



FICHE DE TOXICITE

Protocole FOLFIRINOX

Pharmacodynamie : association d'un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, le 5-fluorouracile, d'un sel de platine, l'oxaliplatine (ELOXATINE[®]), et d'un inhibiteur de l'ADN topoisomérase 1, l'irinotécan (CAMPTO[®]).

Sur le plan **pharmacocinétique**, le SN38, métabolite actif de l'irinotécan, est éliminé principalement par excrétion biliaire après glucuronidation. La clairance de l'irinotécan est diminuée de 40 % et sa toxicité est majorée lorsque la bilirubinémie est comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale (prudence particulière et adaptation posologique nécessaire). L'évaluation de la fonction hépatique et la recherche d'une cholestase sont donc nécessaires avant la mise en route du traitement puis périodiquement en cours de traitement. Une valeur supérieure de la bilirubinémie constitue une contre indication à la prescription de l'irinotécan.

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

• Mucite

La stomatite est fréquente. 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 pluriquotidienne de bains de bouche avec une solution de 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.

• Nausées et vomissements

Cette chimiothérapie est considérée comme moyennement émétogène. La prévention des nausées et des vomissements aigus repose, en première intention, sur l'association d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine (ondansétron, granisétron, tropisétron, dolansétron, palonosétron) et d'un corticoïde (méthylprednisolone, prednisolone, prednisone ou dexaméthasone); la prévention des nausées et vomissements retardés par la poursuite de l'un ou l'autre de ces 2 agents en

monothérapie pendant une durée de 2 jours (J2 et J3). L'efficacité de ces traitements doit être évaluée avant chaque nouvelle administration de la chimiothérapie. Une modification est parfois nécessaire (introduction de l'aprépitant, inhibiteur du récepteur de la neurokinine 1 (NK1) ; voire, en seconde intention, d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type métoclopramide ou de phénothiazine). 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 pendant l'intercure 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. Dans les rares 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.

- Diarrhée

Elle peut être liée en partie au 5FU et à l'oxaliplatine, mais c'est principalement l'irinotécan qui rend compte de sa gravité potentielle. En effet, **cette diarrhée peut être sévère, voire mettre en jeu le pronostic vital, en l'absence de prise en charge précoce, adaptée et «énergique»**. Les patients doivent être avertis de ce risque potentiel et informés de la conduite à tenir dans cette situation qui survient généralement quelques jours après l'administration de la chimiothérapie.

✓ Il convient d'assurer une bonne hydratation par voie orale et d'instituer précocement un traitement par lopéramide à la dose de 4 mg lors de la première prise puis de 2 mg toutes les 2 heures ultérieurement. Ce traitement doit être poursuivi sans modification de posologie pendant au moins 12 heures après la dernière selle liquide et ne pas dépasser une durée de 48 heures. Il est également nécessaire de surveiller la température et de réévaluer la situation clinique quotidiennement ainsi que de vérifier la NFS.

✓ Un traitement antibiotique probabiliste est indiqué cas de neutropénie de grade 4 associée (PNN < 500/mm³) (généralement association amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine) ou de persistance de la diarrhée au-delà de 48 heures, en l'absence de fièvre et de neutropénie associées (généralement fluoroquinolone orale pendant 7 jours).

✓ L'indication d'une hospitalisation doit être envisagée initialement puis périodiquement en fonction de l'évolution à court terme. Elle est impérative en cas :1) de diarrhée profuse (avec déshydratation et *a fortiori* retentissement hémodynamique) ; 2) de diarrhée fébrile ; 3) de diarrhée persistante au-delà de 48 heures après introduction d'un traitement par fluoroquinolone ; 4) de diarrhée associée à des nausées ou à des vomissements incompatibles avec le maintien d'une bonne hydratation orale ; 5) d'impossibilité de maintien à domicile pour des raisons de terrain ou d'environnement non favorable.

TOXICITE HEMATOLOGIQUE

La toxicité hématologique de cette association est très fréquente. Elle justifie la surveillance périodique de la NFS et une vigilance particulière en cas de fièvre. Elle peut justifier l'administration de facteurs de croissance des polynucléaires.

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 NEUROLOGIQUE

• **Neuropathie périphérique sensitive**, liée à l'oxaliplatine. Il s'agit d'une toxicité cumulative, dose-dépendante et dose-limitante. Elle survient chez la grande majorité des malades traités (85 à 95 %) après un nombre variable d'administrations d'oxaliplatine mais parfois dès la dose de 100 mg/m^2 . Elle s'exprime initialement sous la forme de dysesthésies ou de paresthésies de l'extrémité des mains et des pieds apparaissant préférentiellement lors de l'exposition au froid et disparaissant dans l'intervalle de deux administrations. L'évolution est généralement caractérisée par la majoration et la persistance des dysesthésies/paresthésies puis, en l'absence de prise en compte satisfaisante de ces symptômes, par l'apparition de crampes, de douleurs et d'une gêne fonctionnelle lors des gestes de la vie quotidienne exigeant une perception fine. Une surveillance clinique étroite est donc nécessaire, qui peut conduire à des adaptations posologiques, voire à un arrêt prématuré du traitement. Une régression des symptômes est généralement observée dans les douze mois suivant l'arrêt du traitement. Un certain nombre de malades peuvent cependant conserver des paresthésies, éventuellement associées à une gêne fonctionnelle séquellaire, en particulier pour des doses cumulées supérieures à 800 mg/m^2 . Il est recommandé aux patients d'éviter les contacts avec le froid, en particulier pendant les trois jours qui suivent la perfusion d'oxaliplatine. La prescription de clonazepam et/ou de gabapentine/pregabaline permet parfois d'obtenir une amélioration symptomatique.

• Pseudo-spasmes laryngés

Des «pseudo-spasmes laryngés» en rapport avec des dysesthésies pharyngo-laryngées sont possibles mais très rares. Ces symptômes, spectaculaires mais sans gravité, surviennent au cours de la perfusion d'oxaliplatine. Ils sont en règle générale prévenus lors des cycles ultérieurs par l'allongement de la durée de perfusion (6 heures au lieu de 2).

• **Ataxie cérébelleuse** : d'exceptionnels cas d'ataxie cérébelleuse liés à l'administration du 5-fluoro-uracile ont été rapportés.

TOXICITE CUTANEE

• **Syndrome «main-pied» ou érythro-dysesthésie palmo-plantaire** (5-fluoro-uracile). Les formes mineures sont caractérisées par un simple engourdissement/inconfort avec œdème des mains et/ou des pieds ; les formes plus sévères, par un érythème douloureux de la paume de mains et/ou de la plante des pieds, éventuellement associé à des desquamations humides et/ou à des ulcérations et à un retentissement fonctionnel franc. Il s'agit d'un effet secondaire indésirable fréquent et dose-dépendant qui peut justifier une réduction posologique voire une interruption transitoire du traitement. Dans les formes mineures ou modérées des soins locaux avec application de crèmes émoullientes peuvent suffire. L'utilisation de pains surgras en remplacement des savons est souhaitable. La prescription de vitamine B6 (pyridoxine), proposée par certains dans cette situation n'est pas recommandable en raison d'une interférence possible avec l'activité de l'oxaliplatine. Dans tous les cas, des conseils de prévention doivent être donnés aux patients : éviter les expositions solaires excessives ; les douches et les bains très chauds ; le port de gants, de chaussettes, de chaussures ou de vêtements trop serrés ou hermétiques ; le port de bijoux serrés ; les frottements vigoureux et les traumatismes des mains et des pieds (bricolage, jardinage, tâches ménagères importantes) ; l'application de gels ou de lotions (excipient alcoolique irritant)...

- **Photosensibilisation, hyperpigmentation, ...**

AUTRES EFFETS INDESIRABLES

- **Syndrome cholinergique aigu** rare (1,4 % des malades traités), survenant pendant ou dans les heures qui suivent la perfusion d'irinotécan. Il associe : hypersudation, hypersalivation, troubles visuels et myosis, diarrhée, douleurs abdominales à type de crampes, malaise général, frissons, vertiges... et cède habituellement à l'injection de sulfate d'atropine (0,25 ou 0,50 mg) par voie sous cutanée. Il n'existe pas d'indication de prévention primaire systématique. La survenue de cette complication justifie en revanche l'administration préalable systématique d'atropine lors des administrations ultérieures d'irinotécan (prévention secondaire)
- **Toxicité cardiaque** (5-fluoro-uracile) : manifestations cardio-toxiques rares (moins de 3 % des cas), sous la forme de douleurs angineuses et/ou des troubles du rythme survenant généralement en cours de la perfusion. Elles nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion et la mise en route d'un traitement adéquat. La poursuite du traitement doit être remise en cause. Elle ne peut être envisagée, en tout état de cause, qu'après avis spécialisé, sous surveillance médicale étroite, en unité de soins intensifs, et généralement sous couvert d'un traitement anti-angineux (inhibiteur calcique, dérivé nitré...). La récurrence des douleurs et/ou des troubles du rythme impose un arrêt définitif du traitement.
- **Alopécie** : observée chez 60 % des malades environ (sévère dans 25 % des cas). Elle est à mettre sur le compte de l'irinotécan principalement et est totalement réversible à l'arrêt du traitement.
- **Oculaires** : conjonctivite, larmolements,...
- **Manifestations «générales»** : asthénie, anorexie.
- **Toxicité pulmonaire** (irinotécan) : pneumopathies interstitielles non spécifiques rares (moins de 2 % des malades traités) ; œdème pulmonaire non cardiogénique et syndrome de détresse respiratoire aiguë, exceptionnels. Cette toxicité potentielle, qui impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement, doit être évoquée devant l'apparition de toute symptomatologie respiratoire.

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 toxicité sévère et inhabituelle (hématologique, digestive, cutanéomuqueuse, neurologique...) du traitement doit systématiquement faire évoquer la possibilité d'un **déficit congénital en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**, enzyme de catabolisme du 5-fluoro-uracile. Il s'agit d'une situation rarissime (1 cas sur 10 000) mais mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence en réanimation.
- 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...).

Principales interactions médicamenteuses :

- **Vaccin anti-tuberculeux et vaccins vivants atténués** : formellement contre-indiqués. Risque de maladie vaccinale généralisée et potentiellement mortelle.
- **Métronidazole et Ornidazole** : augmentation de la toxicité du 5-FU par diminution de sa clairance.
- **Warfarine et anticoagulants coumariniques** : augmentation importante de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Association à éviter ; si indispensable, contrôle plus fréquent de l'INR
- **Interféron Alpha** : augmentation de la toxicité digestive du 5-FU.
- **Phénytoïne et Fosphénytoïne** : association déconseillée.
- **Barbituriques et primidone** : diminution d'efficacité du fait de l'administration de l'acide folinique.
- **Pyridoxine (Vitamine B6)** : association déconseillée car pouvant interférer avec l'activité de l'oxaliplatine.
- **Inducteurs (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) et les inhibiteurs (kétoconazole) du cytochrome CYP450 3A4** : association déconseillée de raison d'une possible diminution de l'efficacité et d'une majoration de la toxicité de l'irinotécan respectivement.