

Surdosages, extravasations en hématologie

F.Blot. AIH, Nantes 2009



Question 1: Qui habitait au 25 rue de la Grange-aux-loups, à Nantes ?



Barbara: *Nantes*



Candidose

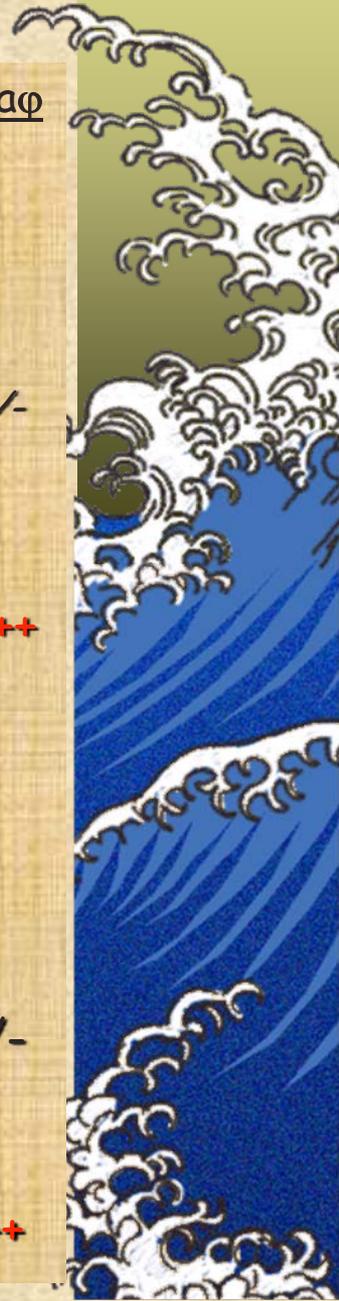
Lors de la mise en évidence d'une hémoculture positive à *Candida* sp., quelles sont les propositions vraies ?

- A. Une seule hémoculture à *Candida* sp. n'a aucune valeur diagnostique (simple contamination).
- B. Une infection liée au cathéter doit être recherchée en priorité.
- C. L'espèce *C. albicans* est aujourd'hui minoritaire.
- D. L'infection liée au cathéter à *Candida* sp. impose son retrait.
- E. Contrairement à *C. krusei*, l'espèce *C. glabrata* autorise la mise sous Fluconazole.



Toxicités des chimiothérapies

	Cœur	Poumon	NeuroC	NeuroP	Reins	Vessie	Anaφ
Sels de platine			+	++	+++		
Intercalants							
<i>Anthracyclines</i>	+++						
<i>Bléomycine</i>		+++			(+SHU)		+/-
Poisons / fuseau							
<i>Alc. pervenche</i>				+++			
<i>Eto/ténoposide</i>							+++
Alkylants							
<i>Cyclo/Ifosfamide</i>			+		+/-	+++	
<i>Mitomycine C</i>					SHU +++		
Antimétabolites							
<i>Méthotrexate</i>		+++	++		+++		
<i>5-FU</i>	++		+/-				+/-
Nitroso-urées (<i>BCNU, STZ</i>)					SHU+++ +++		
Taxanes		+/-		+++			+++



Surdosages / toxicités aiguës des chimiothérapies



Fréquence du problème:

115 centres de greffe de moelle nord-américains (1):
taux de surdosages de cytotoxiques = 6 pour 10000 greffés

1- Chen CS, Seidel K, Armitage JO, et al. Safeguarding the administration of high-dose chemotherapy: a national practice survey by the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 331-40



CAS CLINIQUE (énoncé)

Il s'agit d'une patiente de 64 ans, dont les antécédents sont une hypertension artérielle traitée par furosémide, une hypercholestérolémie et un éthylysme chronique

Lymphome Primitif Cérébral.

2^e cycle de CT: MTX (5 g/m² sur 3 h) + Doxo. (50 mg/m²)
+ hyperhydratation alcaline commencée la veille
+ acide folinique, 50 mg / 6 h IV

H24: []sg = 96 $\mu\text{mol/l}$

H36: []sg = 44 $\mu\text{mol/l}$

H48: []sg = 17 $\mu\text{mol/l}$

H60: []sg = 5,9 $\mu\text{mol/l}$

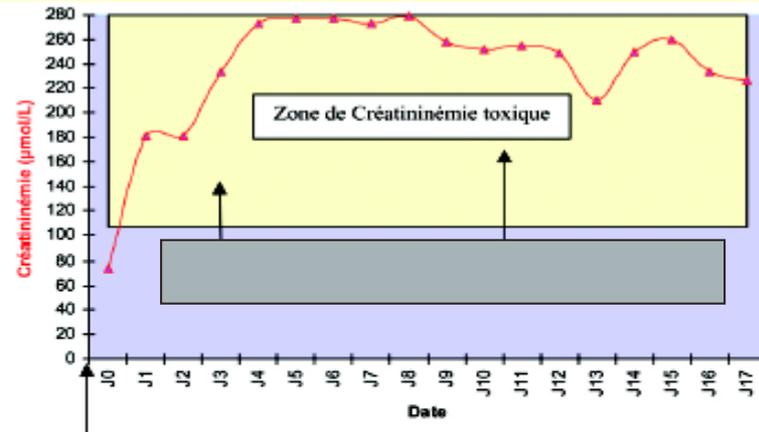


Figure 2. Variation de la créatininémie au cours de l'hospitalisation.

Intoxication par le méthotrexate traitée par carboxypeptidase G2 : PARENT Damien

Pharm Hosp 2008; 43 (172) : 5-9

MÉTHOTREXATE

L'élimination du MTX, rénale à 90%, est rapide (70-94% en 24h) mais doit être surveillée lors de traitements à hautes doses, jusqu'à 48h après l'administration : la méthotrexatémie doit rester $< 15 \mu\text{mol/l}$ à H24, $1,5 \mu\text{mol/l}$ à H48, $0,15 \mu\text{mol/l}$ à H72.

Tubulopathie dès 50 mg/m^2 (précipitation intra-tubulaire du MTX et du 7-OH MTX, notamment à pH acide):
élimination urinaire, drogue peu dialysable.



Associations médicamenteuses (AINS, Bactrim, AAS):
Défixation du MTX à l'albumine

Réversibilité rénale en 2 à 3 semaines.

+ toxicité extra-rénale: myélotoxicité, lésions muqueuses [épidermolyse = *Lobster syndrome*], hépatotoxicité, neurotoxicité [convulsions]

Mortalité: 4 à 5%



MÉTHOTREXATE

Prévention: hydratation intense et alcaline; dosage du MTX, acide folinique séquentiel (MTX haute dose, +++), respect des contre-indications d'associations.

Chaque jour, pendant les 3 jours qui suivent l'administration du méthotrexate, la surveillance comprend : le poids, la diurèse de 24 heures et le pH urinaire, la créatininémie et la méthotrexatémie, la survenue éventuelle de troubles digestifs et l'état de la muqueuse buccale.



MÉTHOTREXATE

Traitement de sauvetage = URGENCE MEDICALE

- hyperdiurèse alcaline ($> 3 \text{ l/m}^2$)
- dosage du MTX: si les taux sériques à H24 ou H48 sont supérieurs aux taux requis (15 et $1,5 \mu\text{mol/l}$), dosage toutes les 12 heures (+ iono sanguin, créatinine...) et:
- acide folinique+++ (400 mg/4 h voire plus).

- augmenter les doses de folinate de calcium de la façon suivante : (rapport entre le taux observé et le taux autorisé) x 40.

Exemple :

taux observé à la 48^{ème} heure : $30 \mu\text{mol/l}$,

taux autorisé à la 48^{ème} heure : $1,5 \mu\text{mol/l}$,

dose de folinate de calcium à injecter :

$(30/1,5) \times 40 = 20 \times 40 = 800 \text{ mg}$.

Objectif: taux sanguin $< 0,15$ voire $0,05 \mu\text{mol/l}$,



MÉTHOTREXATE

Traitement de sauvetage : SUITE

- **CARBOXYPEPTIDASE G2 (CPG2)** = Glucarpidase (Voraxaze®)
→ 50 U/kg en IV sur 5 min.

Clive le MTX circulant, baisse la [] sérique de 99% en 15 min.
(hydrolyse aussi l'acide folinique: *Tps libre de 2 h*)
Obtenu en ATU après accord de l'AFSSAPS (*Médt. orphelin*).

Indication (max dans les 96 h suivant le MTX HD):

- Méthotrexatémie (mesurée par HPLC et TDX) > 10 µmol/l, 42 h après le début du MTX.
- Insuffisance rénale (créatininémie > 1,5 N, ou clairance < 60 ml/min) associée à un retard d'élimination du MTX (concentration > moyenne + 2 écarts-types au moins 12 h après le MTX).

- voire: Hémodialyse à haut débit? Hémofiltration sur charbon activé? Charbon PO? Aminophylline?...

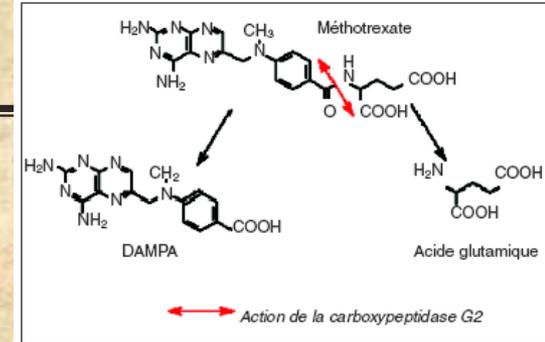


Figure 1. Mécanisme d'action de la carboxypeptidase G2.



CAS CLINIQUE (résultat)

MÉTHOTREXATE

Traitement:

- Hyperhydratation alcaline
- Ac. folinique: J1-2, 100 mg / 6h
J2 à J6: 1 g / 3 h
- CPG2 à H60 et J10 (25 UI/kg):

H60: MTX: 5,9 à 0,84 $\mu\text{mol/l}$
J10: MTX: 0,75 à 0,19 $\mu\text{mol/l}$

J30: Créatinine = 66 $\mu\text{mol/l}$

Au fait, pourquoi cette patiente a-t-elle fait ce surdosage ?

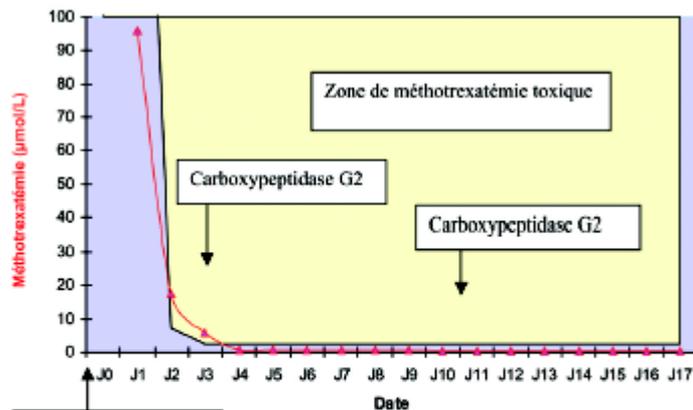


Figure 3. Variation de la méthotrexatémie au cours de l'hospitalisation.

MÉTHOTREXATE

La neurotoxicité du Méthotrexate (hors surdosage):

- A. Apparaît rarement lors d'injections intrathécales ou intraventriculaires.
- B. La forme la plus commune est l'arachnoïdite chimique *(sd. méningé fébrile dans heures ou jours suivants)*
- C. Apparaît souvent sous forme d'atteinte périphérique
- D. Entraîne une leuco-encéphalopathie nécrosante et démyélinisante jusqu'à des années plus tard.
- E. Peut être majorée par une irradiation encéphalique supérieure à 20 gy.



CYCLOPHOSPHAMIDE, IFOSFAMIDE

Cystite hémorragique :

- Prévention par MESNA, hydratation.
- Traitement par hyperhydratation, irrigation vésicale au sérum salé +/- cystoscopie.

Néphrotoxicité: +/-

Neurotoxicité (/isomère S): 10-15%, notamment si IR

- **Bleu de méthylène, 50 mg IV en 5 min +/- EER** (efficace)
- si hyponatrémie / SIADH: restriction hydrique +/- perfusion NaCl hypertonique et diurétiques.



CISPLATINE

Élimination :

Rénale préférentielle (> 75% en 24 h).

Prévention de la toxicité rénale :

Préhydratation+++ , et tenir compte de l'âge, IR préexistante, autres néphrotoxiques [iode, AINS, aminosides...]

+/- Amifostine

Traitement d'un surdosage :

- Dialyse: NON (traite l'IR, mais **n'épure pas le CDDP**)
- Plasmaphérèses? Amifostine? NAC?

- Si M.A.T. liée au CDDP: échanges plasmatiques avec immuno-adsorption sur colonnes de protéine A staphylococcique???



Élimination rénale ? Produit dialysable ?

Classification des chimiothérapies cytotoxiques en fonction de leur élimination urinaire, <20% ou > 50% (d'après Moulin et al. [15])

Élimination rénale :	
Inférieure à 20%	Amsacrine, Chlorambucil, Cytarabine, Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine, 5-FU, Idarubicine, Mitoxantrone, Paclitaxel, Teniposide, Vinblastine, Vincristine
Supérieure à 50%	Bléomycine, Carboplatine, Carmustine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Dacarbazine, Etoposide, Ifosfamide, Lomustine, Mercaptopurine, Méthotrexate, Pentostatine, Procarbazine, Streptozotocine (+ Mitomycine C?)

extrapolation in vivo à partir de données in vitro du caractère dialysable des chimiothérapies cytotoxiques (d'après Sauer et al. [16])

Dialysabilité :	
bonne ou possible	Méthotrexate, 5-FU, Mitomycine C, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Carmustine, Dacarbazine. (Melphalan ?)
mauvaise	Adriamycine, Daunorubicine, Epirubicine, Mitoxantrone, Actinomycine D, Cytarabine, Etoposide, Teniposide, Vincristine, Vinblastine, Vindésine, Cisplatine



VINCRISTINE

Surdosage :

- Neuropathie périphérique, toxicités médullaire, digestive...
- Ttt symptomatique +/- acide folinique HD? Échanges plasm.? Anticorps anti-vinca-alcaloïdes???

Vincristine + Asparaginase* (encéphalopathie métabolique réversible): sd extrapyramidaux, tremblements (« DT »)

NB: rcts allergiques, 10 à 20% des cas.



VINCRISTINE

Administration intra-thécale accidentelle :

- Radiculomyéloencéphalopathie, convulsions... mortelles (malgré acide folinique HD, lavage du SNC...) ou séquelles neurologiques majeures.

2. Mode d'administration

* Injection par voie intraveineuse ou intratubulaire stricte : en environ 1 minute.

* Perfusion continue sur 24 heures.

* Voie intrarachidienne interdite : risque mortel.

Number of published case reports and deaths from inadvertent intrathecal administration of vincristine by region since 1968

Year	USA/Canada	Europe	Australia	Asia	Total	Deaths
Prior to 1985	7	0	0	1	8	8 (100%)
1986-1990	1	0	1	0	2	1 (50%)
1991-1995	2	2	1	1	6	4 (66%)
1996-2000	4	1	0	3	8	6 (75%)
2001-2005	2	5	1	0	8	8 (100%)
Total	16	8	3	5	32	27 (84%)

In the US, the recommendations for preventing this error include:

■ Clearly labeling vincristine as "FATAL IF GIVEN INTRATHECALLY. FOR INTRAVENOUS USE ONLY. DO NOT REMOVE COVERING UNTIL MOMENT OF INJECTION."

■ Properly training healthcare workers to prepare, deliver, and administer vincristine or any chemotherapy drug.

Inadvertent intrathecal administration of vincristine

Jennifer L. Lagman, RN,^{1,2} Cara C. Tigue, BA,^{2,3,4} Steven M. Trifilio, RPh,¹

January 2007 ■ COMMUNITY ONCOLOGY Volume 4/Number 1



CAS CLINIQUE

Induction de LAM, perfusion de Daunorubicine.

RAS pendant la perfusion, patient modérément dyspnéique depuis l'admission, fébrile. En fin de perfusion: pic à 40°C (vs. 38°8). Déconnexion de la chimio, réalisation d'hémocultures. Dans les minutes suivantes: malaise, gêne respiratoire brutale.

Hypothèses ?

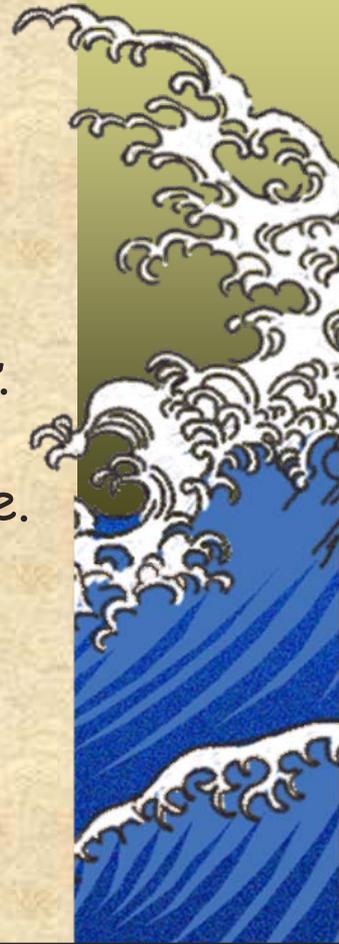
- Trouble du rythme aigu (anthracyclines) ?
- Bactériémie liée au cathéter ?
- Embolie gazeuse ? ++ (manip. inadéquate du cathéter)

Attitude immédiate ?

Position de Trendelenbourg

Ré-aspirer si possible sur la ligne veineuse, la clamper

Oxygène à haut débit +/- caisson hyperbare



D o s s i e r

d u C N H I M

Revue d'évaluation sur le médicament

Publication bimestrielle
2001, XXII, 1-2

ÉVALUATION
THÉRAPEUTIQUE

SOMMAIRE

Médicaments
utilisés
en cancérologie

(4^{ème} édition)

m2001, XXII, 12



Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

ISSN 0223.5242



Extravasations des chimiothérapies



CAS CLINIQUE

Appel de l'interne d'oncologie:

Femme de 56 ans, traitée pour cancer du sein par FEC.

Le site implanté dysfonctionnant, décision de commencer la chimiothérapie sur une voie veineuse périphérique.

En cours de perfusion, douleur, tuméfaction, rougeur au point de ponction.



CAS CLINIQUE

(questions)

Quelles questions posez-vous ?

1- quelle drogue était en cours de perfusion?
(Adriamycine? Endoxan? 5-FU?)

2- quelle zone est concernée et quelle étendue de l'extravasation?

(pli du coude, dos de la main ?)
(large extravasation?)



FACTEURS DE GRAVITE

- ▶ *Type de drogue concernée : distinguer les médicaments vésicants (anthracyclines, vinca-alcaloïdes, podophyllotoxines, mitomycine C), irritants (cyclo- et Ifosfamide, ...), et non toxiques*
- ▶ *Etendue de l'extravasation*
- ▶ *Lieu de l'extravasation (pli du coude, dos de la main)*



Risques liés à l'extravasation des anticancéreux

Médicaments responsables de nécroses sévères (médicaments dits vésicants)

Actinomycine	Daunorubicine	Mitomycine	Vincristine
Amsacrine	Doxorubicine	Mitoxantrone*	Vindésine
Carboplatine*	Elliptinium	Pirarubicine	Vinorelbine
Chlorméthine	Épirubicine	Plicamycine	
Cisplatine*	Idarubicine	Vinblastine	

Médicaments responsables d'irritation

Carmustine	Docétaxel	Oxaliplatine	Streptozocine
Cyclophosphamide	Ifosfamide	Paclitaxel	Téniposide
Dacarbazine	Melphalan	Pentostatine	Thiotépa

Médicaments n'entraînant pas de réactions sévères

Asparaginase	Daunorubicine liposomale	Gemcitabine	Raltitrexed
Bléomycine	Étoposide	Irinotécan	Topotécan
Cladribine	Fluorouracile	Méthotrexate	
Cytarabine	Fludarabine	Mitoguazone	

D o s s i e r
d u C N H I M

Revue d'évaluation sur le médicament

Publication bimestrielle
2001, XXII, 1-2

ÉVALUATION
THÉRAPEUTIQUE

SOMMAIRE

Médicaments
utilisés
en cancérologie

(4^{ème} édition)

0223-5242



Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

ISSN 0223-5242

Extravasation, Traitement

URGENCE THERAPEUTIQUE +++ (< 6 h)

-Gravité faible: ttt médical

-Gravité forte (vésicant, ou irritant étendu):

CHIRURGIE SOUS A.G.



Traitement médical

- Arrêter la perfusion ; le maintien ou le retrait du dispositif d'injection en place est controversé ;
- Aspirer le maximum du produit anticancéreux (si possible 3-5 ml) (+/- injecter 5-10 ml de sérum salé isotonique pour diluer le médicament, sauf liposomes) ;
- Délimiter la zone par crayon dermatographique indélébile (+/- photographier) ;
- Avis chirurgical en urgence : décision ici *entre lipo-aspiration chirurgicale* (selon les indications précitées; tableau 5) ou *standard* en l'absence de critère de gravité (*exemple : désinfection de la zone, anesthésie locale [crème, spray ou infiltration de xylocaïne 1%], aspiration du maximum de produit par aiguille sous-cutanée en piquant « en pomme d'arrosoir », +/- rinçage au sérum salé*). En cas de doute, l'attitude chirurgicale est clairement privilégiée.
- Retirer le dispositif d'injection (si non fait), voire un site implantable en cause.
- Surélévation du bras ; pommade calmante toutes les 2 heures (hydrocortisone, hémoclar[®], cold cream...); surveillance clinique à 24 et 48 h, puis toutes les semaines pendant 6 semaines [22].



protocole de lipo-aspiration chirurgicale après extravasation :

Indication : *Dans les 6 heures maximum après l'extravasation, en cas de produit vésicant (quelles que soient quantité et localisation), ou de large extravasation d'un produit irritant.*

Technique :

- Repérage de l'extravasation par tracé cutané.
- Sous anesthésie générale au bloc opératoire, 3-4 orifices en périphérie de la zone.
- Infiltration de 500-1000 ml de sérum physiologique dans toute la zone.
- Passage de canules d'aspiration à partir des orifices (maillage de la zone en tunnels).
- Lipo-aspiration par chaque canule ; quantification du produit injecté et réaspiré.
- Répéter 1 voire 2 fois supplémentaires le lavage.
- S'assurer du bon maillage de la zone et du retour de tout le liquide infiltré.
- Orifices de passage des canules laissés ouverts, pansement applicateur sur la zone.

Soins post-opératoires :

- Pansement à J.1 ; évaluer la quantité de liquide drainée pendant la nuit.
- Si pansement sec, sortie possible ; si drainage ++, refaire pansement moulant, report de la sortie au lendemain.

Traitement médical (2)

En cas d'impossibilité absolue de recourir à la chirurgie, envisager l'utilisation d'antidote (efficacité limitée !) en cas de médicament vésicant :

◆ Anthracyclines : instillation d'1 ou 2 ml d'un corticoïde en 5 ou 6 injections autour de la zone ; +/- application de DMSO si possible (50 à 99%, 15 ml sur une compresse maintenue 15 minutes, toutes les 4-6 h, pendant au moins 48 h) ; pansements froids. Mais surtout : chirurgie +++ !

◆ Actinomycine, chlorméthine, mitomycine C : instillation locale de thiosulfate de sodium, 4 ml dans 10 ml d'EPPI, puis pansements froids.

◆ Vinca-alcaloïdes et podophyllotoxines : instillation locale de sérum salé (cf. ci-dessus) puis pansements chauds (pas de froid !) ; la hyaluronidase, proposée classiquement (thiomucase, 500-1000 unités en instillation) n'est plus disponible.



QUELLES URGENCES VRAIES EN ONCOHEMATOLOGIE ?

- Défaillance viscérale aiguë (resp, HD, ...)
- Neutropénie fébrile
- Fièvre chez un splénectomisé (A ou F)
- Aspergillose et gros vaisseaux
- Méningite, dermohypodermite...

- Syndrome de lyse tumorale aiguë
- Extravasation de chimiothérapie
- Surdosage en méthotrexate
- Compression médullaire

- Leucémie aiguë hyperleucocytaire
- Sd d'activation macrophagique

- Insuffisance rénale aiguë obstructive, GNRP
- Hypercalcémie aiguë
- Crise carcinoïde (per-op) etc.



SRLF



RÉANIMATION

Réanimation en oncohématologie

François Blot, Giorgio Conti



Réanimation en oncohématologie
F. Blot, G. Conti



La prise en charge de malades d'oncohématologie en réanimation n'est plus aujourd'hui l'apanage d'équipes spécialisées. L'amélioration lente, mais réelle, de leur pronostic, conduit de nombreux services de réanimation à admettre de plus en plus souvent ces patients, pour des motifs tant médicaux que chirurgicaux.

Dans ce contexte plus favorable, le livre *Réanimation en oncohématologie*, destiné aux cliniciens de réanimation, d'oncologie et d'hématologie, propose une approche concrète, précise et pratique face aux problèmes rencontrés en oncohématologie. Il se présente sous une forme volontairement originale : les questions sont abordées telles qu'elles se posent en pratique clinique, en suivant la progression logique du raisonnement tel qu'il est mené : analyse successive de l'anamnèse (*quels facteurs de risque liés à la maladie, aux traitements ?*), analyse sémiologique (*quels signes cliniques en présence ?*), techniques diagnostiques à mettre en œuvre, enfin mise en route d'un traitement.

Ainsi sont abordés, parmi de nombreux autres thèmes, les facteurs de risque liés à l'immunosuppression, les grandes atteintes d'organe, l'exploration de l'hémostase, les traitements anti-infectieux, les approches chirurgicales en oncohématologie ou encore les critères d'admission en réanimation...

Les auteurs ont été particulièrement attentifs à fournir des données pratiques, chiffrées, facilement utilisables. De nombreux tableaux synoptiques offrent une vision rapide et globale. Nous souhaitons que cet ouvrage apporte les réponses attendues non seulement par les réanimateurs, mais aussi par tous les cliniciens confrontés à une complication aiguë dans un service d'oncologie ou d'hématologie.

A. Achkar	D. Gazon
O. Aden	R. Harbiche
I. Alonzo	G. Hilbert
M. Antonelli	M. H-Jonilla
S. Arscot	L. Jacob
F. Arnaud	R. Kamenaric
E. Assaly	S. Larcher
F. Bachelard	V. Leclercq
N. Bachot	G. Lefebvre
J.N. Baille	B. Lefebvre
E. Basso	E. Lemarchand
T. Berghmans	S. Letouze
A. Berton	R. Jurgens
E. Blot	S. M. Maggioni
H. Botta	M. F. Mathon-Bruzeau
J.L. Bourgain	E. de Mercier
F. Brault	C.H. Marquette
A. Brichet	C. Maynad
F. Brunel	A. Mijnen
A. Buys	E. Mercier
D. Callet	J.B. Pheric
E. Chachay	N. Mignard
D. Chailion	G. Nissenberg
E. Charu	J.R. Piprot
I. Chazotte-Robles	A. Puroit
J.C. Chevrolat	C. Pizarro
I. Cochereau	F. Pina
A. Consta	E. Richard-Lisedy
G. Conti	F. Rochard
A. Costa	G. de Pourouville
E. de Chevaller	U. Raad
E. Croissant	B. Raymond
M. Darmon	M. Rivaud
F.F. Daquin	F. Ribaut
E. Desruennes	C. Rioux
M. Dico	O. Rio
M.C. Douard	A. Roche
V. Forge	E. Roland
D. Gier	E. Sarrasin
E. Escudier	J.R. Soulier
M. Fardouh	F. Sessa
E. Gachot	B. Tavernier
J.L. Girard	J.Y. Tavernier
F. Girard	F. Verges
J.A. Gladhill	A. Weinstein
I. Godeix-Thibault	F. Wozniak



Pneumocystose

Chez les patients d'oncohématologie, les principaux facteurs de risque de pneumocystose pulmonaire sont:

- A. La neutropénie
- B. Les analogues des purines (fludarabine, 2-CDA)
- C. Une co-infection pulmonaire virale
- D. La corticothérapie
- E. Un traitement préalable par méthotrexate

BDE



Aspergillose

Chez les patients d'oncohématologie, les principaux facteurs de risque d'aspergillose pulmonaire sont:

- A. La neutropénie
- B. Le déficit acquis en immunoglobulines
- C. La corticothérapie
- D. La présence d'un flux laminaire
- E. La leucémie à tricholeucocytes

ACE



Grefe de moelle et immunodépression

Chez les patients greffés de CSH, quelles propositions concernant les facteurs de risque infectieux sont vraies ?

- A. La phase initiale de neutropénie expose en particulier aux risques fongique et viral
- B. La survenue d'une toxoplasmose est quasi exclue chez un patient séro-négatif
- C. Une pneumonie virale tardive avec GVH non contrôlée contre-indique la ventilation mécanique
- D. La survenue d'une GVH et ses traitements exposent à un risque bactérien majeur
- E. Au-delà du 5^e mois, le patient est considéré comme « asplénique »

BCE



Progrès en cancérologie

Parmi les pathologies suivantes en oncohématologie, lesquelles ont bénéficié d'avancées thérapeutiques indiscutables ces dernières années ?

- A. Cancer bronchique à petites cellules
- B. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
- C. LAM 3 et LMC
- D. Carcinose péritonéale par maladie gélatineuse du péritoine (pseudomyxome appendiculaire)
- E. Cholangiocarcinome

BCD

