



FICHE DE TOXICITE

Raltitrexed TOMUDEX®

Pharmacodynamie : antimétabolite, analogue de l'acide folique, inhibiteur de la thymidylate synthétase.

Sur le plan **pharmacocinétique**, près de 50% du raltitrexed est éliminé sous une forme inchangée dans les urines. L'insuffisance rénale est associée à une diminution de la clairance plasmatique du raltitrexed et à une plus grande fréquence des effets secondaires indésirables sévères (grades 3 et 4). L'évaluation de la fonction rénale est donc nécessaire avant la mise en route du traitement puis périodiquement en cours de traitement. L'existence d'une insuffisance rénale modérée justifie une réduction de la posologie, éventuellement associée à un espacement des administrations (4 semaines au lieu de 3 pour une clairance de la créatinine comprise entre 25 et 65 ml/mn). Une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 25 ml/mn) constitue une contre indication au traitement.

La tolérance de ce traitement est le plus souvent satisfaisante. Des effets secondaires indésirables sont cependant possibles qui peuvent être graves voire mortels en l'absence de prise en charge précoce adaptée. Ils sont listés ci-dessous.

TOXICITE DIGESTIVE

• Nausées et vomissements

Cette chimiothérapie est considérée comme faiblement émétogène. La prévention des nausées et des vomissements aigus repose, en première intention, sur l'administration, le jour de la chimiothérapie, soit d'un antagoniste dopaminergique (par exemple, métoclopramide à la dose de 10 mg par voie intraveineuse), soit d'un corticoïde (par exemple, méthylprednisolone à la dose de 40 mg par voie intraveineuse). La tolérance du traitement doit être évaluée avant chaque nouvelle administration de la chimiothérapie. Une modification est parfois nécessaire (introduction d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine - ondansétron, granisétron, tropisétron, dolansétron, palonosétron - voire, exceptionnellement, d'aprépitant, inhibiteur du récepteur de la neurokinine 1, NK1). Une anxiété importante et l'existence de phénomènes d'anticipation peuvent justifier l'association d'un traitement par benzodiazépine de type alprazolam ou lorazepam. La survenue de nausées et/ou de vomissements doit conduire à recommander les règles hygiéno-diététiques suivantes : repas réguliers, de petits volumes, consommés frais ou à température ambiante, ingérés lentement et suivis d'une période de repos ; éviction des aliments frits, gras, épicés et fortement odorants au profit d'aliments faciles à digérer : toasts, yaourts, riz, pommes de terre, viandes maigres, fruits, glaces ... ; limitation du volume des boissons (eau, boissons pétillantes) au cours des repas et répartition les apports liquidiens tout au long de la journée ; éventuellement, exercices de relaxation... La prescription d'antiémétiques (essentiellement de type neuroleptique, en favorisant les lyophilisats oraux) et/ou d'anxiolytiques peut également être utile. En cas d'intolérance digestive avec impossibilité de prise de médicaments oraux, déshydratation et retentissement sur l'alimentation, une hospitalisation est nécessaire pour réhydratation intra-veineuse et prise en charge symptomatique.

• Mucite

La stomatite est rare, en particulier pour les formes sévères. Elle peut aller d'une simple irritation buccale à une aphtose majeure et douloureuse retentissant sur l'alimentation orale. Elle peut être

prévenue, dans une certaine mesure, par la réalisation pluri-quotidienne de bains de bouche avec une solution normale de bicarbonate de sodium (bicarbonate de sodium à 1,4 %) et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage des dents après chaque repas au moyen d'une brosse à dents souple). Différents types de bains de bouche peuvent être proposés de façon empirique en cas de survenue d'une stomatite dont la nature dépend de sa sévérité, de l'importance des phénomènes douloureux et des habitudes des prescripteurs. On peut citer, à titre d'exemple, les bains de bouche à base de sucralfate, d'acétylsalicylate de lysine ou de corticoïdes (également utilisables sous la forme de comprimés). Une solution de morphine et le violet de gentiane à 0,1 % peuvent également être utilisés dans les formes sévères ; l'eau oxygénée et l'acide tranexamique dans les formes hémorragiques ; la vaseline dans les rares formes desséchées et croûteuses... Il est important de noter qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de démonstration convaincante de l'efficacité de ces prescriptions ni d'attitude consensuelle pour le traitement de la stomatite ; que les préparations officinales plus ou moins complexes doivent être évitées compte-tenu des incertitudes concernant leur stabilité ; que les antalgiques administrés par voie générale (y compris morphiniques) sont parfois nécessaires et que la possibilité d'une infection fongique ou herpétique doit toujours être évoquée.

- Diarrhée

La diarrhée est possible mais peu fréquente et rarement sévère. Sa survenue justifie la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adéquates et l'institution d'un traitement symptomatique, le plus souvent par l'opéramide. Une prudence particulière s'impose en cas d'association à de la fièvre et/ou une neutropénie et/ou des nausées ou de vomissements ainsi que chez les sujets âgés.

TOXICITE HEMATOLOGIQUE

L'anémie, la neutropénie et la thrombopénie sont possibles mais rarement sévères (10 % de toxicités hématologiques de grade 4). Elles surviennent généralement au cours de la première ou de la deuxième semaine suivant l'administration. La toxicité hématologique justifie la surveillance périodique de la NFS et une vigilance particulière en cas de fièvre.

L'apparition d'une fièvre chez un malade sous chimiothérapie nécessite une évaluation clinique rigoureuse à la recherche de signes de gravité (instabilité hémodynamique, déshydratation...) et d'un foyer infectieux (pneumopathie, infection au niveau de la chambre implantable notamment) ainsi que la réalisation d'une **NFS en urgence**.

En cas de neutropénie associée, le maintien à domicile est possible sous réserve :1) de la prescription d'une antibiothérapie empirique (généralement association amoxicilline / acide clavulanique - 1000 mg/125mg matin, midi et soir - et ciprofloxacine - 750 mg matin et soir) ; 2) d'une réévaluation clinique quotidienne ; 3) d'une surveillance de la NFS toutes les 48 heures lorsque les différents critères suivants sont validés :

- * absence de signe clinique de gravité (hémodynamique stable ++)
- * absence d'argument clinique en faveur d'une pneumopathie
- * absence d'argument clinique en faveur d'une infection de la voie veineuse centrale
- * taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 500 \text{ mm}^{-3}$
- * absence d'intolérance digestive (possibilité d'administrer le traitement antibiotique par voie orale)
- * proximité géographique de l'hôpital, présence constante d'un proche et contact téléphonique possible
- * absence de co-morbidité importante
- * bonne observance prévisible du traitement.

Le traitement antibiotique est à poursuivre jusqu'à 48 heures après l'obtention de l'apyrexie.

TOXICITE «GENERALE»

Asthénie (parfois majeure), fièvre, syndrome pseudo-grippal, anorexie.

TOXICITE HEPATIQUE

Des perturbations généralement modérées et réversibles du bilan biologique hépatique (élévation des transaminases ± des phosphatases alcalines ± de la bilirubine) sont fréquemment observées. Des cas d'hépatites sévères ont été exceptionnellement rapportés.

AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Eruptions cutanées parfois, prurigineuses ; arthralgies ; myalgies ; oedèmes périphériques ; dysgueusie ; alopecie (rare et généralement modérée ; réversibles à l'arrêt du traitement).

Remarques :

- Seuls les effets secondaires indésirables fréquents et/ou bien caractérisés de ce traitement sont indiqués ci-dessus. Cette liste n'est donc pas exhaustive et l'imputabilité de la chimiothérapie doit être évoquée devant toute manifestation clinique survenant au cours du traitement.
- Une contraception efficace est nécessaire chez les sujets en âge de procréer et/ou chez leurs conjoints pendant toute la durée d'administration de la chimiothérapie et jusqu'à 4 à 6 mois après son arrêt en raison du risque du potentiel tératogène de la chimiothérapie. Sa toxicité gonadique est mal connue mais la possibilité d'une hypofertilité voire d'une stérilité induite n'est pas exclue. Ceci doit toujours être évoqué en l'absence d'accomplissement du projet parental chez un adulte jeune en prenant en compte la sévérité du pronostic. Le cas échéant, les méthodes de préservation de la fertilité doivent être envisagées, plus faciles à mettre en œuvre chez les hommes (cryoconservation de sperme) que chez les femmes (cryoconservation d'embryons obtenus par fécondation *in vitro* ; cryoconservation d'ovocytes matures ou de cortex ovarien...).

Interactions médicamenteuses :

- **Vaccin antiamarile et vaccins vivants atténués** : formellement contre-indiqués. Risque de maladie vaccinale généralisée et potentiellement mortelle.
- **Préparations à base d'acide folinique ou folique** (y compris les préparations vitaminiques contenant ces agents : SUPRADYNE[®], MULTIVITAMINES UPSA[®], QUOTIVIT[®], SPECIAFOLDINE[®], TARDYFERON B9[®]...) : contre-indiquées en raison d'une interférence possible avec l'activité du raltitrexed.

