

## Le traitement des urgences oncologiques (3<sup>e</sup> partie) – Neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhée et vomissements réfractaires

Christine Hamel

### Résumé

**Objectif :** Revoir le traitement de la neutropénie fébrile, du syndrome de lyse tumorale, de la diarrhée et des vomissements réfractaires pouvant être associés à la chimiothérapie. Discuter des données probantes disponibles concernant les modalités thérapeutiques de ces urgences.

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

**Analyse des données :** Il s'agit d'une présentation et d'une analyse des lignes directrices ainsi que des résultats de méta-analyses et d'études cliniques, à répartition aléatoire ou non, concernant la neutropénie fébrile, le syndrome de lyse tumorale, la diarrhée et les vomissements réfractaires liés à la chimiothérapie. Le traitement empirique de la neutropénie fébrile consiste en l'instauration rapide d'un traitement antibiotique à large spectre. Les données probantes actuelles semblent indiquer que la majorité des patients ne bénéficieraient pas d'un traitement à l'aide de facteurs stimulant la croissance des granulocytes. Le syndrome de lyse tumorale est habituellement traité à l'aide d'hydratation vigoureuse ainsi que d'allopurinol ou de rasburicase. La diarrhée « non compliquée » peut être traitée avec du lopéramide, tandis que le traitement de la diarrhée compliquée comprend l'hydratation intraveineuse, l'octréotide et des antibiotiques. Il existe peu d'études ayant pour objet l'analyse des vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie. Certains auteurs rapportent une relative efficacité de l'olanzapine, de l'halopéridol, de la rispéridone et des cannabinoïdes dans ce contexte clinique.

**Conclusion :** Le pharmacien d'établissement sera de plus en plus confronté aux urgences oncologiques. Une mise en œuvre rapide des traitements étant primordiale lors de neutropénie fébrile, de syndrome de lyse tumorale et pour certains patients atteints de diarrhée et de vomissements réfractaires, le pharmacien a avantage à bien connaître ces pathologies et leur traitement.

**Mots clés :** urgences oncologiques, chimiothérapie, neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhée, vomissements réfractaires

### Introduction

Le cancer est de plus en plus fréquent, et plusieurs patients subiront des complications de cette maladie ou de son traitement<sup>1</sup>. Plusieurs situations considérées comme des urgences médicales sont liées soit au cancer lui-même, soit à la chimiothérapie<sup>1</sup>. Les urgences oncologiques peuvent affecter divers organes et être classifiées comme désordres métaboliques (hypercalcémie), neurologiques (compression médullaire, augmentation de la pression intracrânienne, 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, diarrhée, vomissements et syndrome coronarien aigu)<sup>1-3</sup>. Le traitement des urgences oncologiques a été abordé en trois parties. La première partie traitait de l'hypercalcémie d'origine tumorale, de la compression médullaire ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques malins<sup>4</sup>. La deuxième partie comprenait une discussion du traitement du SVCS, de l'œdème cérébral péri-tumoral et des convulsions chez le patient cancéreux<sup>5</sup>. Finalement, ce troisième article détaillera le traitement de certaines urgences oncologiques liées 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, et ils ont tous été évalués. Les données provenant de lignes directrices émises par des organismes reconnus ont eu plus de poids, 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 ou de séries de cas ont été prises en compte et rapportées.

### Neutropénie fébrile

La neutropénie est définie comme un compte absolu de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  ou inférieur à  $1,0 \times 10^9/L$ ,

---

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

dont la diminution à des niveaux inférieurs à  $0,5 \times 10^9/L$  est prévisible<sup>1,6</sup>. La neutropénie fébrile est, quant à elle, une neutropénie accompagnée d'une température supérieure à  $38,3^\circ C$  ou d'une température supérieure à  $38,0^\circ C$ , persistant plus d'une heure ou deux<sup>1,6</sup>. La neutropénie fébrile est souvent un signe d'infection, pouvant rapidement tourner en septicémie si aucun traitement n'est entrepris, elle constitue donc une urgence médicale<sup>1</sup>.

### **Présentation clinique**

La fièvre est souvent le seul symptôme que manifestent beaucoup de patients atteints de neutropénie fébrile<sup>1</sup>. De fait, des infections communes (pneumonie, infections urinaires) peuvent se présenter de manière atypique étant donné l'absence de neutrophiles<sup>1</sup>. Il arrive même que certains patients neutropéniques, souffrant d'une infection, soient afebriles, entre autres en raison de l'administration de corticostéroïdes<sup>1</sup>.

### **Incidence**

L'incidence de neutropénie fébrile varie selon le cancer sous-jacent et le régime chimiothérapeutique utilisé, mais se situerait entre 10 et 57 %<sup>7</sup>. Cette condition est plus fréquente lors du premier cycle de chimiothérapie<sup>1</sup>. Elle est surtout secondaire à la chimiothérapie, mais peut, dans de rares cas, survenir spontanément chez certains patients atteints de leucémies ou de syndromes myélodysplasiques<sup>1</sup>.

Le risque de développer de la neutropénie dépend de la durée et de la profondeur du nadir des neutrophiles, de la chimiothérapie utilisée, du stade du cancer ainsi que des comorbidités du patient<sup>1,8</sup>. Un épisode antérieur de neutropénie fébrile représente aussi un facteur de risque de neutropénie fébrile tandis qu'un âge supérieur à 70 ans est un facteur controversé, car certaines études n'ont pas démontré de risque plus élevé de neutropénie fébrile dû à l'âge seul si les comorbidités étaient exclues<sup>1,6,8</sup>. Le nadir de neutrophiles dépend de la chimiothérapie donnée, mais survient typiquement entre sept et dix jours après la dernière dose<sup>1</sup>.

### **Physiopathologie**

Dans les années 1980, les infections chez les patients souffrant de neutropénie fébrile étaient souvent causées par des bacilles gram-négatifs (Gram-) entériques, particulièrement par des *Pseudomonas*, des *Escherichia coli* (E. Coli) et des *Klebsiella*<sup>1,9</sup>. De nos jours, les bactéries Gram-positif (Gram+) sont devenues plus prévalentes dans cette population<sup>1,10</sup>. Les pathogènes les plus souvent en cause actuellement sont le *Staphylococcus epidermidis* et les autres Staphylocoques à coagulase négative, tandis que les *Streptococcus viridans* constituent la deuxième cause la plus fréquente de bactériémie chez les patients neutropéniques<sup>10,11</sup>. Environ 15 % des infections impliquent plus d'un type de bactéries<sup>10</sup>. Les infections

bactériennes sont souvent les principales causes de neutropénie fébrile, mais des infections virales, fongiques ou parasitaires peuvent survenir de manière secondaire<sup>1,11</sup>.

### **Diagnostic**

On devrait suspecter une infection chez tous les patients souffrant de neutropénie fébrile et effectuer le plus tôt possible les analyses permettant de détecter le site d'infection<sup>1</sup>. Il faudrait donc inspecter tous les cathéters intraveineux, périphériques ou centraux afin de vérifier la présence d'érythème, de sensibilité ou d'exsudat purulent<sup>1</sup>. On devrait obtenir des cultures sanguines de tous les patients et effectuer des analyses et des cultures d'urine, de selles, de liquide céphalo-rachidien et d'expectorations des patients susceptibles de développer des infections urinaires, gastro-intestinales, cérébrales et des voies respiratoires, respectivement<sup>1</sup>. De plus, selon l'Infectious Disease Society of America (IDSA), si le patient a une ligne centrale, il faut procéder à une culture du cathéter ainsi qu'à une culture sanguine en périphérie<sup>11</sup>. On devrait effectuer un examen des muqueuses et du fond d'œil, afin d'éliminer toute atteinte infectieuse oculaire<sup>1</sup>. Un examen de la peau est également nécessaire pour vérifier la présence de cellulite<sup>1</sup>. On devrait finalement prendre en compte les symptômes digestifs du patient, comme la diarrhée, afin de détecter la translocation bactérienne au niveau gastro-intestinal<sup>1</sup>. Il faut noter que, malgré tous ces examens, seuls 20 à 30 % des patients reçoivent un diagnostic clair d'infection associée à la neutropénie fébrile, selon l'IDSA<sup>11</sup>.

### **Traitement**

Le traitement initial de la neutropénie fébrile dépend en premier lieu de la catégorie de risque dans laquelle se situe le patient<sup>11</sup>. Notons que tout patient se présentant en état de choc septique devrait recevoir un traitement selon les modalités thérapeutiques standards pour cette condition<sup>11</sup>. Ce sujet ayant été détaillé dans d'autres articles, il ne sera pas traité ici.

Les caractéristiques des patients exposés à un risque faible et élevé lors de neutropénie fébrile sont présentées au tableau I. L'IDSA propose de donner un traitement à domicile aux patients présentant un faible risque, à l'aide d'une antibiothérapie empirique par voie orale<sup>11</sup>. Cette recommandation repose sur une méta-analyse concluant à une efficacité comparable d'une antibiothérapie par voie orale par rapport à une antibiothérapie par voie intraveineuse<sup>12</sup>. Cependant, cette pratique est controversée. De fait, les patients recevant une antibiothérapie orale à domicile doivent être évalués par un professionnel de la santé de façon quotidienne durant les trois premiers jours de traitement, ce qui peut être difficile à réaliser<sup>11</sup>. De plus, plusieurs patients ne sont pas de bons candidats à l'antibiothérapie par voie orale<sup>11</sup>. Des antécédents d'inobservance, une incapacité du patient à prendre soin de

**Tableau I : Caractéristiques des patients associés à un risque faible ou élevé lors de neutropénie fébrile<sup>6,11</sup>**

Caractéristiques des patients associés à un faible risque	Caractéristiques des patients associés à un risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer sous-jacent en rémission</li> <li>• Durée de neutropénie prévue inférieure à sept jours</li> <li>• Stabilité hémodynamique</li> <li>• Absence de leucémie aiguë ou de défaillance d'organe</li> <li>• Absence de sonde ou de cathéter à demeure</li> <li>• Absence de pneumonie, d'infections des tissus mous graves ou de mucosite</li> <li>• Absence de comorbidités</li> <li>• Absence d'antibioprophylaxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie prévue supérieure à sept jours</li> <li>• Instabilité hémodynamique</li> <li>• Résultat sur l'échelle de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) inférieur à 21</li> <li>• Présence de comorbidités</li> <li>• Présence de pneumonie, d'infection des tissus mous graves ou de mucosite</li> <li>• Antibioprophylaxie reçue par le patient avant l'épisode de neutropénie fébrile</li> </ul>

lui-même, l'absence d'aidants naturels, de moyens de communication ou de moyens de transport sont tous des contre-indications à un traitement à la maison<sup>11</sup>. Notons que la Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology, ESMO) recommande pour sa part de débiter par une antibiothérapie intraveineuse, puis de passer à la voie orale à domicile après 48 heures même lorsqu'il s'agit de patients associés à un risque peu élevé<sup>6</sup>.

Selon l'IDSA, le traitement oral empirique de première intention est une combinaison de ciprofloxacine et d'amoxicilline/clavulanate<sup>11</sup>. D'autres régimes, qui ont fait l'objet d'un nombre moins élevé d'études mais qui sont communément utilisés, consistent en une monothérapie avec de la lévofloxacine ou de la ciprofloxacine ainsi qu'une combinaison de ciprofloxacine et de clindamycine<sup>11</sup>. Les patients associés à un faible risque et traités à domicile devraient être hospitalisés si on n'observe aucune amélioration après deux jours d'antibiothérapie<sup>11</sup>. Lorsque la réponse à l'antibiothérapie est bonne, le traitement devrait se poursuivre jusqu'à un minimum de 48 heures sans fièvre ou pour un total de sept jours si la fièvre est tombée plus tôt<sup>11</sup>.

Tant l'IDSA que l'ESMO recommandent que les patients associés à un risque élevé ou les patients prédisposés à un faible risque ne répondant pas à une antibiothérapie par voie orale soient hospitalisés et traités par antibiothérapie intraveineuse<sup>6,11</sup>. Il n'existe présentement pas de consensus concernant le choix initial optimal d'antibiotiques dans ce contexte<sup>11,13</sup>. Dans les années 1980, on recommandait une combinaison d'antibiotiques de manière empirique, étant donné le fait que la majorité des infections étaient causées par des bactéries à Gram<sup>-14</sup>. Des méta-analyses récentes ont démontré l'efficacité comparable d'une monothérapie empirique d'antibiotiques à large spectre à une combinaison d'agents comprenant un aminoglycoside, par un taux de survie supérieur à 95 %<sup>7,14,20</sup>. Il faut cependant noter qu'il existait un biais d'information lors de ces méta-analyses. En effet, plusieurs petites études incluses dans l'analyse des données n'avaient pas

noté d'informations portant sur le taux de mortalité, la durée de la neutropénie ou la présence de bactéries pouvant être problématiques lors d'une monothérapie (bactéries résistantes, par exemple *Staphylococcus aureus* résistant à la méthycilline [SARM], entérocoque résistant à la vancomycine [ERV] ou pseudomonas)<sup>15,16</sup>. Il est donc de première importance de bien déterminer les patients nécessitant d'emblée une combinaison d'antibiotiques comportant un aminoside, par exemple lors d'une infection connue ou suspectée à bactéries Gram- résistantes ou à *Pseudomonas*<sup>11</sup>.

Des méta-analyses ont également évalué les résultats thérapeutiques obtenus avec l'utilisation d'emblée d'une combinaison comportant un glycopeptide (par exemple la vancomycine) lors du traitement empirique de la neutropénie fébrile<sup>20,21</sup>. Les auteurs de ces méta-analyses concluaient qu'il était possible d'attendre les résultats de culture microbiologique avant d'entreprendre l'administration des glycopeptides, car ceux-ci ne diminuaient pas la durée de la défervescence<sup>20,21</sup>. Une limite importante de ces méta-analyses tient au fait que la plupart des études prises en compte n'étaient pas menées en aveugle<sup>20</sup>. De plus, les taux de résistance bactérienne ont augmenté depuis que ces études ont été effectuées<sup>20</sup>. L'utilisation de la prophylaxie antibiotique, qui a également augmenté durant cette période, peut avoir favorisé l'émergence de ces bactéries résistantes<sup>20</sup>. Il est donc recommandé d'évaluer les caractéristiques du patient lors de la décision d'inclure ou non un glycopeptide dans l'antibiothérapie empirique initiale<sup>11</sup>. L'IDSA recommande le recours d'emblée à la vancomycine pour traiter les patients souffrant d'une infection que l'on suspecte provenir d'un cathéter, une infection de la peau ou des tissus mous, une pneumonie ainsi que pour les patients instables hémodynamiquement<sup>11</sup>. Pour les patients porteurs de SARM, la vancomycine ou le linézolide devraient faire partie intégrante de la thérapie initiale, tandis que pour les patients atteints d'ERV, on devrait envisager le linézolide<sup>11</sup>.

Il existe plusieurs méta-analyses portant sur le choix de l'antibiotique à large spectre à utiliser pour le traitement

empirique<sup>9,17,19,22,23</sup>. L'une d'elles évaluait l'efficacité de l'imipenem-cilastatin en comparaison avec un autre antibiotique à bêta-lactame en combinaison ou en monothérapie pour le traitement empirique de la neutropénie fébrile<sup>17</sup>. Il existait une hétérogénéité clinique importante parmi les études utilisées dans cette méta-analyse<sup>17</sup>. Il est donc difficile de déterminer si l'imipenem-cilastatin est supérieur aux autres antibiotiques à large spectre sur la base de ces données<sup>17</sup>. Une autre comparait les résultats thérapeutiques obtenus avec un aminoglycoside en association avec la ceftriaxone avec une combinaison d'un aminoglycoside et d'un autre antibiotique à bêta-lactame<sup>22</sup>. Les auteurs concluaient que la ceftriaxone était aussi efficace qu'un antibiotique possédant une activité contre le *Pseudomonas* lors d'une combinaison avec un aminoglycoside<sup>22</sup>. La ceftriaxone est néanmoins peu utilisée lors de neutropénie fébrile, car son efficacité en monothérapie n'a pas été démontrée<sup>22</sup>. Une méta-analyse a établi qu'il y aurait une incidence plus élevée de colite pseudomembraneuse en présence des carbapénems<sup>19</sup>. La même méta-analyse concluait que la céfépime était associée à un risque de mortalité plus élevé que les autres antibiotiques à large spectre<sup>19</sup>. Cependant, cette donnée est controversée, puisque d'autres méta-analyses n'ont pas démontré un taux de mortalité plus élevé en présence de cet antibiotique<sup>9,23</sup>.

En l'absence de données probantes bien étayées, l'IDSA recommande que l'antibiothérapie empirique de la neutropénie fébrile soit individualisée et tienne compte des données de résistance locales<sup>11</sup>. Pour les patients allergiques à la pénicilline, les céphalosporines demeurent une option adéquate, à moins qu'il y ait eu une réaction d'hypersensibilité de type immédiat (urticaire ou bronchospasme)<sup>11</sup>. Dans ce contexte, une combinaison de ciprofloxacine et de clindamycine ou d'aztréonam et de vancomycine pourrait être envisagée<sup>11</sup>.

Selon l'IDSA, on devrait poursuivre l'administration des antibiotiques par voie intraveineuse jusqu'à 48 heures après la chute de la fièvre<sup>11</sup>. Si la vancomycine faisait partie du traitement initial, l'administration de cette molécule devrait être interrompue après 48 heures s'il n'existe aucune preuve d'infection à bactéries Gram+<sup>11</sup>. L'antibiothérapie devrait être modifiée au profit d'agents plus ciblés, mais tout de même à large spectre, lorsque l'agent microbiologique en cause est connu, après l'obtention des résultats de culture<sup>11</sup>. La durée du traitement devrait correspondre à celle habituellement recommandée pour le type d'infection en question<sup>11</sup>. On peut envisager un relais par voie orale ou un arrêt du traitement pour les patients dont le foyer ou le type d'infection demeure indéterminé lors de preuves cliniques de résolution de l'infection et lorsque les neutrophiles démontrent des signes de récupération (plus de  $0,5 \times 10^9/L$  pendant au moins 72 heures)<sup>11</sup>. On a souvent recours aux fluoroquinolones et à l'amoxicilline/clavulanate dans ce contexte<sup>11</sup>. On devrait poursuivre l'administration des

antibiotiques par voie orale durant le temps nécessaire à la complétude d'un traitement minimal de sept jours au total<sup>11</sup>. On pourrait administrer une prophylaxie antibiotique à l'aide d'une fluoroquinolone aux patients dont l'infection est résolue mais qui sont toujours neutropéniques<sup>11</sup>.

Pour les deux catégories de risque, si aucune amélioration n'est notée après quatre à sept jours de traitement, on devrait envisager le recours à un antifongique<sup>11,24,25</sup>.

En présence de signes d'infection virale ou en l'absence d'amélioration significative de l'état clinique du patient après plusieurs jours de traitement optimal à l'aide d'une antibiothérapie et d'un antifongique, on devrait ajouter un agent antiviral<sup>11</sup>. Les traitements antifongiques et antiviraux lors de neutropénie fébrile dépassent la portée de cet article et ne seront pas pris en considération ici.

Les données probantes appuyant l'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes pour le traitement de la neutropénie fébrile sont plutôt pauvres<sup>26-29</sup>. De fait, deux méta-analyses n'ont pas réussi à démontrer un effet positif sur la survie lors de l'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes<sup>26,29</sup>. Par contre, la durée d'hospitalisation et de récupération était inférieure lors du recours à ces facteurs<sup>29</sup>. Il est à noter que ces méta-analyses ont été effectuées à partir d'études hétérogènes, tant auprès de patients atteints de tumeurs solides que de cancers hématologiques<sup>26,29</sup>. Il est donc difficile de déterminer si certaines catégories de patients bénéficient davantage des facteurs de croissance que d'autres. Néanmoins, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'ESMO émettent l'idée que ces agents pourraient être envisagés pour le traitement de patients associés à un risque de complications importantes liées aux infections ou présentant des facteurs de mauvais pronostic, par exemple les patients pour lesquels une neutropénie profonde (neutrophiles inférieurs à  $0,1 \times 10^9/L$ ) et prolongée (plus de 10 jours) est prévue, les patients âgés de plus de 65 ans, ceux avec une maladie primaire non contrôlée, une pneumonie, de l'hypotension, une défaillance multiple d'organes (syndrome de sepsis), une infection fongique invasive ainsi que ceux qui étaient hospitalisés au moment où la fièvre s'est développée<sup>7,8,26,28</sup>.

Il faut noter qu'étant donné les conséquences dévastatrices de la neutropénie fébrile, la prévention constitue la modalité thérapeutique à privilégier<sup>6</sup>. Cependant, la prophylaxie de la neutropénie fébrile ne sera pas traitée ici.

Le pharmacien d'établissement peut aider l'équipe traitante à faire un choix d'antibiothérapie empirique personnalisé pour chaque patient, tout en tenant compte des données de résistance locales. Il peut recommander des modifications de l'antibiothérapie selon l'évolution

du patient et les résultats microbiologiques obtenus. En faisant un suivi étroit de la durée de l'antibiothérapie et de la fonction rénale des patients, le pharmacien peut permettre de diminuer les événements indésirables pouvant être associés à l'antibiothérapie. Finalement, le pharmacien peut veiller à ce que l'utilisation des facteurs de croissance myéloïde pour le traitement des neutropénies fébriles soit efficace du point de vue financier.

## Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est causé par un relâchement massif du contenu intracellulaire en raison d'une lyse des cellules tumorales, le plus souvent à la suite de l'administration de chimiothérapie ou parfois de manière spontanée<sup>2,30</sup>. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant un traitement rapide et agressif<sup>2,31</sup>.

## Présentation clinique

Les patients atteints de SLT se présentent souvent avec plusieurs désordres électrolytiques et métaboliques<sup>2</sup>. Ceux-ci peuvent entraîner plusieurs signes et symptômes, dont des arythmies cardiaques, des crampes musculaires ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë (IRA)<sup>2</sup>. Les symptômes s'amorcent le plus souvent dans les deux jours après le début de la thérapie, mais peuvent prendre jusqu'à dix jours pour se manifester<sup>2</sup>.

## Incidence

L'incidence du SLT cliniquement significatif serait d'environ 3 à 11 %<sup>30-32</sup>. Ce syndrome survient plus communément chez les patients atteints de cancers lymphoprolifératifs de grade élevé, comme la leucémie lymphoïde aiguë et le lymphome de Burkitt<sup>2</sup>. Cependant, cette condition peut également survenir plus rarement en présence de tumeurs solides<sup>2,31</sup>.

Plusieurs facteurs de risque de développement d'un SLT associés à la maladie, au traitement et au patient ont été déterminés<sup>2,33</sup>. Les facteurs de risque associés à la maladie consistent en un taux élevé de prolifération tumorale, une masse tumorale élevée, un nombre de globules blancs supérieur à  $50 \times 10^9/L$  lors de leucémies ainsi qu'une tumeur chimiosensible<sup>2,31,33</sup>. Les facteurs de risque associés au traitement sont l'utilisation d'agents antinéoplasiques très actifs et spécifiques au cycle cellulaire (par exemple la cytarabine, l'étoposide, la cisplatine, le méthotrexate) de même que l'utilisation de plusieurs agents de manière concomitante<sup>2,33</sup>. Les facteurs de risque liés au patient sont un âge avancé, la présence de déshydratation, d'hyponatrémie, d'hyperuricémie, d'insuffisance rénale, d'uropathie obstructive et un taux de lactate déshydrogénase (LDH) de plus de deux fois la limite supérieure à la normale avant le traitement<sup>2,33,34</sup>.

## Diagnostic

Les définitions du SLT confirmé par laboratoire et du SLT confirmé par diagnostic clinique élaborées par Cairo et Bishop sont présentées au tableau II<sup>32</sup>.

## Traitement

Le traitement du SLT repose sur trois aspects principaux : une hydratation agressive, la correction des anomalies électrolytiques et métaboliques et la thérapie de soutien de l'insuffisance rénale<sup>2,31,35</sup>. Le traitement des désordres électrolytiques associés au SLT ne sera pas traité, car il demeure le même qu'en absence de SLT.

La mesure initiale à instaurer à tout patient qui reçoit un diagnostic de SLT laboratoire ou clinique est une réplétion volémique<sup>32,33</sup>. On recommande donc d'administrer environ deux à trois litres par mètre carré et par jour<sup>2,36</sup>. L'utilisation de diurétiques afin de maintenir ou d'augmenter le débit urinaire est une mesure thérapeutique controversée lors de SLT<sup>30</sup>. De fait, il n'existe à ce jour aucune étude à répartition aléatoire évaluant l'efficacité de ces agents. De plus, l'administration de diurétiques peut exacerber l'insuffisance rénale aiguë parfois associée au SLT<sup>2,32</sup>. Certains auteurs recommandent l'utilisation de diurétiques de l'anse seulement lorsqu'une surcharge liquidienne survient à la suite de la réplétion volémique<sup>2,32</sup>.

On peut traiter l'hyperuricémie à l'aide d'allopurinol ou de rasburicase<sup>35,36</sup>. L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, qui prévient la formation d'acide urique à partir des purines<sup>37</sup>. La dose orale quotidienne recommandée d'allopurinol pour le traitement du SLT est de 300 à 900 mg, en une à trois prises<sup>37</sup>. Pour les patients incapables de prendre de l'allopurinol par voie orale, une formulation de cet agent par voie intraveineuse est disponible sur le marché américain (par le Programme d'accès spécial de Santé Canada, PAS)<sup>37</sup>. La dose intraveineuse habituelle d'allopurinol est de 200 à 400 mg par mètre carré et par jour (en une seule dose ou en plusieurs doses administrées toutes les 6, 8 ou 12 heures)<sup>37</sup>. Il faut noter que la dose d'allopurinol devrait être ajustée selon la fonction rénale et qu'une réduction de moitié de la dose est recommandée lors d'hémodialyse<sup>37</sup>. Une diminution des niveaux d'acide urique est communément obtenue deux à trois jours après le début du traitement<sup>38</sup>. Cet agent devrait être utilisé avec prudence pour les patients recevant de la mercaptopurine, de l'azathioprine et du cyclophosphamide, en raison du risque de toxicité accru de ces médicaments secondaire à une diminution de leur élimination<sup>37</sup>.

La rasburicase est un analogue synthétique de l'urate oxydase, soit l'enzyme convertissant l'acide urique en allantoiné, beaucoup plus soluble dans l'urine<sup>39</sup>. Ce médicament permet un contrôle beaucoup plus rapide, en aussi peu que quatre heures, des niveaux d'acide urique

**Tableau II : Définition du SLT confirmé par laboratoire et du SLT confirmé par diagnostic clinique élaborée par Cairo et Bishop<sup>35</sup>**

SLT confirmé par laboratoire	SLT confirmé par diagnostic clinique
<p>Deux critères ou plus parmi les suivants, dans les trois jours précédant ou les sept jours suivant la chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uricémie égale ou supérieure à 476 µmol/L ou augmentation de l'uricémie de 25 % ou plus par rapport au niveau de base</li> <li>• kaliémie supérieure ou égale à 6 mmol/L ou augmentation de la kaliémie de 25 % ou plus par rapport au niveau de base</li> <li>• phosphatémie supérieure à 1,45 mmol/L ou augmentation de la phosphatémie de 25 % ou plus par rapport au niveau de base</li> <li>• calcémie inférieure ou égale à 1,75 mmol/L ou diminution de la calcémie de 25 % ou plus par rapport au niveau de base</li> </ul>	<p>Présence de SLT confirmée par laboratoire et un critère ou plus parmi les suivants en l'absence d'autres causes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• créatininémie supérieure ou égale à 1,5 fois la limite supérieure à la normale ajustée en fonction de l'âge et du sexe</li> <li>• arythmie cardiaque</li> <li>• mort soudaine</li> <li>• présence de convulsions</li> </ul>

en comparaison avec l'allopurinol<sup>35,38,40,41</sup>. Il existe un cas, dans la littérature médicale, où la rasburicase a réussi à renverser l'IRA d'un patient et à lui éviter le recours à la dialyse<sup>34</sup>. Par contre, cette molécule est beaucoup plus coûteuse que l'allopurinol et est donc habituellement réservée aux patients ayant déjà présenté une réaction allergique à l'allopurinol ou à ceux réfractaires aux mesures standard de traitement du SLT<sup>2</sup>. La rasburicase ne peut être administrée que par voie intraveineuse<sup>39</sup>. Les doses recommandées auparavant étaient de 0,15 à 0,2 milligrammes par kilogramme et par jour pendant trois à cinq jours<sup>33,39</sup>. Quelques études ont récemment démontré l'efficacité d'une administration de doses plus faibles de rasburicase dans le traitement du SLT<sup>42-46</sup>. De fait, des doses uniques variant entre 3 et 6 mg permettaient de diminuer les concentrations d'acide urique à des valeurs inférieures à 238 micromoles par litre en trois jours ou moins, même chez les patients associés à un risque élevé<sup>42,44,46</sup>. L'administration d'une dose unique de 0,05 milligrammes par kilogramme s'est également montrée efficace pour réduire les concentrations d'acide urique de 48 patients<sup>45</sup>.

La rasburicase est contre-indiquée aux patients souffrant de méthémoglobinémie, de déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou de tout autre désordre métabolique pouvant causer une anémie hémolytique<sup>33</sup>. Il existe une interférence de la rasburicase avec la mesure plasmatique d'acide urique<sup>30</sup>. De fait, cette molécule pourrait diminuer l'uricémie *in vitro* et conduire à une lecture faussement abaissée d'acide urique<sup>30</sup>. Il est recommandé de prélever du sang dans un tube héparinisé congelé aux patients traités à l'aide de rasburicase et d'envoyer le prélèvement sur glace aux laboratoires<sup>30</sup>. Il faut noter en outre que l'allopurinol et la rasburicase ne devraient pas être administrés de manière concomitante, afin d'éviter l'accumulation de xanthine et la diminution de substrat pour la rasburicase<sup>33</sup>. Le retrait des médicaments inhibant l'excrétion d'acide urique, comme le probénécide, les diurétiques thiazidiques et l'acide acétylsalicylique (AAS), devrait avoir lieu immédiatement après le diagnostic de SLT<sup>2</sup>.

L'alcalinisation des urines avec du bicarbonate de sodium par voie intraveineuse est une modalité thérapeutique controversée du SLT<sup>30,36</sup>. Aucune donnée probante ne démontre l'efficacité de cette approche<sup>30,36</sup>. En effet, bien que le maintien de l'urine à un pH supérieur à 7 facilite la solubilisation des cristaux d'urate, une alcalinisation urinaire vigoureuse augmente le risque de précipitation phosphocalcique dans les tubules rénaux ainsi que la déposition de phosphate de calcium dans le cœur et d'autres organes chez les patients développant de l'hyperphosphatémie à la suite de la lyse tumorale<sup>36</sup>. L'alcalinisation des urines de façon concomitante avec l'allopurinol est encore plus problématique, car cette mesure diminue la solubilité de la xanthine et de l'hypoxanthine, qui s'accumulent durant le traitement avec l'allopurinol<sup>30</sup>. Ceci augmente le risque de cristallisation de xanthine dans les tubules rénaux de même que les uropathies obstructives par la xanthine<sup>30</sup>.

La thérapie de soutien de l'insuffisance rénale (IR) consiste tout d'abord au retrait des médicaments néphrotoxiques s'ils sont présents, tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), certains antibiotiques (vancomycine, aminosides), les agents de contraste iodés et le gadolinium<sup>32</sup>. Les doses de tous les médicaments éliminés par voie rénale devraient être ajustées<sup>32</sup>. Si l'IR persiste malgré la correction des désordres électrolytiques ou si des anomalies biochimiques sont réfractaires aux mesures conventionnelles, on devrait envisager l'hémodialyse<sup>31</sup>. Cette modalité thérapeutique devrait aussi être prise en considération pour les patients présentant une acidose métabolique grave une surcharge volémique ne répondant pas aux diurétiques ou pour ceux présentant des symptômes urémiques francs, comme une péricardite ou une encéphalopathie grave<sup>33</sup>. À l'instar de la neutropénie fébrile, la prophylaxie du SLT est la mesure à privilégier, mais elle ne sera pas abordée dans cet article.

Le pharmacien d'établissement peut aider l'équipe traitante à déterminer les patients pouvant bénéficier de la rasburicase. De plus, il peut participer au retrait des agents néphrotoxiques ou risquant d'augmenter les concentrations d'acide urique chez un patient souffrant de SLT. Finalement, il peut ajuster les doses de médicaments éliminés par voie rénale lorsqu'une IRA accompagne le SLT.

## Diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable communément observé avec plusieurs types de chimiothérapie et de thérapies antitumorales ciblées<sup>47,48</sup>. La perte importante de liquide et d'électrolytes causée par une diarrhée importante ou persistante peut être à l'origine de plusieurs complications, dont la déshydratation, les déséquilibres électrolytiques, les désordres cardiovasculaires ainsi que les complications infectieuses, dont les sepsis à bactéries Gram<sup>-47,48</sup>. La diarrhée peut même mettre la vie en danger ou causer la mort dans certains cas<sup>48</sup>. Finalement, cet effet indésirable peut compromettre les résultats thérapeutiques recherchés en diminuant l'observance à la chimiothérapie et en induisant des retards de traitement<sup>47</sup>.

### Présentation clinique

La diarrhée est classifiée en grades de 1 à 5 selon la gravité des symptômes décrits dans la troisième version des critères communs de toxicité de l'Institut national du cancer américain (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0, NCI CTC 3.0)<sup>47,49</sup>. Ces différents grades sont présentés au tableau III. La diarrhée débute environ 24 à 96 heures après l'administration de la plupart des antinéoplasiques<sup>47</sup>. La diarrhée induite par l'irinotécan peut cependant être précoce ou retardée<sup>47</sup>. La diarrhée précoce survient habituellement pendant la perfusion d'irinotécan ou immédiatement après celle-ci et est associée à d'autres symptômes cholinergiques, comme de la diaphorèse, de l'hypersalivation, de l'hyperlacrimation, de la rhinite, du flushing, des crampes abdominales et du myosis<sup>47</sup>. La diarrhée retardée associée à l'irinotécan se présente quant à elle plus de 24 heures après l'administration, avec un temps médian d'apparition situé entre cinq et onze jours, selon le schéma posologique utilisé<sup>47</sup>.

### Incidence

Plusieurs agents de chimiothérapie peuvent causer de la diarrhée, dont le cisplatine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la daunorubicine, la doxorubicine, l'interféron, le méthotrexate, le pémétréxed, l'oxaliplatine, le paclitaxel, le raltitrexed et le topotécan<sup>47</sup>. Des thérapies ciblées, comme le sorafénib, le sunitinib, le géfitinib, l'imatinib, le lapatinib, le bortézomib et le vorinostat, ainsi que des anticorps monoclonaux, tels le panitumumab et le cétuximab, peuvent aussi être à l'origine de

diarrhées<sup>48</sup>. Par contre, les agents le plus souvent en cause sont le fluorouracile (5-FU) et l'irinotécan<sup>47</sup>. L'incidence de diarrhée tous grades confondus chez les patients recevant du 5-FU ou de l'irinotécan en monothérapie ou en combinaison varie entre 50 et 80 %, tandis qu'environ 30 % des patients subiraient une diarrhée de grades 3 à 5<sup>47,48,50</sup>. L'incidence de cet effet indésirable est plus élevée avec les régimes comportant un bolus à haute dose de 5-FU ou de l'irinotécan en combinaison avec le 5-FU<sup>47,48</sup>.

Les facteurs de risque de la diarrhée induite par la chimiothérapie sont l'âge, au delà de 65 ans, le sexe féminin, un faible statut de performance, la présence d'une pathologie intestinale concomitante ainsi qu'une obstruction biliaire<sup>47</sup>. De plus, en ce qui a trait à l'irinotécan, on a démontré lors d'une méta-analyse que les patients ayant un polymorphisme génétique de l'enzyme UGT1A1 étaient associés à un risque accru de diarrhée grave s'ils recevaient des doses moyennes à élevées d'irinotécan<sup>50</sup>. Ce test n'est malheureusement pas disponible au Québec.

### Physiopathologie

Le mécanisme exact de la diarrhée causée par la chimiothérapie n'est pas entièrement élucidé<sup>47</sup>. Une hypothèse portant sur la plupart des antinéoplasiques consiste en une toxicité directe de ces agents sur les cellules de l'épithélium intestinal se divisant rapidement<sup>47</sup>. Cette toxicité pourrait causer un déséquilibre entre les capacités absorbatives et sécrétoires de l'intestin et des gradients osmotiques intestinaux, provoquant une augmentation de la sécrétion de fluides et d'électrolytes dans les selles<sup>47</sup>.

La physiopathologie de la diarrhée liée à l'irinotécan serait différente de celle causée par les autres antinéoplasiques<sup>47</sup>. La diarrhée précoce serait causée par un effet inhibiteur sélectif et réversible de l'irinotécan au niveau de l'acétylcholinestérase tandis que la diarrhée retardée serait due à une accumulation de SN38, un métabolite actif de l'irinotécan<sup>47,50</sup>. Le SN38 causerait un dommage direct à la muqueuse intestinale<sup>47</sup>.

### Diagnostic

L'évaluation des patients souffrant de diarrhée induite par la chimiothérapie devrait inclure un questionnaire détaillé recueillant les différents signes et symptômes, le nombre de selles comparativement aux quantités habituelles de même que la composition des selles<sup>48</sup>. On devrait effectuer des cultures de selles afin d'éliminer les pathogènes les plus communs (*Salmonella*, *Campylobacter*, *E. Coli*, *C. Difficile*) en tant qu'agent causal<sup>48</sup>. Une formule sanguine complète et le profil électrolytique du patient devraient également être obtenus<sup>6</sup>.

**Tableau III : Grades de diarrhée induite par la chimiothérapie selon le NCI CTC version 3.0<sup>47,49</sup>**

Grade	Nombre total de selles par jour	Augmentation du nombre de selles par jour en comparaison avec le niveau de base	Écoulement de la stomie en comparaison avec le niveau de base	Symptômes	Autres
0	État normal				
1	2 à 3	Moins de 4	Non applicable	Non applicable	Non applicable
2	4 à 6	4 à 6	Augmentation légère	Crampes modérées, selles nocturnes	Non applicable
3	7 à 9	Plus de 7	Augmentation modérée	Crampes importantes, incontinence fécale	Hospitalisation requise, incapacité à faire les AVQ
4	10 ou plus	Plus de 7	Augmentation importante	Selles sanguinolentes	Met la vie en danger, besoin de soutien liquidien parentéral, intervention urgente requise
5	Mort				

AVQ : activités de la vie quotidienne; NCI CTC : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

### Traitement

Le Centre de cancérologie de l'Université Northwestern de Chicago (Comprehensive Cancer Center of Northwestern University) a proposé des lignes directrices pour le traitement de la diarrhée induite par la chimiothérapie<sup>48</sup>. Elles présentent une classification de la diarrhée induite par la chimiothérapie en termes de « non compliquée » et « compliquée »<sup>48</sup>. La diarrhée non compliquée se définit par une diarrhée de grade 1 ou 2 sans aucun autre signe de complication<sup>48</sup>. La diarrhée compliquée consiste en une diarrhée de grade 1 ou 2, accompagnée de crampes modérées à importantes, de nausées ou vomissements de grade 2 ou plus, d'une diminution du statut de performance, de fièvre, de sepsis, de neutropénie, de saignement franc ou de déshydratation<sup>47,48</sup>. Les diarrhées atteignant d'emblée le grade 3 ou 4 ou les diarrhées progressant à des grades 3 ou 4 malgré un traitement au loperamide sont également incluses dans cette catégorie<sup>48</sup>. Les patients souffrant de diarrhée non compliquée induite par la chimiothérapie peuvent habituellement être traités chez eux<sup>51</sup>. La thérapie standard utilisée en première intention pour ces patients, sans irinotécan, consiste en loperamide à dose habituelle (dose de départ de 4 mg, puis 2 mg à chaque selle liquide pour un maximum de 16 mg par jour)<sup>51</sup>. Associé à l'irinotécan, le loperamide devrait être utilisé d'emblée à hautes doses (dose de départ de 4 mg, puis 2 mg toutes les deux heures le jour ou 4 mg toutes les quatre heures la nuit, sans dose maximale quotidienne, jusqu'à douze heures sans selles liquides)<sup>47,48</sup>. Il faut noter que la diarrhée précoce sous l'effet de l'irinotécan est traitée de façon différente, soit avec 0,25 à 1 milligramme d'atropine par voie

intraveineuse ou sous-cutanée<sup>47</sup>. Une dose d'atropine est également recommandée en prophylaxie secondaire de ce type de diarrhée<sup>47</sup>. Il n'existe pas d'étude à répartition aléatoire comparant l'efficacité de doses habituelles et de doses élevées de loperamide pour le traitement de la diarrhée induite par l'irinotécan. Par contre, dans certaines études cliniques évaluant l'efficacité de l'irinotécan, le protocole habituel lors de diarrhées consistait en l'administration de hautes doses de loperamide<sup>51</sup>. Il faudrait proposer des modifications alimentaires aux patients souffrant de diarrhée non compliquée, notamment l'élimination de tous les produits contenant du lactose de même que les suppléments diététiques hautement osmolaires<sup>48</sup>. Si la diarrhée se résout dans les 24 heures au plus tard, le patient devrait poursuivre les modifications alimentaires et reprendre graduellement une alimentation solide tout en interrompant la prise de loperamide douze heures après la disparition de la diarrhée<sup>48,51</sup>.

Si la diarrhée persiste au-delà de 24 heures, malgré l'utilisation de faibles doses de loperamide, les organismes américains, comme l'ASCO, recommandent l'instauration d'une fluoroquinolone, généralement la ciprofloxacine, pendant un total de sept jours, étant donné le risque élevé d'infections dans ce contexte<sup>48</sup>. De plus, on devrait tenter l'administration de doses élevées de loperamide pendant un autre 24 heures<sup>48</sup>. Si les diarrhées ne sont toujours pas maîtrisées après cette période, le patient devrait être admis à l'hôpital pour recevoir le même traitement que pour une diarrhée compliquée<sup>48</sup>.

Les patients présentant d'emblée une diarrhée compliquée ou ceux dont la diarrhée n'est pas maîtrisée avec le

lopéramide devraient être hospitalisés et recevoir une hydratation par voie intraveineuse ainsi qu'une fluoroquinolone<sup>47,48,51</sup>. Si on suspecte une infection à *Clostridium difficile*, on devrait effectuer une culture de selles et entreprendre l'administration de métronidazole ou de vancomycine<sup>47</sup>. Le Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea et l'ASCO recommandent que l'octréotide par voie sous-cutanée soit pris en considération pour les patients souffrant de diarrhée compliquée induite par la chimiothérapie, que ces patients aient ou non préalablement reçu du lopéramide, peu importe le type de chimiothérapie utilisée<sup>48,51</sup>. Une étude à répartition aléatoire comparait l'efficacité du lopéramide à raison de 4 milligrammes trois fois par jour à celle de l'octréotide à une dose de 500 microgrammes trois fois par jour<sup>52</sup>. Cette étude concluait à une efficacité supérieure de l'octréotide (80 % des patients ayant une réponse complète comparativement à 30 % pour le lopéramide, valeur de *p* inférieure à 0,001)<sup>52</sup>. Par contre, les doses d'octréotide lors de cette étude étaient élevées tandis que les doses de lopéramide étaient probablement sous-optimales. De fait, une étude à répartition aléatoire a évalué l'efficacité d'une dose de lopéramide de 4 milligrammes administrée toutes les six heures avec des doses de départ d'octréotide à 150 microgrammes en perfusion continue sur 24 heures (administrée dans l'alimentation parentérale) à des patients subissant une greffe de cellules souches<sup>53</sup>. Les doses d'octréotide pouvaient être augmentées toutes les 48 heures jusqu'à un maximum de 2400 microgrammes aux patients n'ayant pas de réponse complète, tandis que la prise de lopéramide était interrompue après 48 heures en l'absence de réponse complète<sup>53</sup>. Les auteurs de cette étude concluent à une efficacité supérieure du lopéramide (4 milligrammes toutes les six heures) comparativement à l'octréotide à 150 microgrammes en perfusion continue<sup>53</sup>. Cette dose d'octréotide est probablement sous-thérapeutique étant donné qu'une augmentation des doses était nécessaire pour la majorité des patients évalués<sup>53</sup>. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer la supériorité de l'octréotide sur le lopéramide. Par contre, puisque la diarrhée compliquée peut être à l'origine de conséquences graves, les recommandations canadiennes et celles de l'ASCO à traiter les patients agressivement à l'aide d'octréotide sont justifiables<sup>48,51</sup>.

Pour les patients souffrant de diarrhée réfractaire au lopéramide, l'efficacité de l'octréotide a été démontrée dans quelques études à répartition aléatoire ou non<sup>54,55</sup>. Les doses optimales d'octréotide pour le traitement de la diarrhée compliquée associée à la chimiothérapie ne sont pas encore clairement définies<sup>48</sup>. Des études récentes démontrent que des doses élevées (500 microgrammes trois fois par jour) seraient plus efficaces que des doses plus faibles (150 microgrammes trois fois par jour)<sup>48,53</sup>. Néanmoins, plusieurs cliniciens recommandent une dose de départ de 100 à 150 microgrammes trois fois

par jour avec une titration graduelle jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace ou d'un maximum de 500 microgrammes trois fois par jour<sup>48</sup>. Une perfusion continue par voie intraveineuse à des doses de 25 à 50 microgrammes par heure constitue une solution de remplacement acceptable<sup>48</sup>. L'administration de l'octréotide devrait se poursuivre jusqu'à atteindre 24 heures sans diarrhée<sup>48</sup>. Une étude ouverte récente a démontré l'efficacité d'une formulation à longue action d'octréotide par voie sous-cutanée (à une dose variant entre 20 et 40 mg) sur onze patients<sup>56</sup>. Les données probantes manquent actuellement pour pouvoir recommander cette pratique. De plus, il faut garder à l'esprit que la durée d'action de 28 jours de cette formulation n'est probablement pas nécessaire dans la plupart des cas.

Le diphénoxylate en combinaison avec l'atropine et la teinture d'opium sont d'autres agents évalués pour le traitement des diarrhées induites par la chimiothérapie<sup>47,48</sup>. Par contre, les données probantes concernant l'efficacité de ces molécules sont très pauvres, celles-ci ne sont donc pas recommandées en première intention dans ce contexte<sup>47,48</sup>. Une étude ouverte effectuée auprès de quatorze patients a démontré une diminution d'au moins deux grades de la diarrhée induite par la chimiothérapie réfractaire au lopéramide avec une dose de 9 milligrammes une fois par jour de budésonide<sup>57</sup>. Cet agent pourrait ainsi être pris en considération lorsque les autres options thérapeutiques se sont montrées infructueuses<sup>48</sup>.

Tant pour la diarrhée non compliquée que pour la diarrhée compliquée, il est primordial de cesser toute chimiothérapie jusqu'à résolution complète des symptômes diarrhéiques pendant au moins 24 heures sans thérapie anti-diarrhéique<sup>47,48</sup>. Une réduction de dose pourrait être nécessaire lors des cycles subséquents de chimiothérapie lors de diarrhée de grade 2 ou de grade supérieur<sup>47</sup>. On recommande à cet effet de se référer à chaque protocole de chimiothérapie<sup>48</sup>.

Le pharmacien joue un rôle primordial dans la prévention et le traitement de la diarrhée induite par la chimiothérapie. Il participe directement à une meilleure prise en charge de cette condition en instruisant les patients sur les dangers d'une diarrhée grave ou prolongée. Il peut faciliter un traitement à domicile en effectuant un suivi téléphonique du patient. Finalement, le pharmacien en établissement peut détecter les patients nécessitant une antibiothérapie en raison du risque d'infection secondaire à la diarrhée auquel ils sont associés.

## Vomissements réfractaires

Les vomissements réfractaires consistent en des vomissements survenant après la chimiothérapie, quand une prophylaxie antiémétique ou une thérapie de sauvetage ont échoué<sup>3,58</sup>. Ils peuvent résulter en une morbidité

et une diminution de la qualité de vie importantes<sup>3,58</sup>. De plus, ils peuvent être à l'origine de plusieurs complications, comme les déséquilibres électrolytiques, la déshydratation, les déchirures œsophagiennes, une altération de l'état mental ainsi que les déhiscences de plaies chirurgicales intestinales ou gastriques<sup>3,58</sup>. Finalement, les vomissements réfractaires peuvent être cause de non-adhésion à la chimiothérapie et ainsi compromettre les résultats thérapeutiques recherchés<sup>3,58</sup>.

### **Incidence**

Environ 70 à 80 % des patients subiront de l'émèse associée à leur chimiothérapie, l'émèse d'anticipation représentant 10 à 44 % des cas<sup>3,58</sup>. La fréquence exacte des vomissements réfractaires est quant à elle inconnue, étant donné l'absence d'uniformité concernant leur définition<sup>3,58</sup>. Le risque de développer des vomissements sous l'effet d'antinéoplasiques dépend du protocole de chimiothérapie utilisé de même que de certaines caractéristiques du patient<sup>3,58</sup>. Les gens les plus susceptibles de présenter des vomissements réfractaires sont les personnes âgées de moins de 50 ans, les femmes, particulièrement celles ayant subi des nausées ou des vomissements durant leur grossesse, les personnes souffrant du mal des transports ou d'anxiété, ne consommant pas régulièrement de l'alcool, les non-fumeuses et celles ayant subi des vomissements lors d'une ou de plusieurs chimiothérapies antérieures<sup>3,58</sup>. Un vomissement survenant dans les 24 premières heures suivant la chimiothérapie prédit également un risque plus élevé d'émèse persistante ou retardée<sup>59</sup>.

### **Physiopathologie**

Plusieurs neurotransmetteurs participent à l'émèse, par exemple la sérotonine, la dopamine et la substance P<sup>3,58</sup>. Les récepteurs impliqués dans le vomissement sont les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>, les récepteurs muscariniques M<sub>1</sub> à M<sub>5</sub>, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> ainsi que les récepteurs NK<sub>1</sub> de la substance P<sup>3,58</sup>.

### **Diagnostic**

Lors de vomissements réfractaires, il importe de commencer par éliminer, en les traitant, toutes les causes réversibles possibles, comme l'hypercalcémie, l'anxiété, la constipation<sup>3</sup>.

### **Traitement**

Il existe peu d'études bien contrôlées portant sur l'efficacité des antiémétiques lors de vomissements réfractaires<sup>58</sup>. Les agents pouvant être utilisés pour le traitement des vomissements réfractaires sont présentés au tableau IV.

LASCO et l'ESMO recommandent l'ajout d'un antagoniste dopaminergique aux patients recevant déjà des antagonistes sérotoninergiques et des corticostéroïdes en prophylaxie<sup>60</sup>. Cette recommandation est basée sur des études datant des années 1980, démontrant l'efficacité du métoclopramide et de la prochlorpérazine pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements alors que les antagonistes sérotoninergiques n'étaient pas encore disponibles<sup>59,60</sup>. Aucune étude à répartition aléatoire n'a évalué l'efficacité de la prochlorpérazine ou du métoclopramide pour maîtriser les vomissements réfractaires. Il faut noter que des doses supplémentaires des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (ondansétron, granisétron, dolasétron) sont peu susceptibles d'être efficaces si ces substances ont déjà été administrées à titre préventif<sup>61</sup>. Une revue systématique du groupe Cochrane concluait que cette classe thérapeutique avait démontré une efficacité mitigée pour les vomissements retardés, à l'exception du palonosétron, qui n'est pas encore commercialisé au Canada<sup>61</sup>. De plus, les auteurs de cette revue systématique concluent à la nécessité de disposer d'un plus grand nombre d'études afin de préciser le rôle que peut jouer le palonosétron dans le soulagement des vomissements retardés<sup>61</sup>. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés, de préférence s'ils ne l'ont pas été en prophylaxie, car ces agents ont démontré leur efficacité pour le soulagement des vomissements retardés induits par la chimiothérapie<sup>59,60,62</sup>. Il n'existe en ce moment aucune étude évaluant l'utilisation de l'aprépitant pour le traitement des vomissements réfractaires survenant entre deux cycles de chimiothérapie. Cependant, l'aprépitant a démontré son efficacité pour réduire les nausées et les vomissements lors des cycles subséquents de chimiothérapie<sup>63</sup>. Il pourrait donc être pris en considération lors des prochains traitements antinéoplasiques appliqués aux patients ayant subi des vomissements réfractaires<sup>59,60</sup>.

En ce qui a trait aux autres agents évalués pour le contrôle des vomissements réfractaires, une des seules études comparatives publiées jusqu'à maintenant est celle de McCabe et coll<sup>64</sup>. Ces auteurs comparaient l'efficacité du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) à raison de 15 milligrammes par mètre carré avec une dose de 10 mg de prochlorpérazine<sup>64</sup>. Lors de cette étude, le THC semblait plus efficace que la prochlorpérazine, car les nausées et les vomissements avaient diminué chez 64 % des patients recevant cet agent comparativement à seulement 3 % des patients sous prochlorpérazine<sup>64</sup>. Cependant, à une dose de 15 milligrammes par mètre carré, tous les patients subissaient des événements indésirables, tels la dysphorie et des changements sensoriels temporaires<sup>64</sup>. McCabe et coll. concluent qu'une dose de 5 milligrammes par mètre carré devrait être utilisée dans la pratique, mais aucune étude ne compare cette dose à la prochlorpérazine ou à un autre agent antiémétique<sup>64</sup>. Malgré le fait que les cannabinoïdes, comme le THC, le

**Tableau IV : Agents pouvant être utilisés pour le soulagement des vomissements réfractaires disponibles au Canada**

Mécanisme d'action principal proposé	Agent	Doses recommandées	Commentaires
Antagonistes dopaminergiques	Métoclopramide <sup>59,60</sup>	20 à 40 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures ou 1 à 2 mg par kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 3 à 4 heures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser avec diphenhydramine 25 à 50 mg par voie orale ou intraveineuse toutes les 4 à 6 heures pour diminuer les EEP</li> </ul>
	Prochlorpérazine <sup>59,60</sup>	10 mg par voie orale ou intraveineuse toutes les 4 à 6 heures ou 1 à 2 mg par kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 3 à 4 heures	
	Halopéridol <sup>66,67</sup>	1 à 2 mg par voie orale ou 1 à 3 mg par voie intraveineuse toutes les 4 à 6 heures	
	Olanzapine <sup>68,69</sup>	2,5 à 5 mg par voie orale deux fois par jour	
	Rispéridone <sup>65</sup>	Doses variables	
Benzodiazépines	Lorazépam <sup>72</sup>	0,5 à 2 mg par voie orale ou sous-cutanée toutes les 4 à 6 heures	
Corticostéroïdes	Dexaméthasone <sup>59,60</sup>	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si elle n'a pas encore été donnée</li> </ul>
Antagonistes des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron <sup>61</sup>	16 mg par voie orale ou 8 mg par voie intraveineuse une fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu efficaces pour nausées et vomissements retardés</li> <li>• Peu susceptibles d'être efficaces si déjà donnés</li> </ul>
	Dolasétron <sup>61</sup>	100 mg par voie orale ou intraveineuse ou 1,8 mg par kg par voie intraveineuse une fois par jour	
	Granisétron <sup>61</sup>	1 à 2 mg par voie orale une fois par jour ou 1 mg par voie orale deux fois par jour ou 0,01 mg par kg (maximum 1 mg) par voie intraveineuse une fois par jour	
Cannabinoïdes	Dronabinol <sup>61</sup>	5 à 10 mg par voie orale à toutes les 3 à 6 heures	
	Nabilone <sup>61</sup>	1 à 2 mg par voie orale deux fois par jour	

EEP : effets extrapyramidaux

dronabinol et la nabilone, paraissent efficaces pour le soulagement des vomissements réfractaires, ils sont associés à une incidence élevée d'effets indésirables, ce qui limite leur usage en pratique<sup>59</sup>.

L'halopéridol, la rispéridone et l'olanzapine, les antipsychotiques évalués jusqu'à maintenant pour le soulagement des vomissements réfractaires, possèdent un effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques<sup>65</sup>. Il faut cependant noter que toutes les études ou tous les rapports de cas publiés au sujet de ces agents portaient sur des patients souffrant de cancer avancé<sup>65-69</sup>. La majorité de ces patients ne recevait pas de chimiothérapie<sup>65-69</sup>. Une revue systématique Cochrane, portant sur l'efficacité de l'halopéridol pour la maîtrise des nausées et des vomissements chez des patients atteints d'un cancer avancé, a été effectuée par Perkins et coll<sup>66</sup>. Après une revue exhaustive de la littérature, les auteurs concluent qu'aucune étude à répartition aléatoire n'a été menée à ce sujet jusqu'à maintenant<sup>66</sup>. Il leur est donc impossible de déterminer l'efficacité de l'halopéridol sur cette population<sup>66</sup>. Une autre revue systématique rapporte les résultats de six études à répartition non aléatoire, faisant état d'une certaine efficacité des doses d'halopéridol oscillant entre 2 et 5 mg par jour par voie sous-cutanée, intramusculaire ou sublinguale<sup>67</sup>. Okamoto et coll. ont quant à eux effectué une revue rétrospective évaluant l'efficacité de la rispéridone pour le traitement des vomissements réfractaires<sup>65</sup>. La rispéridone, administrée à raison de 1 mg une fois par jour, permettait d'obtenir un soulagement complet de l'émèse chez 64 % des patients<sup>65</sup>. Il faut noter par contre que cette étude n'a évalué qu'onze patients<sup>65</sup>. De plus, cette revue rétrospective était effectuée à partir de dossiers médicaux<sup>65</sup>. Il est donc impossible d'exclure tout biais d'information. Ainsi, il est possible que l'information complète relative à la fréquence et à l'intensité des vomissements n'ait pas été colligée par l'équipe traitante au départ. Lors d'une étude ouverte, Passik et coll. ont évalué l'efficacité de trois doses d'olanzapine (2,5 mg, 5 mg et 10 mg) sur quinze patients souffrant de nausées associées à un cancer avancé<sup>68</sup>. Les trois doses d'olanzapine étaient associées à une diminution significative des nausées par rapport au niveau de base<sup>68</sup>. Seule la dose de 5 mg était associée à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie comparativement au niveau de base<sup>68</sup>. Deux rapports de cas de patients souffrant de vomissements réfractaires associés à un cancer avancé rapportent l'efficacité de l'olanzapine à des doses prises régulièrement, variant entre 2,5 et 10 milligrammes par jour<sup>69</sup>.

À la lumière des données probantes disponibles présentement en ce qui a trait à l'utilisation des antipsychotiques pour le soulagement des vomissements réfractaires, il est difficile d'émettre des recommandations<sup>59,60</sup>. L'halopéridol, la rispéridone et l'olanzapine pourraient être des solutions à envisager pour un patient dont les vomissements associés à la chimiothérapie ne

peuvent être adéquatement maîtrisés par aucun autre agent antiémétique<sup>58</sup>.

Une étude à répartition aléatoire et une étude ouverte préliminaires ont démontré l'efficacité du gabapentine pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie comparativement à un placebo<sup>70,71</sup>. Cependant, aucune étude n'a évalué jusqu'à maintenant l'efficacité de cet agent pour les vomissements réfractaires. Il faudrait obtenir davantage de données probantes avant de pouvoir recommander cet agent pour cette condition.

L'ASCO et l'ESMO proposent d'envisager l'ajout d'une benzodiazépine en prophylaxie lors des cycles subséquents de chimiothérapie lorsqu'un patient a subi des vomissements réfractaires<sup>59,60</sup>. De fait, plusieurs patients ayant subi des vomissements réfractaires présenteront des nausées d'anticipation importantes lors de leurs traitements ultérieurs<sup>59,60</sup>. Le lorazépam et l'alprazolam sont les deux benzodiazépines ayant démontré une efficacité supérieure pour ce type de nausées et de vomissements comparativement à un placebo lors d'études contrôlées<sup>72,73</sup>. Le lorazépam est souvent l'agent favorisé en clinique pour les nausées et les vomissements d'anticipation, étant donné sa demi-vie intermédiaire et sa voie d'élimination par conjugaison (non affectée par l'âge)<sup>59,60</sup>.

Plusieurs mesures non pharmacologiques peuvent être recommandées aux patients souffrant de vomissements réfractaires, par exemple éviter les stimuli visuels, auditifs ou olfactifs provoquant des nausées de même qu'éviter les aliments gras, épicés ou très salés<sup>59,60</sup>. L'ingestion de plusieurs petits repas dans la journée, au lieu de quelques repas plus consistants, peut également permettre une meilleure maîtrise de l'émèse<sup>59,60</sup>.

Il existe peu de données probantes portant sur le traitement optimal des vomissements réfractaires<sup>59,60</sup>. Le pharmacien peut aider l'équipe traitante à effectuer le meilleur choix possible d'antiémétiques selon les caractéristiques du patient. Il peut faire un suivi étroit de la réponse antiémétique et proposer l'introduction d'un nouvel agent après deux jours d'essai infructueux d'un antiémétique<sup>62,74</sup>. Le pharmacien est finalement en mesure de renseigner le patient sur les mesures non pharmacologiques recommandées.

## Conclusion

Des chimiothérapies intensives étant de plus en plus fréquemment utilisées, le pharmacien d'établissement risque de rencontrer davantage d'urgences oncologiques qui leur sont liées. Le pharmacien peut participer activement au choix de l'antibiothérapie optimale lors d'un épisode de neutropénie fébrile. Il peut également aider à ajuster l'antibiothérapie selon l'évolution clinique du patient ou les résultats microbiologiques obtenus. Il peut finalement favoriser l'utilisation adéquate de facteurs de

croissance hématopoïétiques. En ce qui a trait au syndrome de lyse tumorale, le pharmacien peut contribuer à la décision de l'équipe traitante d'utiliser ou non la rasburicase. Lors de diarrhées induites par la chimiothérapie, le pharmacien peut aider à la prise en charge globale du patient, en envisageant l'utilisation de l'ocrotéotide pour les patients réfractaires au loperamide. De plus, il peut proposer une antibiothérapie pour les patients associés à un risque élevé d'infection secondaire à la diarrhée. Très peu de données probantes sont disponibles sur le traitement des vomissements réfractaires. Le pharmacien d'établissement demeure un acteur précieux, puisque sa connaissance des caractéristiques des antiémétiques peut lui permettre de bien personnaliser le traitement des patients souffrant de cette condition.

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel

Département de pharmacie

CSSS La Pommeraie, Hôpital Brôme-Missisquoi-

Perkins (BMP)

950, rue Principale

Cowansville (Québec) J2K 1K3

Téléphone : 450 266-4342, poste 5539

Télécopieur : 450 266-2042

Courriel : christinehamel1@gmail.com

## Références

- Freifeld AG, Kaul DR. Infections in the patient with cancer. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology 3<sup>e</sup> édition*, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 717-38.
- Dalmau J, Rosenfeld M. Tumor lysis syndrome. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology 3<sup>e</sup> édition*, Philadelphie : Elsevier; 2004. 3205 p. 759-66.
- Hainsworth JD. Nausea and vomiting. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology 3<sup>e</sup> édition*, Philadelphie : Elsevier; 2004. 3205 p. 599-608.
- Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (1<sup>re</sup> partie) – Hypercalcémie, compression médullaire, épanchements péricardiques et épanchements pleuraux. *Pharmactuel* 2011;44:19-36.
- Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (2<sup>e</sup> partie) – Syndrome de la veine cave supérieure, œdème cérébral péri-tumoral et convulsions. *Pharmactuel* 2011;44:92-105.
- de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(suppl. 5):v252-6.
- Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21(suppl. 5):v248-51.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M et coll. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
- Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Cefazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis* 1991;164:907-16.
- Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005;104:422-6.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et coll. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
- Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:29-37.
- Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Chrisodoulou C, Chrysanthopoulou S et coll. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-Lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1146-56.
- Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analysis. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:277-93.
- Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:231-42.
- Paul M, Soares-Weiser L, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111.
- Deaney NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:975-86.
- Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD005197.
- Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
- Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-9.
- Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:436-44.
- Furno P, Dionisi MS, Bucaneve G, Menichetti F, Del Favero A. Ceftriaxone vs beta-lactams with antipseudomonal activity for empirical, combined antibiotic therapy in febrile neutropenia: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2000;8:293-301.
- Kim PW, Wu YT, Coopa C, Rochester G, Valappil T, Wang Y et coll. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis* 2010;51:381-9.
- Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2192-203.
- Bennett JE. The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Management of mycoses in neutropenic patients: a brief history, 1960-2008. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(suppl. 1):i23-6.
- Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacqy C et coll. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002;10:181-8.
- Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:557-71.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et coll. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198-214.
- Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010;36:164-76.
- Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:31-42.
- Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention and management. *Am J Kidney Dis* 2010;55(suppl. 3):SI-13.
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E et coll. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93:1877-85.
- Teo WY, Loh TF, Tan AM. Avoiding dialysis in tumor lysis syndrome: is urate oxidase effective? – A case report and review of literature. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:679-83.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149:578-86.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-78.
- Micromedex Healthcare series. Monographie de l'allopurinol. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M et coll. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone – Results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:4207-13.
- Micromedex Healthcare series. Monographie de la rasburicase. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA et coll. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003;98:1048-54.
- Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A et coll. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAALI (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402-6.
- Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high risk cancer patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:1529-37.

43. Giraldez M, Puto K. A single, fixed dose of rasburicase (6 mg maximum) for treatment of tumor lysis syndrome in adults. *Eur J Haematol* 2010;85:177-9.
44. Trifilio SM, Pi J, Zook J, Golf M, Coyle K, Greenberg D et coll. Effectiveness of a single 3 mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2010;46:800-5.
45. Knoebel R, Lo M, Crank C. Evaluation of a low, weight-based dose of rasburicase in adult patients for the treatment or prophylaxis of tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2010; [Epub ahead of print].
46. Malaguamera M, Vacante N, Russo C, Dipasquale G, Gragante MP, Motta M. A single dose of rasburicase in elderly patients with hyperuricemia reduces serum uric acid levels and improves renal function. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:737-42.
47. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-98.
48. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr et coll. Recommended guidelines for the treatment of cancer-treatment induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918-26.
49. British Columbia Cancer Agency. BCCA guidelines for management of chemotherapy-induced diarrhea. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/4E7EF86A-EAA5-4F3C-B147-B2512799F6B3/7371/GuidelinesforManagementofCID.pdf> (site visité le 7 février 2011).
50. Hu ZY, Yu Q, Zhao YS. Dose-dependent association between UGT1A1\*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhea: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1856-65.
51. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G et coll. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 2007;14:13-20.
52. Gebbia V, Carreca I, Testa A, Valenza R, Curto G, Cannata G et coll. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1993;4:443-5.
53. Geller RB, Gilmore CE, Dix SP, Lin LS, Topping DL, Davidson TG et coll. Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients. *Am J Hematol* 1995;50:167-72.
54. Zidan J, Haim N, Beny A, Stein M, Gez E, Kuten A. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 2001;12:227-9.
55. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology* 1994;51:70-3.
56. Rosenoff S. Resolution of refractory chemotherapy-induced diarrhea (CID) with octreotide long-acting formulation in cancer patients: 11 case studies. *Support Care Cancer* 2004;12:561-70.
57. Lenfers BH, Joeffer TM, Droege CM, Hausamen TU. Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-Fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment. *Ann Oncol* 1999;10:1251-3.
58. Navari RM. Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:629-44.
59. American Society of Clinical Oncology. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyr P, Clark-Snow R, Koeller JM et coll. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-47.
60. Herrstedt J, Aapro MS, Roila F, Kataja VV. ESMO minimum clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2005;16(suppl. 1):i77-9.
61. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD006272.
62. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008;26:3903-10.
63. Oechsle K, Muller MR, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy-induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5-HT(3) antagonists and dexamethasone. *Onkologie* 2006;29:557-61.
64. McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 1988;6:243-6.
65. Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, Inoue T, Tanimukai H, Tazumi K et coll. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:217-22.
66. Perkins P, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006271.
67. Critchley P, Plack N, Grantham M, Marshall D, Taniguchi A, Latimer E et coll. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:631-4.
68. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E et coll. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:526-32.
69. Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP, Leach M, Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:578-82.
70. Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto P, Lerner T, Lera AT, da Costa Miranda M et coll. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study. *Support Care Cancer* 2011; [Epub ahead of print].
71. Guttuso T Jr, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;361:1703-5.
72. Malik IA, Khan WA, Qazilbask M, Ata E, Butt A, Kahn MA. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective, randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18:170-5.
73. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L et coll. *J Clin Oncol* 1993;11:1384-90.
74. Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. Proceedings from a symposium at the 2008 Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Annual Meeting. *Support Care Cancer* 2010; [Epub ahead of print].

## Abstract

**Objective:** To review the treatment of febrile neutropenia, tumor lysis syndrome, diarrhea, and refractory chemotherapy-induced vomiting. To discuss the available evidence for the treatment of these 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 for oncologic emergencies related to chemotherapy were consulted.

**Data analysis:** Guidelines, meta-analyses results, randomized or non-randomized clinical trials for febrile neutropenia, tumor lysis syndrome, diarrhea, and refractory chemotherapy-induced vomiting are discussed and analysed. Empirical treatment of febrile neutropenia consists of timely administration of wide spectrum antibiotic therapy. Current evidence suggests that the majority of patients would not benefit from treatment with a granulocyte stimulating factor. Tumor lysis syndrome is usually treated with aggressive hydration in addition to allopurinol or rasburicase. Uncomplicated diarrhea can be treated with loperamide while the treatment of complicated diarrhea consists of intravenous hydration, octreotide, and antibiotics. Few studies exist with the objective of analysing refractory chemotherapy-induced vomiting. Some authors report clinical efficacy with olanzapine, haloperidol, risperidone, and cannabinoids.

**Conclusion:** The hospital pharmacist will be confronted more and more with oncologic emergencies. Given the importance of timely administration of treatment for febrile neutropenia, for tumor lysis syndrome, and for certain patients with refractory diarrhea and vomiting, the pharmacist should have a good understanding of these pathologies and their treatment.

**Key words:** oncologic emergencies, chemotherapy, febrile neutropenia, tumor lysis syndrome, diarrhea, refractory vomiting