroméningé. Elimination biliaire

- **Toxicité:**

immédiate: peu. Rare hypersensibilité, troubles digestifs (vinorelbine)

à moyen terme: myalgies, neuropathie réversible à l'arrêt du traitement, risque d'iléus paralytique. Leucopénie (hors vincristine)

- **Uniquement IV**

Poisons du fuseau

vinblastine, vincristine, vinorelbine

- **Bilan précure:**

examen neurologique, constipation
numération (hors vincristine)

- **Surveillance et mesures associées pendant la cure:**

Antiémétiques (vinorelbine)
surveillance locale
signe d'hypersensibilité

- **Extravasation:**

Groupe des vésicants

Arrêt immédiat de la perfusion....

Anthracyclines

daunorubicine, doxorubicine

- **Mode d'action:**

Inhibiteurs topoisomérase 2, s'intercalent dans l'ADN entraînant l'apoptose cellulaire. Production de Radicaux libres.

Distribution rapide dans les tissus, élimination lente biliaire

- **Toxicité:**

immédiate: digestive, hypersensibilité, **cardiaque** (<48h, imprévisible): troubles du rythme cardiaque

à moyen terme: aplasie, mucite

à long terme: cardiaque (dose dépendante): troubles du rythme, cardiomyopathie (irréversible), second cancer

- **Posologie:**

dauno 30-60mg/m² (maxi 600mg/m² adulte)

doxo 15-60mg/m² (maxi 400mg/m²)

Anthracyclines

daunorubicine, doxorubicine

- **Bilan pré cure:**

examen clinique

NFS iono (K+), bilan hépatique

ECG, Echo cœur régulièrement

- **Mesures associées et surveillance:**

Anti émétiques systématiques

surveillance clinique et hémodynamique

- **Extravasation:**

Groupe des irritants

Etoposide

- **Mode d'action:**

Inhibiteur topo isomerase 2

Forme libre active. Bonnes concentrations intratumorales même tumeurs cérébrales. Métabolisé par le foie, éliminé par le rein.

- **Toxicité:**

immédiate: digestive, **hypotension**, hypersensibilité (rare)
à moyen terme: mucite++, aplasie, cytolysé hépatique,
neurologiques (neuropathie, encéphalopathie,
paresthésies, myasthénie)

- **Posologie:**

IV Lente 1 à 3h

Etoposide

- **Bilan précure:**

examen clinique
NFS, bilan rénal

- **Mesures et surveillance:**

Anti émétiques systématiques
TA
Perfusion >60min (prévention hypoTA)

- **Extravasation:**

produit irritant

Asparaginase

- **Mode d'action:**

Enzyme extraite de l'E.coli ou E.carotovora qui hydrolyse l'asparagine.
Impossibilité pour les cellules leucémiques de se reproduire.

- **Toxicité:**

immédiate: **réaction anaphylactique**, digestive, pancréatite aigue, insuffisance rénale aigue

à moyen terme: consommation facteurs de coagulation, risque hémorragique et thrombotique, hypoalbuminémie, hépatite, cholestase, nécrose (rares), aplasie, encéphalopathie aigue, confusion, somnolence

à long terme: insuffisance pancréatique, hépatique

- **Posologies:**

IV ou IM 6000 à 20000 UI/m²

Asparaginase

- **Bilan précure:**

examen clinique

NFS, Iono, bilan rénal, bilan hépatique, lipase, fibrinogène, AT3

- **Mesures associées et surveillance:**

scope pendant + 1h après la fin

privilégier l'IM/ risque anaphylactique.

si taux de Plaquettes < 50 000/mm³, faire IVL 1h

report à 48h si fibrinogène < 0,5g/l

supplémentation en AT3 si < 70%

- **Extravasation:**

Produit non irritant

Risque d'extravasation

Voie périphérique et Chambre implantable

Chimiothérapies vésicantes

Anthracyclines
Poisons du fuseau

Chimiothérapies irritantes

Sels de platine
Etoposide

Chimiothérapies non irritantes

Asparaginase
Alkylants
Méthotrexate

Risque d'extravasation

1. Arrêt immédiat de la perfusion et appel du médecin en urgence
2. Conserver le dispositif en place
3. Aspirer 3-5ml de sang
4. Injecter 5-10ml sérum physiologique
5. Aspirer par voie sous cutanée après AL le maximum de liquide infiltré
6. Délimiter les contours du territoire extravasé
7. Administrer l'antidote
8. Retirer le dispositif d'injection
9. Surveillance

Risque d'extravasation

- Poisons du fuseau:
Injection locale de hyaluronidase 250 UI/ml en SC
Application de chaleur modérée
- Etoposide:
Possibilité injection sous cutanée de corticoïdes

En résumé

Molécules	Risques principaux	Extravasation
Asparaginase	Risque anaphylactique, coagulopathie, pancréatite	
Carboplatine	TD, tubulopathie à fortes doses	
Cisplatine	TD, insuffisance rénale aiguë	Irritant
Cyclophosphamide, Ifosfamide	TD, cystite hémorragique	
Doxorubicine, Daunorubicine	TD, troubles de rythme cardiaque	Vésicant
Aracytine	TD, kératite, syndrome grippal	
Etoposide	TD, hypotension	Irritant
Methotrexate	TD, insuffisance rénale aiguë, encéphalopathie, hépatite	
Vincristine	neuropathie périphérique, iléus paralytique	Vésicant

Principaux risques pour chaque chimiothérapie

Conclusion

- L'administration de chimiothérapie comporte des risques
- Connaître ces risques permet de les prévenir et de les dépister précocement
- A l'écoute du patient, de son vécu des cures précédentes