

Effets indésirables en cancérologie

Prévention et traitement

DES Pharmacie – Mars 2019

B. DEMORÉ

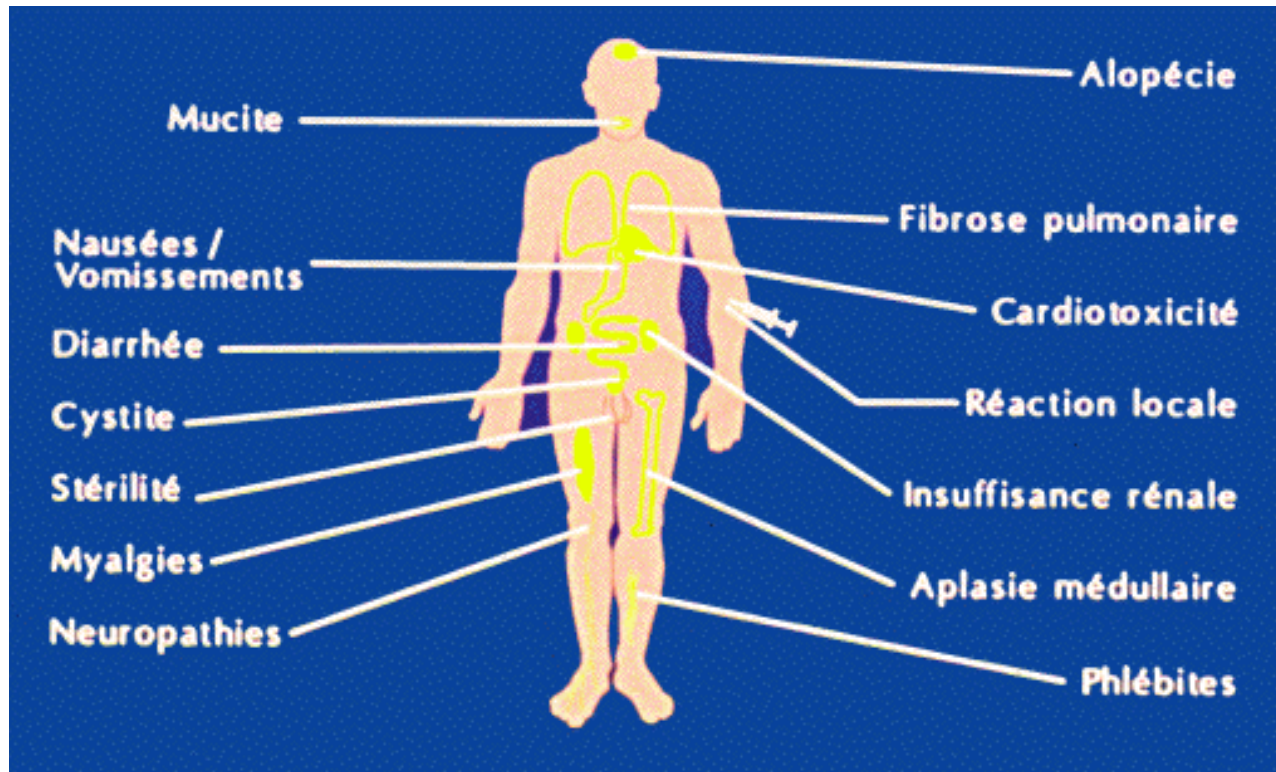
Destruction
des cellules
cancéreuses



Manque de
sélectivité



Nombreux
effets
indésirables



Effets
indésirables

Non spécifiques d'une classe

Spécifiques d'une classe

Principaux effets indésirables **non spécifiques**

- Toxicité digestive
 - Nausées et vomissements
 - Diarrhées et constipation
- Myélotoxicité
 - Neutropénie / Anémie / Thrombopénie
- Peau et muqueuses
 - Mucite
 - Alopécie
- Stérilité

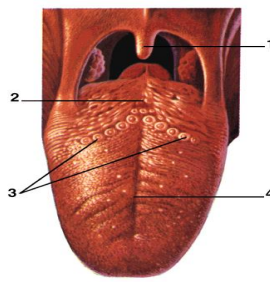
Principaux effets indésirables **spécifiques**

- Toxicité cardiaque
- Toxicité rénale et vésicale
- Neurotoxicité
- Divers
- Syndrome de lyse tumorale
- Second cancer

Monsieur B, 45 ans, a été opéré d'un cancer du côlon métastatique. Une partie du côlon gauche a été retirée.

- Un traitement par 6 cures de FOLFOX, associé au cetuximab (ERBITUX®) est initié.
- Le patient se plaint de douleurs dans la bouche «comme des aphtes » et les bains de bouche qui lui ont été prescrits au centre anticancéreux (Bicarbonate de sodium et Eludril®) ne le soulagent pas du tout.
- Que se passe-t-il ?

Mucite (1)



- Erythème de la muqueuse avec sensation de brûlure
- Stomatite iatrogène
 - Peut s'étendre à toutes les muqueuses oropharyngées
- Apparition d'ulcérations et d'une douleur importante
- Possibilité de lésions plus profondes sur le tractus digestif

Mucite (2)

- Lésions buccales les plus fréquentes



Mucite

- Ulcérations **après 7 à 14 jours de chimiothérapie** et pendant plusieurs semaines
- Radiothérapie / Anticancéreux
 - Bléomycine, anthracyclines, méthotrexate, 5-FU
 - Thérapies ciblées dans 22% des cas
- **Conséquences délétères** : report de traitement, mauvaise alimentation, réduction des doses, risque infectieux...
- Affecte la qualité de vie du malade
- Pas de traitement curatif

Mucite - Grades OMS et CTC^a

Grade	OMS	CTC ^a
1	Douleur, érythème	Érythème, alimentation normale. Peu symptomatique (=douloureuse)
2	Érythème, ulcère, alimentation solide	Ulcérations en plaques ou pseudo- membranes. Symptomatique et alimentation modifiée
3	Ulcération, alimentation liquide uniquement	Ulcérations confluentes, saignements si traumatisme. Symptomatique et alimentation liquide
4	Alimentation impossible Voie parentérale	Nécrose, saignements spontanés. Conséquences vitales

Traitement des mucites

- Bain de bouche de solution bicarbonatée + antifongique (uniquement en curatif)
 - ❑ Pas de solution contenant de l'alcool
- Traitement antifongique
 - ❑ Si candidose oropharyngée
 - ❑ Local ou systémique
- Traitement antiviral
 - ❑ Aciclovir
- Traitement de la douleur
 - ❑ Antalgiques : morphiniques
- Autres : laser, cryothérapie

Prévention des mucites (ESMO 2016)

■ Remise en état de la dentition

- ❑ Avant le début de la chimiothérapie
- ❑ Extraction des dents à haut risque infectieux
- ❑ Réajustement parfait des prothèses

■ Soins de la bouche

- ❑ À réaliser plusieurs fois par jour
- ❑ Nettoyage des dents
- ❑ Bains de bouche avec bicarbonate de sodium 1,4% 4 à 6 fois / jour

■ Maintien de la salivation

- ❑ Hydratation, bonbons acidulés ou mentholés, salive artificielle si besoin

■ Eviter aliments épicés, acides, astringents (ex: gruyère, noix, ananas, jus de citron, vinaigrette, moutarde)

Monsieur B, 45 ans, a été opéré d'un cancer du côlon métastatique. Une partie du côlon gauche a été retirée.

- Un traitement par 6 cures de FOLFOX, associé au cetuximab (ERBITUX®) est initié.
- Le patient se plaint de douleurs dans la bouche «comme des aphtes » et les bains de bouche qui lui ont été prescrits au centre anticancéreux (Bicarbonate de sodium et Eludril®) ne le soulagent pas du tout.
- Que pouvez-vous proposer ?

A la suite des 6 cures de chimiothérapie, Monsieur B est opéré du foie mais le chirurgien ne peut pas atteindre et retirer les métastases hépatiques.

- Il est décidé de poursuivre le traitement par chimiothérapie avec un nouveau protocole
 - associant 5-Fluorouracile, Oxaliplatine et Irinotecan : 1 cure tous les 15 jours, avec 4 cures au total.
- Pour les 2 premières cures, administrées en hôpital de jour, Monsieur B commence à vomir juste après la dernière perfusion (Irinotécan) et avant même de rentrer chez lui.
- De fortes nausées et des vomissements l'empêchent de s'alimenter correctement pendant les 3 jours qui suivent.

Questions

- De quels types de vomissements s'agit-il ?
- A quel traitement peut-on s'attendre ?

Classification des nausées-vomissements

Aigus

- Dans les 24 h après la chimiothérapie

Retardés

- Début au moins 24 h après la chimiothérapie et pouvant persister jusqu'à 5 jours après
- Cisplatine, cyclophosphamide, dacarbazine

Anticipés

- Jusqu'à 30% des patients ayant reçu 3 à 4 cures de chimiothérapie

Classes pharmacothérapeutiques (1)

■ Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ = sétrons

Ondansétron ZOPHREN® Enfants	IV / voie orale / suppositoires
Granisétron KYTRIL®	IV / voie orale
Palonosétron ALOXI®	IV

Médicaments (2)

- Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (substance P)
 - Aprépitant (EMEND®) : gélules 80mg et 125mg
 - En association avec corticoïdes et sétrons
 - 125 mg / jour en 1 prise avant la chimiothérapie (J1) per os
 - Puis 80 mg / jour le matin (J2 et J3)
 - Interactions médicamenteuses : inhibiteur et inducteur enzymatique du CYP 3A4
 - Nétupitant + palonosétron (AKYNZEO®) : gél 300mg/0,5mg
 - Cisplatine
 - 1 gélule avant le début de chaque cycle

Médicaments (3)

■ Neuroleptiques (antagonistes de la dopamine)

Benzamides

- Métoclopramide (PRIMPERAN®) per os, voie rectale, IM, IV
 - Métoclopramide (risques neurologiques)
 - Posologie à la baisse, adulte : 10 mg x 3 /j pendant 5 jours
 - Alizapride (PLITICAN®) per os, IM, perf IV
-

Phénothiazines

- Métopimazine (VOGALENE®) per os ou sublingual, voie rectale, IM ou IV
-

Médicaments (4)

- Corticoïdes

- Dexaméthasone
- (Méthyl)prednisolone

- Autres médicaments

- Benzodiazépines anxiolytiques
 - Clorazépate (TRANXENE®)
 - Alprazolam (XANAX®)

Stratégie thérapeutique (1)

■ Connaître le potentiel émétisant de la chimiothérapie

Fréquences	Anticancéreux	
Très faible (<10%)	Bléomycine Fludarabine	Alcaloïdes de la pervenche
Faible (10-30%)	Bortezomib Etoposide	Fluoro-uracile Paclitaxel
Modérée (30-90%)	Bendamustine Cisplatine (< 50 mg/m ²) Epirubicine Cyclophosphamide (< 1500 mg/m ² et per os)	Doxorubicine Cytarabine (> 1 g/m ²) Methotrexate (> 1 g/m ²)
Très fort (>90%)	Cisplatine (> 50 mg/m ²) Cyclophosphamide (> 1500 mg/m ²)	Dacarbazine

Stratégie thérapeutique (2)

- **Risque intrinsèque lié au patient**
 - ❑ Antécédents de chimiothérapie
 - ❑ Vomissements pdt la grossesse, mal des transports (↗)
 - ❑ Age (↗ chez sujets jeunes / sujets âgés)
 - ❑ Sexe (↗ chez femme / homme)
 - ❑ Alcoolisme (↘)
- **Objectif : mettre en place un traitement préventif efficace dès la première cure**

Stratégie thérapeutique (3)

Recommandations européennes de 2016

Chimiothérapie faiblement émétisante	Neuroleptique ou corticoïdes ou sétrons ou aucun si pas d'antécédent de vomissements
Chimiothérapie moyennement émétisante	Sétrons + corticoïdes
Chimiothérapie fortement émétisante	Trithérapie Sétrons + corticoïdes + aprépitant

Prescriptions du centre anticancéreux pour Monsieur B

- Ondansetron : 1 cp à 8 mg matin et soir à J2 et J3
- Aprepitant : 125 mg à J1 (avant la chimiothérapie) puis 80 mg à J2 et J3 le matin
- Prednisolone per os : 80 mg à J1 et 60 mg à J2 et à J3
- Alprazolam : 1 comprimé à 0,5 mg si besoin

La femme de Monsieur B vous confie que le traitement ne semble pas efficace.

- De plus, Monsieur B est maintenant très stressé à l'idée de retourner à l'hôpital pour la prochaine cure.
- Que pouvez-vous suggérer en ce qui concerne la prise en charge des nausées et vomissements ?

Chimiothérapie per os

- Prévention des nausées et vomissements indispensable pour une bonne **observance**
- Setron 30 minutes à 1 h avant la prise de la chimiothérapie orale
 - Risque émétogène modéré à élevé
- Benzamides
 - Risque émétogène faible

Pédiatrie

■ Setrons + Dexamethasone

- ❑ Ondansetron : enfants et nourrissons > 6 mois
- ❑ Palonosetron > 1 mois
- ❑ Granisetron > 15 ans
- ❑ Etudes en cours pour ajouter l'aprepitant

■ Posologie

- ❑ IV lente d'ondansétron à 5mg/m²
- ❑ 1h avant la chimio (et 12h après)

■ Relais per os par ondansétron pendant 2 à 5 jours

- ❑ Dose de 4mg (de 10 à 25kg) ou 8mg (>25kg)

Radiothérapie

- **Facteurs à prendre en compte**
 - ❑ Site d'irradiation (abdomen, irradiation corporelle totale)
 - ❑ Dose reçue et taille de la zone irradiée
 - ❑ Irradiation unique à haute dose ou fractionnée
 - ❑ Association à la chimiothérapie

- **Traitement antiémétique / ESMO 2016**
 - ❑ Fort risque : setron + dexamethasone
 - ❑ Moyen : setron +/- dexamethasone
 - ❑ Faible : dexamethasone ou metoclopramide ou setron

Nausées et vomissements

Conseils pratiques

- Manger léger : repas froid ou tiède
 - Aliments faciles à digérer, éviter aliments gras et épicés
- Quantités fractionnées
- Eviter de boire pendant le repas, mais boire beaucoup en dehors des repas (boissons variées, gazeuses, froides)
- Bonbons mentholés
- « Occupation » pendant l'administration des médicaments

Sur le plan hématologique, Monsieur B ne rencontre aucun problème.

The diagram illustrates the differentiation pathways of hematopoietic stem cells (HSCs) into various blood cell lineages. The central node is 'Cellule progénitrice hématopoïétique'. It branches into two main pathways: 'Cellule progénitrice lymphoïde' and 'Cellule progénitrice myéloïde'.

- Cellule progénitrice lymphoïde** leads to:
 - Cellule NK
 - T précurseur (IL-7, IL-7R, IL-21R-1)
 - B précurseur (IL-7, IL-7R, IL-21R-1)
 - Lymphocyte CD4⁺ (Thymocyte)
 - Lymphocyte CD8⁺ (Thymocyte)
 - Lymphocyte B
- Cellule progénitrice myéloïde** leads to:
 - Cellule dendritique
 - Monocyte (C/EBP α , C/EBP β , C/EBP δ)
 - Macrophage (IL-6)
 - Neutrophile (G-CSF, IL-6)
 - Eosinophile (IL-5)
 - Mastocyte (IL-3, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15)
 - Basophile (IL-3, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15)
 - Plaquettes (TPO, IL-6)
 - Erythroïde précurseur (EPO, IL-6)
 - Erythrocyte

- ❑ Destruction des CSH en voie de différenciation
- ❑ Épargne des cellules souches autorenewelables
- ❑ Toxicité le plus souvent réversible, non cumulative, dose-dépendante

5. Classification des effets indésirables des médicaments

Hématologiques

Toxicités	Grade G0	Grade G1	Grade G2	Grade G3	Grade G4
Hémoglobine (adulte)	>11,0 g/100mL	9,5-10,9 g/100mL	8,0-9,4 g/100mL	6,5-7,9 g/100mL	<6,5 g/100mL
Leucocytes (1000/mm ³)	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Polynucléophiles (1000/mm ³)	>2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Plaquettes (1000/mm ³)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante

Neutropénie

■ Rappels

□ Leucocytes	4 à 10 G/L	PNN 2 à 7,5 G/L
□ Hémoglobine	H : 13 à 17 g/dL	F : 12 à 15 g/dL
□ Plaquettes	150 à 400 G/L	

■ Définitions

□ Neutropénie	leucocytes < 2 G/L	PNN < 1,5 G/L
□ Agranulocytose	leucocytes < 1 G/L	PNN < 0,5 G/L
□ Aplasie	Hb < 6,5 g/dL plaquettes < 100 G/L	PNN < 0,5 G/L

Neutropénie et risque d'infection (1)

■ Neutropénie fébrile

- Température orale $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises pendant 2 heures et neutrophiles $< 0,5 \text{ G/L}$

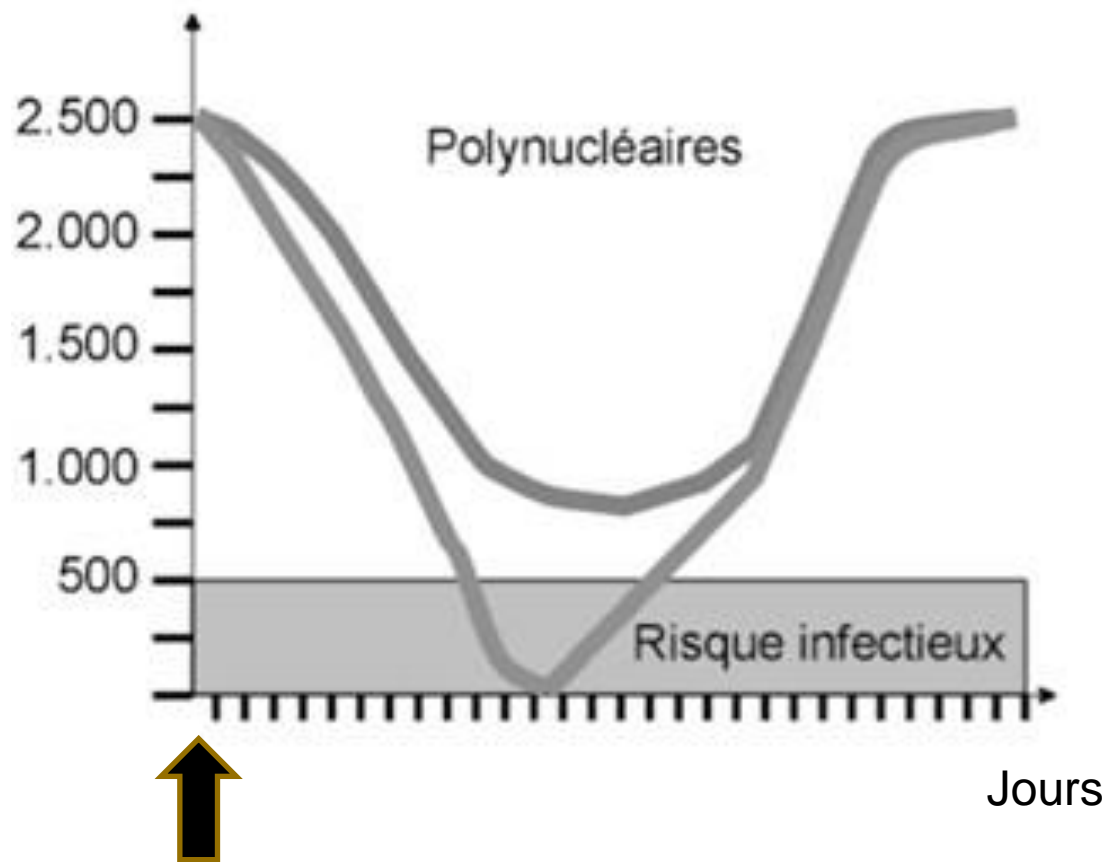
■ Infection

- Cause fréquente de mortalité si $\text{PNN} \leq 1 \text{ G/L}$

■ Majoration du risque d'infection en fonction

- de la **profondeur** de la neutropénie : **nadir**
- de sa **durée** (risque augmenté au-delà de 7 jours)

Nadir



Neutropénie et risque d'infection (2)

■ Prévention

- ❑ Mesures d'hygiène personnelles et environnementales
- ❑ Suivi de la NFS
- ❑ Reconnaître les signes d'appel d'une infection
 - Fièvre / Frissons
- ❑ Facteurs de Croissance Hématopoïétique (FCH)
 - Réduire la durée des neutropénies
 - Limiter les complications liées à la neutropénie
- Début dans les 24 à 72 heures suivant la fin de la chimiothérapie

Facteurs croissance hématopoïétique G-CSF (1)

Filgrastim

5 µg/kg/jour

NEUPOGEN®

SC et IV

G-CSF non glycosylé

+ Biosimilaires

Lenograstim

150 µg/m²/jour

GRANOCYTE®

SC et IV

G-CSF glycosylé

PegFilgrastim

6mg **par cycle**

NEULASTA®

SC

+ Biosimilaire

Facteurs croissance hématopoïétique G-CSF (2)

■ Effets indésirables

- Douleurs osseuses (très fréquentes) : fièvre + myalgies, arthralgies
 - Antalgiques palier I
 - Changer de molécules
 - Surveillance densité osseuse si traitement > 6 mois
- Réactions au point d'injection (fréquentes)
 - Faire varier les sites d'injection
- Avec Neulasta® : syndrome pseudo-grippal

Myélotoxicité

Conseils pratiques

- Eviter contact avec personnes contagieuses
- Eviter de prendre froid, de se blesser (bricolage, jardinage)
- Eviter les fleurs coupées, de toucher les animaux
- Eviter les crustacés, le lait cru
- Hygiène corporelle (lavage des mains, ongles courts, douche quotidienne > bain)
- Suivi hebdomadaire de la NFS plaquettes
- Surveillance fièvre

Anémie

Hémoglobine

H : 13 à 17 g/dL F : 12 à 15 g/dL

■ Définition

- ❑ Taux d'Hb < 13 g/dL chez l'homme
- ❑ Taux d'Hb < 12 g/dL chez la femme
- ❑ (transfusion si Hb < 7,5-8 g/dL)

■ Signes cliniques

- ❑ Fatigue / Essoufflement
- ❑ Qualité de vie du patient diminuée

Anémie et Erythropoïétines

■ Traitement

- ❑ Transfusion de culots globulaires
- ❑ Utilisation d'érythropoïétine (EPO) / Biosimilaires

Epoétine alfa	EPREX®	seringue 10000UI flacon 40000UI
Epoétine bêta	NEORECORMON®	seringues : 10000UI, 20000UI, 30000UI cartouche pour Recopen® : 60000UI
Darbepoétine alfa	ARANESP®	seringues : 150µg, 300µg et 500µg Stylos
Epoetine zeta Epoetine alfa Epoetine Thêta	RETACRIT BINOCRIT EPORATIO	seringues

- Évaluer systématiquement les réserves en fer et traiter toute carence martiale au préalable

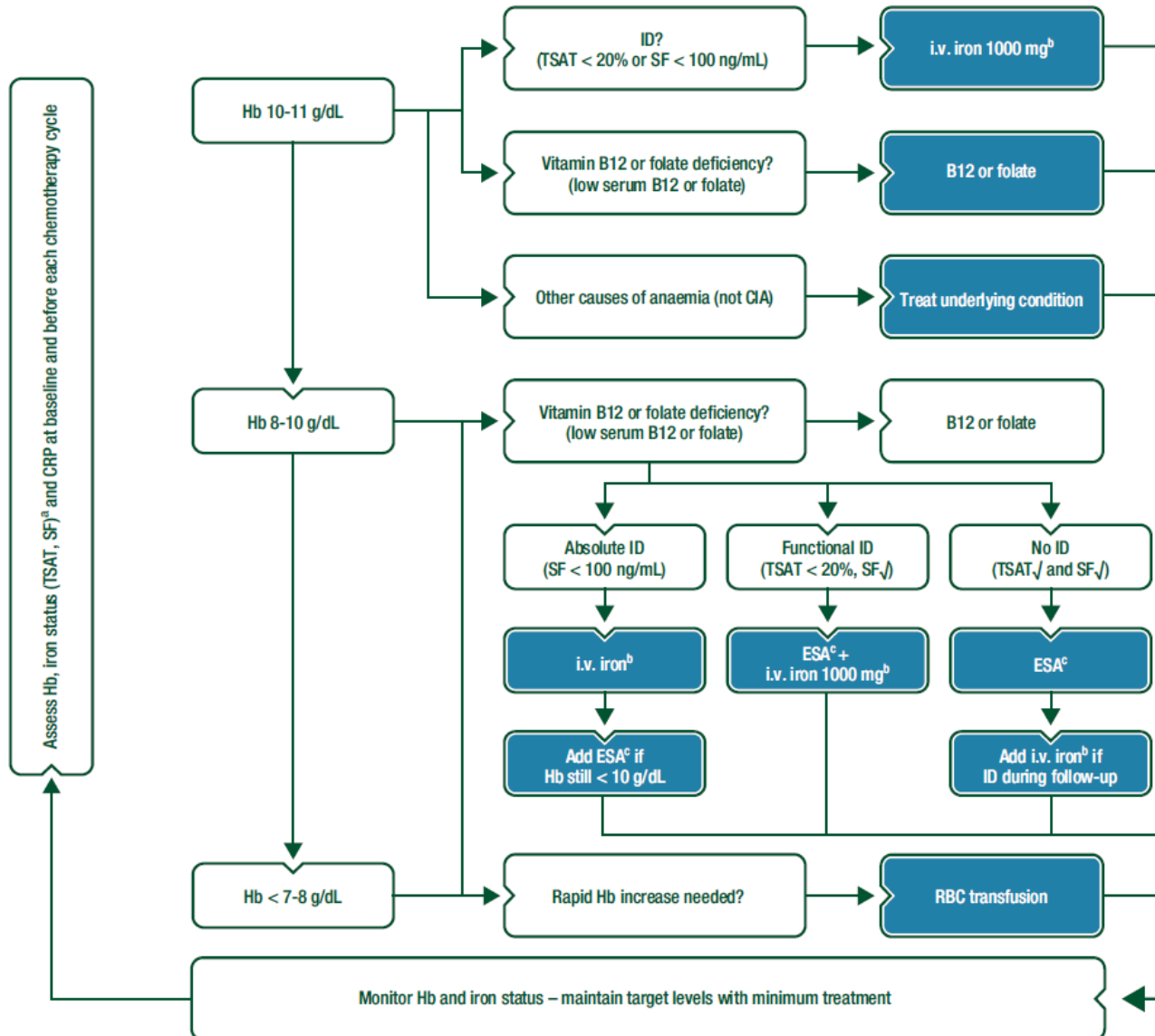
- Administration par voie SC ou IV (1-5 min)
- Posologie
 - Époétines 150 UI/kg 3 fois par semaine (10 000 UI x 3)
 - Darbépoétine 2,25 µg/kg 1 fois par semaine (150 µg)
- Schémas en Cancérologie
 - EPREX® 40 000 UI / sem
 - NEORECORMON® 30 000 UI / sem
 - ARANESP® 500 µg / 3 semaines (évaluation à 9 semaines)

■ Effets indésirables

- ❑ Augmentation du risque thrombotique (surtout si Hb > 13 g/dL)
- ❑ Douleur au point d'injection
- ❑ Hypertension artérielle
- ❑ Rares cas d'érythroblastopénies
 - EPREX contre-indiqué par voie SC chez l'insuffisant rénal chronique
- ❑ Réactions d'hypersensibilité surtout en début de traitement

Stratégie thérapeutique

ESMO 2018



Myélotoxicité

Thrombopénie

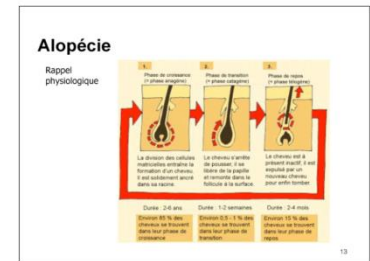
- Spécifique de certaines molécules
 - Carmustine, Carboplatine, Busulfan, Bortezomib
- Saignements, hématomes si chocs (bricolage, jardinage...)
- Brosse à dents souple / Rasoir électrique à préférer
- Surveiller urines et selles
- Pas d'aspirine ni d'AINS (attention aux antipyrétiques ou antalgiques de type Ibuprofène)

Principaux effets indésirables non spécifiques

- Toxicité digestive
 - Nausées et vomissements
- Toxicité hématologique
 - Neutropénie / Anémie
- Peau et muqueuses
 - Mucite
 - Alopécie
- Stérilité

L'alopécie

- Débute 10 à 20 jours après le début de la chimio
- Effet maximal : 2 mois
- Toujours réversible à l'arrêt du traitement
- Repousse des cheveux
 - Après plusieurs semaines à plusieurs mois
 - Modification de la texture et de la couleur
- **Agents très alopéciant** (grade OMS 3)
 - Paclitaxel, sels de platine, topotécan, vinorelbine



Alopécie

Mesures préventives

- Information +++
 - Aspect psychologique très important
 - Hommes et femmes
- Couper cheveux courts
- Shampoings très doux, éviter produits agressifs et sèche-cheveux
- Prothèse capillaire
- Casque réfrigérant
 - Efficacité imprévisible



Stérilité

- Destruction directe des cellules germinales
- Récupération possible même à long terme
- Médicaments concernés : alkylants en particulier
- Homme
 - Oligospermie ou azoospermie
 - Cryoconservation de spermatozoïdes
- Femme
 - Aménorrhée, ménopause précoce
 - Cryoconservation d'ovocytes

Effets indésirables spécifiques

- ❑ Toxicité cardiaque
- ❑ Toxicité rénale et vésicale
- ❑ Neurotoxicité
- ❑ Syndrome de lyse tumorale
- ❑ Divers
- ❑ Second cancer

Toxicité cardiaque des anthracyclines

■ Toxicité aiguë

- ❑ Imprévisible et indépendante de la dose
- ❑ Dans les 48h après l'injection
- ❑ Modifications ECG, troubles du rythme

■ Toxicité chronique

- ❑ Irréversible, cumulative, additive entre anthracyclines
 - Notion de dose cumulée (ex : 550 mg/m² pour Adriblastine)
- ❑ Apparition entre quelques jours et plusieurs mois (< 1 an) après administration
- ❑ Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque évolutive

Doses cumulées des anthracyclines

ANTHRACYCLINE	DOSE CUMULÉE
Daunorubicine	600mg/m ² , 450mg/m ² (enfant)
Doxorubicine	550mg/m²
Epirubicine	900mg/m ²
Idarubicine	400mg/m ²
Mitoxantrone	160-200mg/m ² (120mg/m ² si prétraitement anthrac.)
Pirarubicine	600-900mg/m ²
Myocet [®]	1260mg/m ² (si association au cyclophosphamide)

Prévention

- **Dexrazoxane (CARDIOXANE®)**
 - Chélation des ions ferriques, donc inhibition de la formation du complexe Fe^{3+} -anthracycline, donc de radicaux libres
- Utilisation de **doxorubicine** ou d'**épirubicine** chez les malades atteints d'un **cancer du sein** avancé et/ou métastatique
 - ayant déjà reçu une dose cumulée de 300 mg/m² de doxorubicine ou de 540 mg/m² d'épirubicine, lorsqu'un autre traitement par anthracycline est nécessaire
- **Posologie** : 10 fois la dose d'anthracycline / Perfusion IV de 15 min, environ 30 min avant le début de la perfusion de l'anthracycline
- **Effets indésirables**
 - Réactions cutanées à la préparation (⇒ protection personnel)
- Utilisation de la **forme liposomale d'Adriblastine (Caelyx®)** dans le cancer du sein en cas de risque cardiaque

Toxicité cardiaque

Autres molécules

- 5-Fluorouracile : spasme coronarien, angor, ischémie
- Paclitaxel : troubles du rythme, hypotension, angor
- Trioxyde d'arsenic : troubles du rythme (surveillance 2x/sem)
- Etoposide: hypotension (durée de perfusion d'au moins 60 minutes)
- Trastuzumab: cardiomyopathie (FEVG)
- Cyclophosphamide et Ifosfamide à fortes doses : troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque congestive
- Inhibiteurs de tyrosine kinase : allongement de l'espace QT, insuffisance cardiaque,

Toxicité rénale

■ Nécrose tubulaire

- ❑ Cisplatine et Carboplatine dans une moindre mesure
- ❑ Anticancéreux les plus néphrotoxiques
- ❑ Hyperhydratation indispensable

■ Méthotrexate

- ❑ Précipitation de son métabolite
- ❑ Acide folinique
 - Commencer 8h après la fin du MTX, en administration toutes les 6h durant 2-4 jours (selon méthotrexatémie)
 - 10 à 25mg/m²

Toxicité vésicale et cytoprotecteurs : mesna

- Ifosfamide et cyclophosphamide ($> 600 \text{ mg/m}^2$)
- Toxicité pour les muqueuses urinaires
 - Hématurie, cystite hémorragique, fibrose de la vessie
 - Liée à l'élimination de métabolites toxiques = acroléine et dérivés 4-hydroxy-oxazaphosphorines
- UROMITEXAN®
 - Comprimés : 400 mg et 600 mg (sécables)
 - Solution injectable : 400 mg (pédiatrie) et 1000 mg
- Schéma
 - Généralement 60% de la dose d'oxazaphosphorine
 - Répartition par 1/3 (H-15min en IV, H4, H8 per os)
 - Perfusion IV ou per os (biodisponibilité de 50%)

Neurotoxicité

- Neurotoxicité centrale

- Antimétabolites (aracytine, fluorouracile, méthotrexate)

- Neurotoxicité périphérique

- Vinca-alcaloïdes, taxanes, sels de platines, bortézomib, thalidomide
 - + syndrome occlusif pour les vinca-alcaloïdes
- Dose-dépendante et cumulative
- Lésions incomplètement et lentement réversibles (2 à 6 mois)
 - Qualité de vie du malade compromise
- Clinique
 - Paresthésies (fourmillements, engourdissements, brûlures, piqûres), hyperesthésies, perte de sensibilité, douleurs, perte de force

Prise en charge

- Pas de traitement
- Surveillance clinique ++
 - Détection précoce des signes
- Benzodiazépines / AD tricycliques / carbamazépine / gabapentine / prégabaline

Syndrome de lyse tumorale

- Urgence métabolique en cancérologie, surtout en **hématologie**
 - Egaleme^{nt} cancer des testicules
- Physiopathologie
 - Conséquence de la lyse brutale et massive de cellules cancéreuses
 - Bases puriques → xanthine et hypoxanthine → acide urique éliminé dans les urines
 - Accumulation et précipitation d'acide urique, **risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë**

Traitement

■ Hyperhydratation pour obtenir une hyperdiurèse

- Programme d'hyperhydratation en IV
- 2 à 3 litres par m² par jour de préférence de NaCl 0,9%

■ Hypo-uricémiants

- **Allopurinol** ZYLORIC® cp 10 à 20 mg/kg/jour per os
 - Inhibiteur de la xanthine oxydase → empêche formation d'acide urique
- **Febuxostat** ADENURIC® cp
 - Inhibiteur de la xanthine oxydase
 - 120 mg/jour per os (2 jours avant la chimio et minimum pendant 7 jours)
- **Rasburicase** FASTURTEC® 1,5 ou 7,5 mg inj
 - Transformation de l'acide urique en allantoïne, plus soluble que l'acide urique
 - Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë / hémopathie maligne
 - 0,2 mg/kg/jour en 1 perfusion IV de 30 minutes pendant 5 à 7 jours en fonction du taux d'acide urique plasmatique résiduel

Divers

- Toxicité pulmonaire rare
 - Bléomycine
 - Fibrose pulmonaire / toxicité cumulative
- Toxicité hépatique
 - Principalement méthotrexate et cytarabine
 - Fibrose puis cytolyse
- Toxicité cutanée
 - 5-FU
 - Syndrome main/pied
- Réactions allergiques
 - Cytarabine, carmustine, bléomycine, étoposide, L-Asparaginase, taxanes
 - Anticorps monoclonaux

Syndrome main-pied



Second cancer

- Incidence en augmentation du fait de survies plus longues avec protocoles efficaces et nouveaux médicaments
- **LAM et SMD** avec anomalies du caryotype (Chr 5 et Chr 7)
- **Médicaments en cause** : Anthracyclines, Mitoxantrone, Etoposide, Endoxan, Busulfan, Chloraminophène, Alkéran
- Radiothérapie