

Le traitement des urgences oncologiques (2^e partie) - Syndrome de la veine cave supérieure, œdème cérébral péri-tumoral et convulsions

Christine Hamel

Résumé

Objectif : Revoir le traitement du syndrome de la veine cave supérieure et de l'œdème cérébral péri-tumoral. Revoir la prise en charge des convulsions du patient cancéreux. Discuter des données probantes disponibles concernant les modalités thérapeutiques de ces urgences oncologiques.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de PubMed. Des études cliniques, des revues de traitement, systématiques ou non, des méta-analyses et des lignes directrices concernant les urgences oncologiques ont été consultées.

Analyse des données : Il existe peu de données probantes portant sur le traitement optimal du syndrome de la veine cave supérieure. Les différentes options disponibles sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la revascularisation endovasculaire. Lors de revascularisation endovasculaire, le pharmacien joue un rôle-clé dans la prévention des thromboembolies veineuses. Les corticostéroïdes, particulièrement la dexaméthasone, permettent de diminuer les symptômes associés à l'œdème cérébral péri-tumoral. Les doses à utiliser sont présentement controversées. La prise en charge des convulsions d'un patient cancéreux est complexe. En effet, dans certains cas, celles-ci peuvent être causées par des agents de chimiothérapie. Il existe en outre de multiples interactions entre la chimiothérapie et les anti-convulsivants. Il est donc souvent nécessaire de faire un suivi étroit des concentrations d'anti-convulsivants, de l'efficacité et de l'innocuité de la chimiothérapie.

Conclusion : Le pharmacien d'établissement sera de plus en plus confronté aux urgences oncologiques. Il peut participer activement à la décision portant sur la thromboprophylaxie lors de syndromes de la veine cave supérieure. Le pharmacien peut s'assurer que le patient reçoit la dose minimale efficace de corticostéroïdes pour le traitement de l'œdème cérébral péri-tumoral. Il peut également permettre d'améliorer la thérapie anti-convulsivante appliquée au patient cancéreux.

Mots clés : urgences oncologiques, syndrome de la veine cave supérieure, convulsions, œdème cérébral péri-tumoral

Introduction

Le cancer est de plus en plus fréquent, et plusieurs patients subiront des complications en raison de cette maladie ou de son traitement¹. Plusieurs situations considérées comme des urgences médicales sont liées soit au cancer lui-même, soit à la chimiothérapie^{2,3}. Les urgences oncologiques peuvent affecter divers organes et être classifiées en désordres métaboliques (hypercalcémie), neurologiques (compression médullaire, œdème cérébral péri-tumoral, convulsions), cardiovasculaires et respiratoires (épanchements pleuraux et péricardiques malins, syndrome de la veine cave supérieure [SVCS]), hématologiques (hyperleucocytose et leucostase) ou effets indésirables de la chimiothérapie (neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhées, vomissements et syndrome coronarien aigu)^{2,4}. La première partie de cet article traitait de l'hypercalcémie d'origine tumorale, de la compression médullaire ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques malins⁵. Cette deuxième partie comprendra une discussion du traitement du SVCS, de l'œdème cérébral péri-tumoral et des convulsions du patient cancéreux. Finalement, un article ultérieur détaillera le traitement des urgences oncologiques associées à la chimiothérapie.

Pour chaque sujet abordé, une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de Pubmed. Les résumés d'articles ont été consultés du plus récent au plus ancien, mais tous les résumés ont été évalués. Les données provenant de lignes directrices émises par des organismes reconnus ont pesé le plus lourd, les données provenant de méta-analyses viennent ensuite, et finalement, les données provenant d'études à répartition aléatoire. Lorsque de telles études n'étaient pas disponibles, les données provenant d'études sans répartition aléatoire, de rapports ou de séries de cas ont été prises en compte et rapportées.

Syndrome de la veine cave supérieure

Le syndrome de la veine cave supérieure (SVCS) consiste en une compression externe par une masse ou une thrombose interne de la veine cave supérieure (VCS), ce qui empêche le retour de sang veineux vers le cœur^{1,4,6,7}. Puisqu'au moins quatre collatérales veineuses à la VCS existent, un état d'équilibre se crée pour la

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brême-Missisquoi-Perkins à Cowansville

majorité des patients, et le retour veineux revient à la normale en quelques heures^{7,8}. La présentation clinique de ce syndrome est frappante chez plusieurs patients⁹. Cependant, ce syndrome est le plus souvent bénin et rentre dans l'ordre de lui-même⁹. Le SVCS devient néanmoins une urgence oncologique lorsque le développement trop rapide d'une obstruction complète ne permet pas aux collatérales de prendre le relais ou lorsque les collatérales sont elles-mêmes affectées par la masse intrathoracique causant l'obstruction initiale de la VCS^{7,8}.

Présentation clinique

Les principaux symptômes de SVCS sont un œdème important du visage, du cou et du bras droit^{7,9}. Certains auteurs ont proposé une définition de grade du SVCS selon la gravité des symptômes, qui est présentée au tableau I⁸. Il est à noter que le grade 0 est défini comme l'absence complète de symptômes tandis que le grade 5 correspond à la mort⁸.

Incidence

Environ 3 à 20 % des patients atteints d'un cancer au niveau thoracique développent une obstruction de la VCS⁹. Le cancer du poumon est la néoplasie le plus souvent impliquée dans le SVCS, et 2 à 5 % des patients souffrant d'un cancer pulmonaire présentent ce syndrome^{1,6,7}. Cette incidence est variable selon le type de cancer pulmonaire⁹. Elle est effectivement de 10 % pour le cancer du poumon à petites cellules tandis qu'elle varierait de 1 à 2 % pour le cancer du poumon non à petites cellules⁹. Les autres néoplasies les plus fréquemment impliquées sont les cancers du sein, des cellules germinales, de l'œsophage de même que les lymphomes non hodgkiniens^{1-3,7}.

Traitement

Il existe très peu de données probantes évaluant l'efficacité des diverses modalités thérapeutiques concernant le SVCS⁹. Elles proviennent pour la plupart de séries et de rapports de cas. Ce manque de données peut être causé par la difficulté à évaluer les patients souffrant de SVCS⁹. Tel que nous l'avons mentionné précédemment, ce syndrome se résout spontanément chez plusieurs patients, ce qui ne permet pas d'attribuer systématiquement l'amélioration des symptômes aux agents utilisés⁹. De plus, il est quasiment impossible de comparer deux modalités thérapeutiques différentes de ce syndrome, car les buts recherchés par chacune peuvent différer⁹. Ceci explique l'absence de lignes directrices émises par les organismes spécialisés en oncologie (par exemple le réseau national du cancer américain, National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Ils émettent plutôt des recommandations basées sur l'expérience clinique portant sur le traitement du SVCS.

Des mesures non pharmacologiques sont utilisées depuis plusieurs années afin d'améliorer les symptômes de

SVCS, sans preuve de leur efficacité⁹. Par exemple, l'élévation de la tête du lit et l'oxygénothérapie ont démontré une efficacité dans certains rapports de cas⁹. De plus, l'utilisation de diurétiques osmotiques, principalement le mannitol, semblait soulager certains patients¹⁰. Les diurétiques pourraient théoriquement diminuer la pression veineuse et le débit cardiaque et améliorer les symptômes de SVCS⁹. Cependant, aucune étude d'envergure n'a évalué l'efficacité de ces mesures⁹. Les corticostéroïdes sont parfois utilisés en concomitance avec la radiothérapie pour les patients atteints du SVCS⁹. Ces molécules pourraient théoriquement diminuer l'œdème induit par la radiothérapie⁹. Une revue systématique évaluant les effets des corticostéroïdes dans ce syndrome n'a pu conclure de manière certaine à leur caractère bénéfique, ceci avec ou sans administration de radiothérapie^{9,11}. Certains experts recommandent néanmoins l'utilisation de dexaméthasone pour les patients présentant des symptômes d'œdème cérébral associé au SVCS^{9,12}. Les doses de cet agent à administrer dans ce contexte s'apparenteraient à celles administrées lors d'œdèmes causés par des tumeurs cérébrales (voir « œdème cérébral péri-tumoral »)⁹.

Les experts du Département d'oncologie thoracique de l'Université de Yale ont élaboré un algorithme de traitement du SVCS selon le type de cancer ainsi que la gravité des symptômes⁸. Ils se sont entre autres inspirés des recommandations du NCCN et du Collège américain des pneumologues (American College of Chest Physicians, ACCP)⁸. Une adaptation de cet algorithme est présentée au tableau I.

Lors de symptômes de grade 1 à 3, une chirurgie devrait être effectuée si les tumeurs sont résécables, par exemple les thymomes et les tumeurs des cellules germinales⁸. Pour les patients présentant un SVCS de grade 1 ou 2, les tumeurs chimiosensibles ou radiosensibles devraient être respectivement traitées par chimiothérapie et radiothérapie^{8,12,13}. Il est à noter que la radiothérapie était historiquement le traitement initial de choix du SVCS^{8,9}. Cette modalité thérapeutique procure habituellement un soulagement des symptômes en 72 heures⁹. La chimiothérapie peut, quant à elle, mettre une à deux semaines avant d'agir⁹. Les agents et les doses utilisés sont identiques à ce que recevrait un patient ne présentant pas de SVCS⁸.

Pour plusieurs patients souffrant du SVCS de grade 3, on devrait envisager la revascularisation endovasculaire⁸. Celle-ci tend à être la modalité thérapeutique à privilégier en première ligne dans ces cas^{6,8,14}. En effet, en plus de procurer un soulagement rapide des symptômes, elle a l'avantage de permettre un diagnostic de cancer avant l'administration de radiothérapie⁸. La revascularisation endovasculaire est également utile en deuxième ligne en tant que mesure palliative pour les patients souffrant d'un cancer agressif, répondant peu à la

Tableau I : Définition des grades et algorithme de traitement d'un premier épisode de syndrome de la veine cave supérieure^{8,11-13}

Grade	Définition	Description des signes et symptômes	Type de tumeur ou caractéristiques du patient	Modalité thérapeutique
4	SVCS mettant la vie en danger	- Œdème cérébral significatif (confusion, obnubilation) OU - Œdème pharyngé significatif (stridor) OU - Compromis hémodynamique significatif (syncope sans facteurs précipitants, hypotension, insuffisance rénale)	Tous les types tumoraux (sensibles ou résistants à la chimiothérapie ou à la radiothérapie)	- Pose urgente d'endoprothèse - Utiliser la thrombolyse en cas de thrombus
3	SVCS grave	- Œdème cérébral léger à modéré (céphalées, étourdissements) OU - Œdème pharyngé léger à modéré OU - Réserve cardiaque diminuée (syncope après s'être penché)	Tumeur présentant une réponse intermédiaire à la chimiothérapie ou à la radiothérapie (par exemple cancer du poumon non à petites cellules)	- Envisager pose d'endoprothèse - Radiothérapie (option seulement si possibilité de l'entreprendre rapidement)
			Tumeurs pour lesquelles peu d'options thérapeutiques sont disponibles (par exemple tumeurs chimio-résistantes [mésothéliome] ou patient avec un faible statut de performance)	- Pose d'endoprothèse - Dérivation chirurgicale (rare)
2	SVCS modéré	- Œdème à la tête et au cou avec déficit fonctionnel (dysphagie légère, toux, déficience légère à modérée des mouvements de la tête, de la mâchoire ou des paupières, troubles visuels causés par œdème oculaire)	Tumeur chimio ou radiosensible (cancer du poumon à petites cellules, lymphomes, cancer des cellules germinales)	- Traitement définitif de la tumeur sous-jacente : utiliser la même modalité thérapeutique que pour un patient sans SVCS avec le même type tumoral (par exemple chimiothérapie ou radiothérapie)
1	SVCS léger	- Œdème à la tête et au cou (distension vasculaire), cyanose, pléthore	Traitement identique à celui du grade 2 selon type de tumeur ou les caractéristiques du patient	

SVCS : syndrome de la veine cave supérieure

radiothérapie ou à la chimiothérapie^{6,14}. Finalement, il est recommandé de prendre en considération cette procédure lors de récurrences d'obstruction de la VCS, puisqu'une réponse additionnelle à la chimiothérapie ou à la radiothérapie est peu probable⁸.

La revascularisation endovasculaire de la VCS peut être réalisée par angioplastie à l'aide d'un ballonnet, de la pose d'une endoprothèse ou d'une combinaison des deux⁸. L'angioplastie à l'aide d'un ballonnet est rarement utilisée seule lors de SVCS⁷. Elle est plutôt utilisée avant la pose d'une endoprothèse ou après celle-ci⁷. Il est à noter que l'utilisation de prothèses recouvertes de médicaments n'a pas été évaluée lors de SVCS⁹. La revascularisation

endovasculaire permet habituellement un soulagement des symptômes en 24 à 48 heures⁹. De plus, cette procédure est bénéfique dans la majorité des cas^{11,15}. Environ 75 à 100 % des patients expérimenteront un soulagement hémodynamique à la suite de la correction de la sténose veineuse par la mise en place d'une endoprothèse⁶. Finalement, le taux de complications associé à cette procédure est relativement faible^{11,15}. Cependant, la thromboembolie veineuse est un événement indésirable possible lors de cette procédure⁹. Un thrombus peut également se former au niveau de la prothèse elle-même⁹.

Dans la majorité des cas de SVCS causé par un thrombus, il est recommandé de procéder à une thrombolyse

avant la pose d'une endoprothèse⁸. Il existe des rapports de cas de thrombolyse lors du SVCS avec l'administration de la streptokinase, de l'urokinase ou de l'activateur du plasminogène tissulaire¹⁵⁻¹⁷. Par contre, aucune étude n'a comparé l'efficacité de ces agents pour cette indication. L'utilisation de la thrombolyse préalablement à la revascularisation endovasculaire des patients ne présentant pas de thrombus est actuellement controversée⁹. D'une part, la thrombolyse pourrait diminuer le risque thromboembolique associé à la pose d'une endoprothèse^{14,15}. D'autre part, la thrombolyse est associée à une augmentation du risque hémorragique^{14,15}. La plupart des experts proposent actuellement une thrombolyse uniquement à des patients présentant un thrombus connu ou suspecté de la VCS^{8,14,15}. Une imagerie cérébrale devrait être obtenue avant la thrombolyse, car les patients ayant des métastases cérébrales sont exposés à un risque supérieur d'hémorragies cérébrales⁸. Il faut donc analyser les risques et les bienfaits de la thrombolyse pour ces patients⁸. Il est à noter que la référence rapide pour une revascularisation endovasculaire, idéalement dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes de SVCS, diminuerait l'incidence de thrombose et le besoin d'utiliser la thrombolyse avant la procédure⁹.

Une anticoagulation est recommandée par la plupart des auteurs à la suite de la revascularisation endovasculaire^{6,8}. Malheureusement, il n'existe aucun consensus concernant l'agent et les doses à utiliser, en raison du manque de données comparatives⁷. Il est raisonnable de proposer au moins l'utilisation d'un antiplaquettaire afin de diminuer le risque de thrombose⁸. L'acide acétylsalicylique est recommandé par plusieurs experts⁸. Une anticoagulation prolongée à l'aide de warfarine à une dose fixe de 1 mg une fois par jour ou pour obtenir un RNI inférieur à 1,16 d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) a également été proposée^{6,8}. Les patients hospitalisés présentant une néoplasie courent beaucoup plus de risques que la population générale de subir des TEV^{18,19}. Le cancer est effectivement associé à un état d'hypercoagulabilité^{18,20}. Durant l'hospitalisation, à la suite de la pose d'une endoprothèse, le choix de la thromboprophylaxie devrait tenir compte des facteurs de risque thromboemboliques globaux du patient^{18,19,21}. De plus, les risques de saignement devraient être pris en compte lors du choix de la molécule et des doses à utiliser^{18,19,21}.

Pronostic

Le SVCS est habituellement le signe d'une maladie avancée⁹. En effet, moins de 10 % des patients survivront plus de 30 mois après le traitement de l'obstruction de la SVC, la survie médiane étant d'environ six mois^{4,8}. Il est à noter que la survie des patients présentant un SVCS n'est pas différente de celle des patients n'ayant pas ce problème mais ayant le même type et stade tumoral⁸.

Le pharmacien d'établissement peut participer activement au choix de la thromboprophylaxie à utiliser pour les patients à la suite de la pose d'une endoprothèse. Il est un professionnel de la santé bien outillé pour analyser les risques et les bienfaits des différents anticoagulants. De plus, il est un recours indispensable quand l'ajustement des doses selon la fonction rénale s'avère nécessaire. Finalement, il peut contribuer à un meilleur suivi de l'efficacité et de l'innocuité de l'anticoagulant choisi.

Œdème cérébral péri-tumoral

L'œdème cérébral peut survenir chez les patients atteints d'une tumeur primaire ou de métastases cérébrales²². Dans les cas les plus graves, l'œdème péri-tumoral peut causer des hernies cérébrales fatales en raison de la rigidité du crâne²². De plus, cet œdème peut être à l'origine de convulsions²². La discussion, dans la section suivante, porte sur la prise en charge des convulsions apparaissant chez les patients cancéreux.

Incidence

La fréquence exacte de l'apparition d'œdèmes péri-tumoraux chez les patients atteints de tumeurs primaires ou métastatiques cérébrales est inconnue²². Les cancers les plus fréquemment associés à des métastases cérébrales sont le cancer du poumon, le cancer du sein et le mélanome²².

Physiopathologie

L'œdème cérébral péri-tumoral serait dû à une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui permettrait à du liquide riche en protéines de s'accumuler dans l'espace extracellulaire cérébral²². L'altération de l'intégrité de la BHE serait causée par la production de facteurs locaux augmentant la perméabilité des vaisseaux tumoraux par les cellules néoplasiques, par exemple le facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), le glutamate et les leucotriènes²².

Traitement

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés pour le soulagement des symptômes associés à l'œdème cérébral péri-tumoral²². Les autres options thérapeutiques possibles sont la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie, la radiochirurgie et la brachythérapie²². Celles-ci ne seront pas abordées, car elles vont au-delà de la portée de cet article.

Les corticostéroïdes procurent un soulagement rapide mais temporaire des symptômes neurologiques causés par l'œdème cérébral péri-tumoral^{23,24}. De fait, la majorité des patients constatent une amélioration de leurs symptômes en seulement quelques heures²³. Le bienfait clinique maximal est le plus souvent observé dans les 24 à

72 heures qui suivent²³. Les maux de tête répondent généralement mieux aux corticostéroïdes que les déficits neurologiques focaux²². L'effet des corticostéroïdes sur l'œdème péritumoral serait maintenu jusqu'à 40 à 63 jours²³. Si l'administration des corticostéroïdes dure plus longtemps, on observe rarement des bienfaits cliniques additionnels, mais la toxicité augmente de manière significative²³. De plus, aucune étude ne démontre d'effet positif des corticostéroïdes sur la progression de la maladie, ce qui limite leur utilité à long terme²³. L'effet bénéfique des corticostéroïdes serait dû à une diminution de l'œdème lui-même, mais également à une diminution du volume sanguin cérébral et à une diminution de la perméabilité de la BHE^{25,26}.

La dexaméthasone est de loin l'agent le plus utilisé en raison de meilleures données concernant son efficacité, de ses faibles effets minéralocorticoïdes et de sa longue demi-vie (36 à 54 h)^{23,24,27}. De plus, certains auteurs émettent l'idée voulant que la dexaméthasone pourrait être associée à un risque d'infections et d'altérations cognitives inférieures aux autres corticostéroïdes²⁸. Il faut néanmoins noter que les autres corticostéroïdes à doses équipotentes peuvent aussi être prises en considération^{23,29}. Bien que l'efficacité de la dexaméthasone soit bien démontrée, il existe actuellement une controverse concernant les doses devant être utilisées pour le traitement de l'œdème cérébral péritumoral²³. Une étude à double insu et à répartition aléatoire a évalué l'efficacité de différentes doses de dexaméthasone sur le statut de performance de patients atteints de métastases cérébrales³⁰. Cette étude concluait que l'administration de 4 mg de dexaméthasone par jour était aussi efficace qu'une dose de 16 mg par jour en ce qui a trait à l'amélioration du statut de performance³⁰. Les effets toxiques associés à la dexaméthasone seraient quant à eux dose-dépendants³⁰. Il est donc recommandé d'utiliser la dose minimale efficace de dexaméthasone^{23,24,29}. Des doses égales ou supérieures à 16 mg par jour peuvent néanmoins être nécessaires dans les cas d'œdème cérébral les plus graves²⁹. Comme plusieurs effets indésirables des corticostéroïdes s'aggravent ou apparaissent après une utilisation prolongée, des réductions de doses devraient être envisagées après sept à dix jours de traitement^{23,24}. Un sevrage des corticostéroïdes s'étendant sur deux à quatre semaines semble adéquat pour la plupart des patients, mais une période plus longue devrait être envisagée pour les patients dont l'axe surrénalien est supprimé ou dont les symptômes récidivent après une diminution de dose^{23,24}. La plupart des experts s'entendent sur le fait que les patients dont l'œdème cérébral péritumoral est asymptomatique ne devraient pas recevoir de corticostéroïdes²³.

Convulsions

Les convulsions saisissant les patients cancéreux surviennent souvent en présence de tumeurs primaires ou

métastatiques au niveau cérébral^{31,32}. Cette pathologie peut causer une morbidité importante chez ces patients, même si le cancer est parfois bien maîtrisé³².

Présentation clinique

Les convulsions subies par les patients ayant des tumeurs cérébrales peuvent être partielles ou généralisées, tonico-cloniques ou myocloniques³¹. Des *status epilepticus* ont aussi été rapportés chez des patients cancéreux³¹.

Incidence

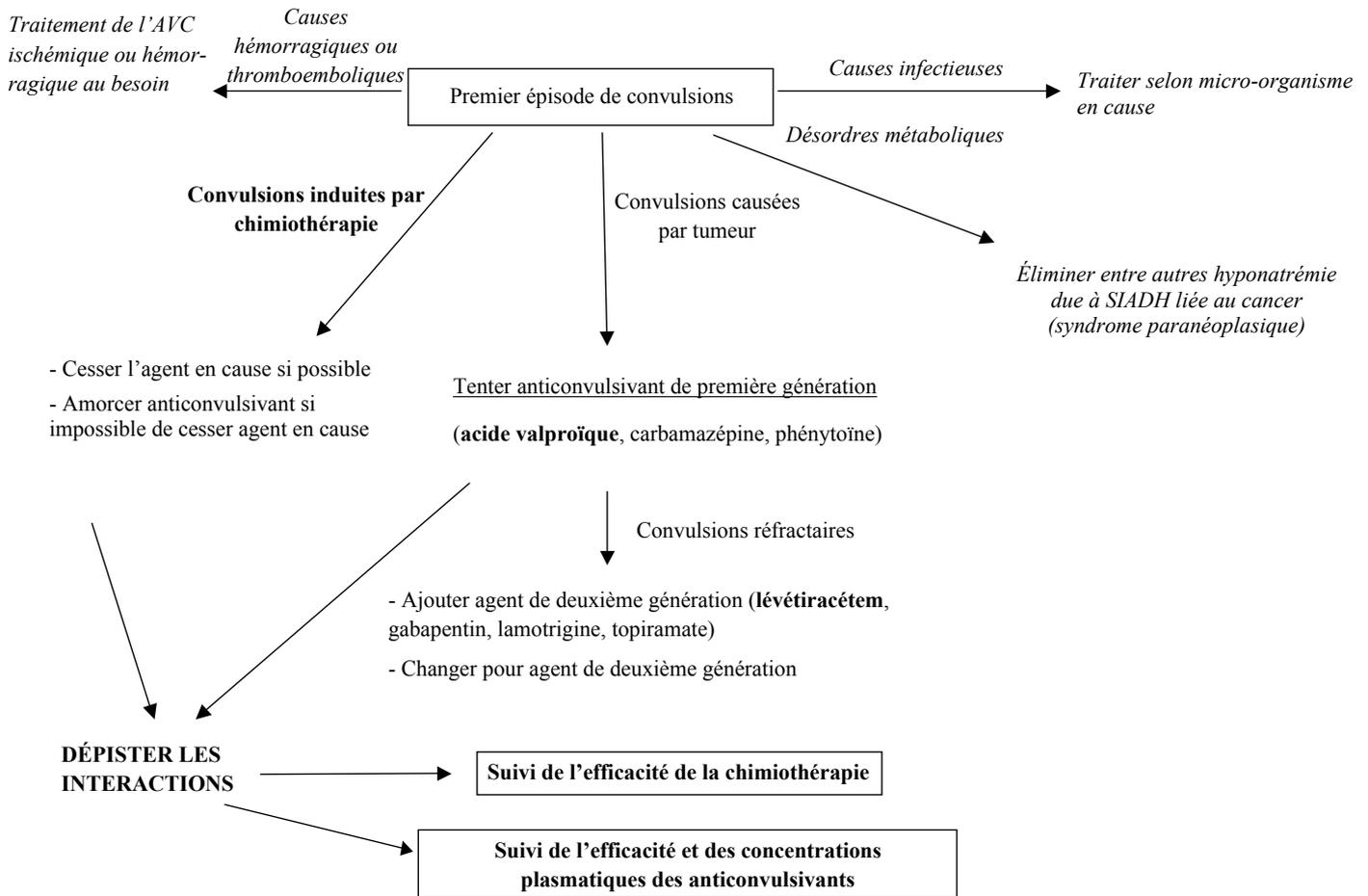
L'incidence de convulsions est très variable selon le type de tumeur cérébrale sous-jacente, mais peut atteindre jusqu'à 100 % des patients^{22,32}. Il s'agit du premier signe de cancer qui se présente pour 30 à 50 % des patients^{22,32}. Les tumeurs primaires le plus souvent associées à des convulsions sont les tumeurs cérébrales indolentes, comme les astrocytomes et les oligodendrogliomes de bas grade^{22,31,32}. Les cancers les plus susceptibles de causer des convulsions, en raison de métastases cérébrales, sont le cancer du sein, des poumons, le mélanome et le cancer colorectal^{22,31,32}.

Traitement

Un algorithme de prise en charge du patient cancéreux présentant des convulsions est proposé à la figure 1. Puisque plusieurs causes de convulsions sont possibles chez le patient cancéreux, l'équipe traitante devrait tenter d'éliminer de prime abord toutes les causes médicales réversibles³². Les causes infectieuses, hémorragiques et thromboemboliques devraient être prises en considération³². Notons également que certains patients cancéreux peuvent présenter un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)³². D'une part, le SIADH peut représenter un syndrome paranéoplasique³². D'autre part, certains antinéoplasiques peuvent causer un SIADH, par exemple la cisplatine, le cyclophosphamide et la vincristine^{31,33-41}.

Le pharmacien peut participer activement à l'élimination de la chimiothérapie comme cause de convulsions et prévenir sa neurotoxicité⁴²⁻⁵⁸. Les agents antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été le plus fréquemment rapportées sont présentés au tableau II. Les autres agents de chimiothérapie pour lesquels des convulsions sont possibles sont l'asparaginase, la lomustine (CCNU), le chlorambucil, la cladribine, la dacarbazine, la méchloréthamine, la procarbazine, le rituximab, le tamoxifène, le sorafénib et le téniposide^{32,33,37,46,54}. Le bulsufan peut induire des convulsions chez plusieurs patients, mais cette molécule n'est presque plus utilisée présentement^{42,43}. On devrait suspecter la chimiothérapie comme facteur à l'origine des convulsions chez tout patient n'en ayant jamais éprouvé auparavant et chez qui elles surviennent pour la première fois pendant ou peu de temps après le traitement, en l'absence de tout autre

Figure I : Prise en charge du patient cancéreux présentant des convulsions^{22,31,32,66}



AVC : accident vasculaire cérébral; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

facteur causal pouvant être incriminé³¹. Dans la plupart des cas, il est préférable de cesser l'administration de l'agent antinéoplasique pouvant être à l'origine des convulsions³². Cependant, lorsqu'aucune solution de remplacement acceptable n'est disponible, un anticonvulsivant peut être administré en concomitance avec la chimiothérapie³². Il faut noter que plusieurs interactions sont possibles entre les anticonvulsivants et les antinéoplasiques⁵⁹. Ce sujet sera approfondi plus loin.

Pour traiter les convulsions associées aux tumeurs cérébrales, il est souvent nécessaire d'introduire un agent anticonvulsivant en attendant un traitement plus définitif²². Il n'existe actuellement aucune ligne directrice indiquant quel anticonvulsivant devrait être utilisé en première ligne pour les patients cancéreux³². En effet, il n'existe aucune étude clinique à répartition aléatoire comparant l'efficacité des différents anticonvulsivants pour cette population^{22,32}. Les données probantes les plus complètes concernant l'utilisation des anticonvulsivants pour les patients cancéreux proviennent d'une étude observationnelle rétrospective, qui a été menée auprès de 99 patients atteints de tumeurs cérébrales diverses⁶⁰. Dans cette étude 80,1 % des patients ont reçu l'acide

valproïque comme agent de première ligne⁶⁰. Les autres anticonvulsivants les plus fréquemment choisis étaient la carbamazépine, la lamotrigine et le lévétiracétam⁶⁰. Les patients traités avec une combinaison d'acide valproïque et de lévétiracétam démontraient le plus haut pourcentage de réponse (81,5 %) ⁶⁰. Une absence complète de convulsions a été observée chez 59 % des patients recevant cette association⁶⁰. Il est néanmoins difficile de commenter les résultats de cette étude, puisqu'elle contient plusieurs biais. D'une part, il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective effectuée à l'aide des dossiers médicaux des patients. Il est possible que toutes les informations portant sur les convulsions des patients n'aient pas été colligées au dossier, par exemple le type et la fréquence de celles-ci. D'autre part, il n'est pas fait mention des causes médicales ou médicamenteuses possibles de ces convulsions. Finalement, les auteurs ne mentionnent pas si les interactions médicamenteuses ont été prises en compte et si les doses d'anticonvulsivants ont été ajustées. Une étude rétrospective portant sur l'efficacité et l'innocuité du lévétiracétam chez 13 patients a également été publiée⁶¹. Cet agent était soit ajouté à un autre anticonvulsivant (sept patients), soit

Tableau II : Antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été rapportées

Antinéoplasique	Incidence	Délai d'apparition	Symptômes et mécanisme	Traitement recommandé et commentaires
BCNU (Carmustine) ^{31,33}	5 à 19 %	- Dans les 5 jours après l'administration	- Mécanisme : encéphalopathie aiguë	Non disponible
Cisplatine ^{31,33,35,37,40}	Rare	- Quelques heures après la perfusion jusqu'à 3 mois après l'administration	<p>Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions accompagnées de cécité focale, état confusionnel et agitation <p>Mécanismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Désordres électrolytiques (hypomagnésémie, hyponatrémie secondaire à SIADH, hypokaliémie) - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible - Altération de la barrière hémato-encéphalique permettant pénétration cérébrale de cisplatine 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus fréquent avec perfusion continue sur 2 à 5 jours qu'avec perfusions plus courtes - Disparition sans séquelle dans la plupart des cas - Traiter immédiatement tout désordre électrolytique - Convulsions contrôlées par phénytoïne dans rapport de cas
Cyclophosphamide ^{31,41}	Non disponible	Quelques heures à quelques jours après le début de l'administration	- Hyponatrémie secondaire à SIADH	<ul style="list-style-type: none"> - Hyponatrémie : restriction liquidienne et salin hypertonique (NaCl 3 %) - Plus commun avec fortes doses
Cytarabine ^{33,37,40,47}	Peu commun jusqu'à 16 %	3 à 8 jours après l'administration	<p>Symptômes : neurotoxicité chez 5 à 50 % des patients, mais plus souvent sous forme de dysarthrie, ataxie</p> <p>Mécanisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie aiguë - syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible - Syndrome cérébelleux aigu 	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs de risque : plus de 49 ans, doses cumulatives, sexe, antécédents, maladies du système nerveux central et insuffisance rénale - Le plus souvent avec fortes doses
Étoposide ^{31,33,48}	Non disponible	- Jusqu'à 2 jours après l'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie aiguë - Œdème cérébral dû à un syndrome de fuite capillaire 	- Non disponible
Fluorouracile ^{33,34,37,49,50}	Rare	- 48 heures à 5 mois après l'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Leuco-encéphalopathie multifocale aiguë - Syndrome cérébelleux causé par un déficit en thiamine - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible - Blocage du cycle de Krebs 	<ul style="list-style-type: none"> - Neurotoxicité dépendante de la dose, réversible avec arrêt du médicament ou diminution de la dose - Risque plus élevé chez patients avec déficience en dihydroypyrimidine déshydrogénase - Leuco-encéphalopathie multifocale aiguë répond bien aux corticostéroïdes - Traitement avec thiamine recommandé pour syndrome cérébelleux

Tableau II : Antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été rapportées (suite)

Antinéoplasique	Incidence	Délai d'apparition	Symptômes et mécanisme	Traitement recommandé et commentaires
Fludarabine ^{31,33,51}	2,4 à 5 %	- Jusqu'à 2 mois après l'administration	Symptômes : Convulsions accompagnées de cécité corticale, de démence et parfois de coma Mécanisme : - Encéphalopathie - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible	- Traitement : retrait agent causal, contrôler pression artérielle, corriger déficits électrolytiques et surcharge liquidienne et limiter médicaments dépresseurs du système nerveux central - Courte survie associée avec neurotoxicité (médiane 5,6 mois) - Plus fréquent avec fortes doses
Gemcitabine ³⁷	Non disponible	- Plusieurs heures à plusieurs mois après l'administration	- Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible	- Convulsions contrôlées avec phénytoïne dans un rapport de cas - Résolution spontanée possible à l'arrêt et avec thérapie de soutien
Ifosfamide ^{33,35,52}	10-30 %	- 1 à 5 jours après l'administration	- Encéphalopathie - Accumulation de chloracétaldéhyde (métabolite)	- Surtout avec fortes doses - Risque plus élevé lors d'administration concomitante avec aprépitant (interaction) - Amélioration avec diazépam par voie intraveineuse dans 2 rapports de cas - Le bleu de méthylène peut renverser l'encéphalopathie
Interféron alpha ^{31,37,40,53}	1 à 4 %	- Jusqu'à plusieurs semaines après l'administration	- Altération de la barrière hémato-encéphalique - Diminution du seuil de convulsion par effet sur excitabilité neuronale exercée par les cytokines - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible	- Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible : résolution spontanée à l'arrêt et avec thérapie de soutien
Méthotrexate ^{31,33,55}	Non disponible	- 5 jours à plusieurs mois après l'administration	- Encéphalopathie aiguë - Mécanisme exact inconnu	- Plus fréquentes avec fortes doses et administration intrathécale - Amélioré avec diazépam, dexaméthasone et leucovorin dans 2 rapports de cas - Risque plus élevé si irradiation crânienne concomitante

Tableau II : Antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été rapportées (suite)

Antinéoplasique	Incidence	Délai d'apparition	Symptômes et mécanisme	Traitement recommandé et commentaires
Paclitaxel ^{31,33,35,56,58}	Moins de 1 %	- 5 minutes jusqu'à 4 jours après l'administration	- Encéphalopathie transitoire	- Associé à réaction allergique dans un cas - Pourrait être causé par Crémophor EL (véhicule) - Maîtrisées avec phénytoïne dans 1 rapport de cas - Pas de récurrence après changement pour paclitaxel lié à l'albumine
Vincristine ^{31,33,38,39}	Non disponible	- Jusqu'à 5 à 6 jours après la dernière dose	- Encéphalopathie aiguë - Hyponatrémie secondaire à SIADH	- Possibilité de résolution spontanée - Hyponatrémie : restriction liquidienne et salin hypertonique (NaCl 3 %)

AVC : accident vasculaire cérébral; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

administré en monothérapie (six patients)⁶¹. Les auteurs rapportent une diminution des convulsions d'au moins 50 % par rapport au niveau de départ chez 100 % des patients⁶¹. De plus, 77 % ont connu une absence complète de convulsions avec cette molécule⁶¹. La seule étude publiée en ce qui a trait à l'efficacité du gabapentin pour traiter des convulsions chez des patients cancéreux a été effectuée dans une population pédiatrique⁶². Il est difficile d'extrapoler ces résultats à une population adulte.

Étant donné le faible nombre d'études publiées à ce sujet, plusieurs cliniciens recommandent d'utiliser les lignes directrices s'appliquant à la population générale^{22,32}. Une monothérapie à base d'acide valproïque, de carbamazépine ou de phénytoïne est habituellement recommandée en première ligne, puisque les cliniciens connaissent mieux d'expérience ces molécules de première génération^{22,32}. Pour de nombreux patients atteints de cancer, l'acide valproïque semble être un bon choix³². Il s'agit en effet de l'agent pour lequel le plus grand nombre de données probantes ont été rapportées³². Le lévétiracétam serait l'agent de deuxième ligne à favoriser, en raison de données probantes plus substantielles³². Finalement, la combinaison d'anticonvulsivants, qui semble le plus efficace jusqu'à maintenant, paraît être l'acide valproïque et le lévétiracétam^{32,60,61,63}. Il est important de noter que les anticonvulsivants ne sont pas exempts d'effets indésirables^{32,60,61,63}. L'acide valproïque et la carbamazépine ont été associés à des événements indésirables dermatologiques, visuels et gastro-intestinaux^{32,60,61,63}. La phénytoïne peut parfois causer de l'hépatotoxicité et des problèmes neurologiques, comme l'ataxie et des troubles de coordination^{32,60,61,63}. La plupart des anticonvulsivants peuvent causer de la somnolence et des étourdissements^{32,60,61,63}.

Une monothérapie d'anticonvulsivants devrait être privilégiée dans la mesure du possible, car l'incidence d'effets indésirables chez les patients atteints de tumeurs cérébrales est de 30 à 40 %. Cette incidence est beaucoup plus élevée que dans la population générale^{22,32}. Cependant, les convulsions causées par le cancer peuvent être réfractaires à une monothérapie jusque dans 61 % des cas³². La plupart des patients devront ainsi être traités avec au moins deux agents³². Le recours à des formulations parentérales d'anticonvulsivants est parfois nécessaire initialement étant donné le fait que leur absorption par voie orale peut être compromise par les effets toxiques de la chimiothérapie sur la muqueuse gastro-intestinale³¹. Une fois le patient stabilisé ou pour les patients réfractaires à une combinaison d'anticonvulsivants, un traitement plus définitif à l'aide de chirurgie, de radiothérapie ou de chimiothérapie systémique pourrait être pris en considération afin de permettre un meilleur contrôle de la maladie²². Pour les patients dont ces choix de traitement ne sont pas possibles, on peut poursuivre un traitement de maintien à l'aide d'anticonvulsivants³².

Prévention

Une méta-analyse évaluant l'efficacité d'une prophylaxie au moyen d'anticonvulsivants auprès de patients cancéreux atteints de tumeurs cérébrales diverses mais n'ayant jamais été victimes de convulsions a été publiée en 2004⁶⁴. Les auteurs de cette méta-analyse concluaient qu'aucune donnée probante n'appuyait le recours à une prophylaxie anticonvulsivante avec du phénobarbital, de la phénytoïne ou de l'acide valproïque pour des patients qui présentaient une tumeur cérébrale sans antécédents de convulsions⁶⁴. Une revue systématique Cochrane publiée en 2008 concluait quant à elle à des données

probantes neutres (c'est-à-dire ni positives ni négatives) concernant une prophylaxie anticonvulsivante avec la phénytoïne, le phénobarbital et le divalproate de sodium⁶⁵. Plusieurs experts s'entendent sur le fait que la majorité des patients cancéreux sans antécédents de convulsions ne semble pas bénéficier d'une prophylaxie anticonvulsivante^{31,32,66,67}. Les caractéristiques de chaque patient devraient néanmoins être prises en compte lors de la décision d'instaurer ou non une prophylaxie de ce genre^{31,32,65,67}.

Gestion des interactions entre la chimiothérapie et les anticonvulsivants

Il existe plusieurs interactions entre les agents antinéoplasiques et les anticonvulsivants de première génération, par exemple la phénytoïne, l'acide valproïque et la carbamazépine^{31,32,43,64,68-76}. D'une part, certains antinéoplasiques peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants^{31,32,43,64,68-76}. Ceci peut résulter respectivement en une augmentation de la toxicité ou une diminution de l'efficacité de ces derniers^{31,32,43,64,68-76}. D'autre part, les anticonvulsivants peuvent aussi faire varier les niveaux plasmatiques de certains antinéoplasiques^{31,32,43,64,68-76}. Les anticonvulsivants ayant un effet inducteur sur le métabolisme hépatique, comme la carbamazépine et la phénytoïne, peuvent diminuer les concentrations d'antineoplasiques et donc affecter les résultats thérapeutiques obtenus^{31,32,43,64,68-76}. Les anticonvulsivants ayant un effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique, comme l'acide valproïque, peuvent augmenter la toxicité associée à la chimiothérapie^{31,32,43,64,68-76}. Les principales interactions majeures et modérées entre les agents de chimiothérapie et les anticonvulsivants sont présentées au tableau III, ainsi que des recommandations concernant la conduite à tenir en cas d'interactions.

En règle générale, si une interaction est détectée entre un antinéoplasique et un anticonvulsivant, plusieurs

options sont possibles^{31,32,64}. On peut envisager un anticonvulsivant moins susceptible d'interagir avec la chimiothérapie^{31,32,66}. Les anticonvulsivants de deuxième génération, comme le gabapentin, le lévétiracétam, la lamotrigine et le topiramate semblent causer moins d'interactions avec les antinéoplasiques que les agents de première génération^{31,32,66}. Il faut cependant se rappeler que les études évaluant l'efficacité des agents de deuxième génération auprès de patients atteints de tumeurs cérébrales sont quasi inexistantes^{31,32,66}. S'il n'est pas possible de changer d'anticonvulsivant, on recommande d'effectuer un suivi étroit de l'efficacité et de la toxicité de la chimiothérapie. De plus, les patients recevant une chimiothérapie pouvant interagir avec ces agents devraient avoir un suivi plus régulier des concentrations plasmatiques d'anticonvulsivants^{31,32,66}.

Le pharmacien joue un rôle-clé dans la prise en charge des convulsions du patient cancéreux. Il peut contribuer à découvrir l'origine de convulsions induites par la chimiothérapie. Le pharmacien est le professionnel de la santé le mieux outillé pour dépister les interactions médicamenteuses entre les anticonvulsivants et la chimiothérapie. Il peut effectuer le suivi de l'efficacité des anticonvulsivants à l'aide, entre autres, de la pharmacocinétique clinique. Finalement, sa contribution au suivi de l'efficacité et de l'innocuité de la chimiothérapie est indispensable.

Conclusion

Le nombre de patients atteints de cancer ne cessant d'augmenter, le pharmacien en établissement de santé rencontrera de plus en plus d'urgences oncologiques. Il est donc primordial pour lui de connaître le traitement de pathologies, comme le syndrome de la veine cave supérieure, l'œdème cérébral péri-tumoral et les convulsions. Le pharmacien peut participer activement au choix d'une thromboprophylaxie appropriée pour le patient recevant une endoprothèse pour le syndrome de la

Tableau III : *Interactions cliniquement significative entre les anticonvulsivants et les agents antinéoplasiques ou les antiémétiques utilisés en oncologie*

Anticonvulsivant	Agent antitumoral (incluant antinéoplasiques et thérapies ciblées) OU antiémétique	Délai d'apparition	Conséquences sur la thérapie anticonvulsivante	Recommandations
Interactions majeures				
Acide valproïque ^{31,32,59,68,72,74}	Vorinostat	Non applicable	- Thrombocytopénie grave et saignement gastrointestinal	- Utiliser cette combinaison avec prudence - Suivi des plaquettes toutes les deux semaines durant les 2 premiers mois de traitement

Tableau III : Interactions cliniquement significative entre les anticonvulsivants et les agents antinéoplasiques ou les antiémétiques utilisés en oncologie (suite)

Anticonvulsivant	Agent antitumoral (incluant antinéoplasiques et thérapies ciblées) OU antiémétique	Délai d'apparition	Conséquences sur la thérapie anticonvulsivante	Recommandations
Carbamazépine ^{32,59,71}	Irinotécan	Non applicable	- ↓ des concentrations et ↓ possible de l'efficacité en raison de l'induction du métabolisme	- Envisager autre anticonvulsivant
	Dasatinib Imatinib Sunitinib Erlotinib Lapatinib			- Éviter combinaison - Suivre efficacité thérapie antitumorale - Envisager ↑ doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Nilotinib			- Éviter combinaison - ↑ de dose ne compense probablement pas ↓ de l'exposition
Phénytoïne ^{72,75,76}	Irinotécan	Non applicable	- ↓ des concentrations irino et SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) et ↓ de l'efficacité	- Envisager autre anticonvulsivant
	Méthotrexate (MTX)	↓ des concentrations et ↑ du risque de convulsions	↑ toxicité (pancytopénie, néphrotoxicité, mucosites)	- Suivre concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin - Suivi étroit de la FSC et signes toxicité MTX
	Dasatinib Sunitinib Nilotinib Lapatinib Imatinib	Non applicable	↓ des concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Considérer ↑ des doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Erlotinib	- ↑ des concentrations et de la toxicité	↓ des concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Considérer ↑ doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament) - Suivi des concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin
Interactions modérées				
Acide valproïque ^{31,32,59,68,72,74}	Cisplatine Doxorubicine Méthotrexate	- ↓ concentrations et ↑ risque de convulsions	- ↑ de la toxicité hématologique, surtout thrombocytopénie, associée à la chimiothérapie	- Suivi des concentrations d'acide valproïque - Suivi de la FSC

Tableau III : Interactions cliniquement significative entre les anticonvulsivants et les agents antinéoplasiques ou les antiémétiques utilisés en oncologie. (suite)

Anticonvulsivant	Agent antitumoral (incluant antinéoplasiques et thérapies ciblées) OU antiémétique	Délai d'apparition	Conséquences sur la thérapie anticonvulsivante	Recommandations
Carbamazépine ^{82,59,71}	Aprépitant Dexaméthasone Méthylprednisolone Prednisone Bortezomib Paclitaxel Sorafénib Vincristine	Non applicable	- ↓ des concentrations et diminution possible de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Considérer ↑ doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Cisplatine Doxorubicine	↓ des concentrations par ↓ absorption ou ↑ élimination	Non applicable	- Suivi des concentrations de carbamazépine
Phénytoïne ^{72,75,76}	Sorafénib Méthylprednisolone Prednisone Paclitaxel Téniposide Vincristine	Non applicable	↓ concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Envisager ↑ des doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Bléomycine Carboplatine Carmustine Cisplatine Doxorubicine Leucovorin Vinblastine Vincristine	- ↓ concentrations et ↑ risque de convulsions	Non applicable	- Éviter combinaison - Suivi des concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin - Envisager phénytoïne par voie intraveineuse
	Capécitabine Fluorouracile	- ↑ des concentrations et de la toxicité	Non applicable	- Suivi des concentrations et ajuster dose de phénytoïne au besoin
	Dexaméthasone	- ↓ concentrations et ↑ risque de convulsions	- ↓ efficacité par ↑ clairance	- Considérer ↑ dose dexaméthasone de 2 fois ou plus - Suivi des concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin
	Aprépitant	↓ des concentrations et ↑ du risque de convulsions	↓ concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi des concentrations phénytoïne et ajuster dose au besoin - Ajuster thérapie anti-émétique

FSC : formule sanguine complète; MTX : méthotrexate

veine cave supérieure. Il lui est possible de recommander les doses et les durées minimales efficaces d'un traitement à l'aide de corticostéroïdes pour l'œdème cérébral péri-tumoral. Finalement, le pharmacien est un intervenant-clé pour la prise en charge du patient cancéreux présentant des convulsions. Il peut, d'une part, évaluer et aider à éliminer les causes médicamenteuses de cette pathologie, et d'autre part, recommander l'anticonvulsivant à utiliser en tenant compte des interactions de celui-ci avec la chimiothérapie. Le pharmacien d'établissement peut finalement contribuer à un meilleur suivi de l'efficacité et de l'innocuité des anticonvulsivants et des antinéoplasiques.

Déclaration de l'auteur

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel

Département de pharmacie

CSSS La Pommeraie, Hôpital BMP

950, rue Principale

Cowansville (Québec) J2K 1K3

Téléphone : 450 266-4342, poste 5539

Télécopieur : 450 266-2042

Courriel : christinehamel1@gmail.com

Références

- Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84:418-27.
- Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:835-48.
- Colen FN. Oncologic emergencies: superior vena cava syndrome, tumors lysis syndrome, and spinal cord compression. *J Emerg Nurs* 2008;34:535-7.
- Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician* 2006;74:1873-80.
- Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (1re partie) – Hypercalcémie, compression médullaire, épanchements péricardiques et épanchements pleuraux. *Pharmactuel* 2011;44:19-36.
- Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, Vinh-Hung V. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax* 2009;64:174-8.
- Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev* 2009;17:16-23.
- Yu JB, Wilson LD, Dettlerbeck FC. Superior vena cava syndrome – a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008;3:811-4.
- Johnson DH, Laskin J, Cmelak A, Meranze S, Roberts JR. Superior vena cava syndrome. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. Pages 803-14.
- Avasthi RB, Modkissi K. Malignant obstruction of the superior vena cava and its palliation: reports of four cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:244-8.
- Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:338-51.
- Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2e ed). CHEST 2007;132(suppl. 3):368S-403S.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non small cell lung cancer. [en ligne] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (site visité le 6 mai 2011).
- Nicholson AA, Ettles DF, Arnold A, Greenstone M, Dyet JF. Treatment of malignant superior vena cava obstruction: metal stents or radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:781-8.
- Kee ST, Kinoshita L, Razavi MK, Nyman UR, Semba CP, Dake MD. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998;206:187-93.
- Dagdelen S. Superior vena cava syndrome arising from subclavian vein port catheter implantation and paraneoplastic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:125-7.
- Morales M, Comas V, Trujillo M, Dorta J. Treatment of catheter-induced thrombotic superior vena cava syndrome: a single institution's experience. *Support Care Cancer* 2000;8:334-8.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M et coll. American Society of Clinical Oncology guidelines: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(suppl. 6):381S-453S.
- VTE prophylaxis for the medical patient: where do we stand? – a focus on cancer patients. *Thromb Res* 2010;125(suppl. 2):S21-9.
- Agnelli S, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20.
- Sneed PK, Kared N, Huang K, Rubenstein JC. Brain metastases and neoplastic meningitis. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. Pages 827-44.
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et coll. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:103-14.
- Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol* 2010;23:597-602.
- Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, Sorensen AG, Lev M, Kim L et coll. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 1999;90:300-5.
- Andersen C, Jensen FT. Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:919-24.
- Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et coll. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:674-81.
- Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:435.
- Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:593-600.
- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, Van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumor: a randomized study of doses of 4,8 and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80.
- Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:342-9.
- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
- Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998;245:695-708.
- Pirzada NA, Ali II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34:35-8.
- Steehns N, De Jongh FE, Sillevis Smit PA, van den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs* 2003;14:443-6.
- Micromedex Healthcare series. Monographie du cisplatine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim Do Y. A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat* 2009;41:53-5.
- Nagappa M, Bhat RR, Sudeep K, Mishra SK, Badhe AS, Hemavathi B. Vincristine-induced acute life-threatening hyponatremia resulting in seizure and coma. *Indian J Crit Care Med* 2009;13:167-8.
- Micromedex Healthcare series. Monographie de la vincristine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Rangi PS, Partridge WJ, Newlands ES, Waldman AD. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a possible late interaction between cytotoxic agents and general anesthesia. *Neuroradiology* 2005;47:586-90.
- Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz Dp, Khamasta MA, Hughes GR. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:636-9.
- Chan KW, Mullen CA, Worth LL, Choroszy M, Koontz S, Tran H et coll. Lorazepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:963-5.
- Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM et coll. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2000;356:285-90.
- Lau CP, Ma B, Chan AT. Case of chlorambucil-induced seizure. *Intern Med J* 2006;36:683-4.
- Micromedex Healthcare series. Monographie du tamoxifène. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Micromedex Healthcare series. Monographie du téniposide. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).

47. Osterman K, Pels H, Kowol A, Kuhnnehn J, Schlegel U. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2010, octobre [publication en ligne avant impression].
48. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'étoposide. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
49. Elkiran ET, Altundag K, Beyazit Y, Guler N, Kars A. Fluorouracil-induced neurotoxicity presenting with generalized tonic-clonic seizure. *Ann Pharmacother* 2004;38:2171.
50. Micromedex Healthcare series. Monographie du fluorouracile. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
51. Beitinjaneh A, McKinney AM, Cao Q, Weisdorf DJ. Toxic leucoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, avril [publication en ligne avant impression].
52. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157-62.
53. Kors C, Milling A, Hofmann M, Sterry W, Trefzer U. Grand mal seizure induced by interferon-alpha-2b. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:473-4.
54. Sullivan KM, Storb R, Shulman HM, Shaw CM, Spence A, Beckam C et coll. Immediate and delayed neurotoxicity after mechlorethamine preparation for bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1982;97:182-9.
55. Micromedex Healthcare series. Monographie du méthotrexate. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
56. O'Connor TL, Kossoff E. Delayed seizure associated with paclitaxel-cremophor el in a patient with early-stage breast cancer. *Pharmacotherapy* 2009;29:993-6.
57. Cronk M, Abraham R, Perrin L. Case report of a generalized seizure related to paclitaxel infusion. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:487.
58. Micromedex Healthcare series. Monographie du paclitaxel. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
59. Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* 2008;30:1385-407.
60. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbakk R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009;256:1519-26.
61. Newton HB, Dalton J, Goldlust S Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in patients with metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2007;84(3):293-6.
62. Khan RB, Hunt DL, Thompson SJ. Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol* 2004;19:97-101.
63. Partap S, Fisher PG. Levetiracetam for seizures in children with brain tumors and other cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:288-9.
64. Sirven JI, Wingerchuck DM, Drzakowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1489-94.
65. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drug for preventing seizure in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Apr 16;(2): CD004424.
66. Giglio P, Gilbert MR. Neurological complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep* 2010;12:50-9.
67. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et coll. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:97-102.
68. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acide valproïque. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
69. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119-40.
70. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:404-9.
71. Micromedex Healthcare series. Monographie de la carbamazépine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
72. Jansman FG, Idzinga FS, Smit WM, de Graaf JC, Coenen JL, Sleijfer DT et coll. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Ther* 2005;27:327-35.

Abstract

Objectives: To review the treatment of superior vena cava syndrome and peritumoral cerebral edema. To review the management of seizures in patients with cancer. To discuss the available evidence for the different therapeutic modalities involved in oncologic emergencies.

Data sources and study selection: A review of the scientific literature was done using PubMed. Clinical studies, systematic or non-systematic treatment reviews, meta-analyses, and guidelines regarding oncologic emergencies were consulted.

Data analysis: There is little evidence regarding the optimal treatment of superior vena cava syndrome. Available options include surgery, radiation therapy, chemotherapy, and endovascular revascularization. The pharmacist plays a key role in the prevention of thromboembolic events that can occur during endovascular revascularization. Corticosteroids, especially dexamethasone, are useful to diminish symptoms associated with peritumoral cerebral edema. Doses used are subject to current controversy. The management of seizures in a patient with cancer is complex. In fact, in some cases, seizures can be caused by certain chemotherapeutic agents. Many interactions exist between anticonvulsants and chemotherapeutic agents, and so it is often necessary to closely monitor concentrations of anticonvulsants and the efficacy and safety of chemotherapy.

Conclusion: The hospital pharmacist will be confronted more and more with oncologic emergencies. The pharmacist can actively participate in decisions regarding thromboprophylaxis in superior vena cava syndrome. He or she can also ensure that patients receive minimally effective doses of corticosteroids in the treatment of peritumoral cerebral edema. The pharmacist can also improve the anticonvulsant therapy used in patients with cancer.

Key words: oncologic emergencies, superior vena cava syndrome, seizures, peritumoral cerebral edema