

Réseau Ville-Hôpital de Cancérologie du Val-de-Marne Ouest

Diarrhée

DANS LES AFFECTIONS CANCÉREUSES

Avec le soutien
de la Ligue contre
le cancer
du Val-de-Marne



décembre 2004
revu en juin 2006

TABLE DES MATIERES

DEFINITIONS	1	ENTEROCOLITE NEUTROPENIQUE	10
EVALUATION CLINIQUE	2	RADIOTHERAPIE ABOMINO-PELVIENNE	11
RECHERCHE DE SIGNES DE GRAVITE	2	FICHE DIETETIQUE	13
CAUSES ET FREQUENCE	3	PRISE EN CHARGE INFIRMIERE	14
CONSEQUENCES POTENTIELLES	4	RESUME	14
PHYSIOPATHOLOGIE	5	EVALUATION	15
ANTIDIARRHEIQUES	6	REFERENCES	16
TRAITEMENT	7		

Réseau Ville-Hôpital de Cancérologie du Val-de-Marne Ouest

Diarrhée

Réseau Ville-Hôpital de Cancérologie
du Val-de-Marne Ouest

• Onco 94 Ouest

CHSP – 24 rue Albert Thuret
94 669 Chevilly-Larue Cedex

Tél : 01 46 63 00 33 Fax : 01 46 63 19 28

email : onco94@wanadoo.com

Site internet : www.onco94.org

Association Loi 1901

n° SIRET : 443 872 411 00014 – n° APE : 913 E

GRUPE DE TRAVAIL ANIME PAR

♦ **Dr David Malka** • *Oncologue digestif* • IGR • Villejuif

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

- ♦ **Dr Frédéric Anxolabehere** • *Médecin généraliste* • Villejuif
- ♦ **Dr Olivier Bismuth** • *Médecin généraliste* • Thiais
- ♦ **Mme Geneviève Bridier** • *Infirmière libérale* • Chevilly-Larue
- ♦ **Mr Laurent Cenard** • *Coordonnateur Onco 94 Ouest* • Chevilly-Larue
- ♦ **Mr François Creachcadec** • *Infirmier libéral* • Champigny-sur-Marne
- ♦ **Dr Madeleine Favre** • *Médecin généraliste* • Vincennes
- ♦ **Mme Jane Gledhill** • *Cadre infirmier* • IGR • Villejuif
- ♦ **Mr Patrick Gouyon** • *Infirmier libéral* • Le Perreux-sur-Marne
- ♦ **Dr Bernard Legouy** • *Médecin généraliste* • Arcueil
- ♦ **Dr Ali Mansouri** • *Médecin généraliste* • Villejuif
- ♦ **Dr Philippe Marian** • *Médecin généraliste* • Arcueil
- ♦ **Dr Nicolas NGuyen Tat** • *Médecin généraliste* • Arcueil
- ♦ **M. John Pinte** • *Infirmier libéral* • Vitry-sur-Seine
- ♦ **Mr Françoise Rey** • *Infirmière libérale* • Rungis
- ♦ **Dr Pierre Ruffié** • *Oncologue thoracique* • IGR • Villejuif
- ♦ **Mme Sylvia Sanhueza** • *Infirmière libérale* • Le Plessis Robinson

DEFINITION DU CADRE

1

Exemple type

- La diarrhée post-chimiothérapie

2

Autres exemples

- Diarrhée radio-induite (irradiation abdomino-pelvienne)
- Entérocolite neutropénique
- Syndrome de malabsorption (résection du grêle)

3

Cas particuliers

- Allogreffe de moelle (GVH)

4

A éliminer

- Diarrhée due aux laxatifs
- Fausse diarrhée sur fécalome

5

Non traités

- Syndrome carcinoïde
- Syndrome de Zollinger-Ellison

1

DEFINITION

1

Diagnostic habituellement retenu

- La diarrhée est définie comme une émission de plus de trois selles non moulées sur une période de 24 heures.
- Eventuellement associée à des bruits intestinaux et à des douleurs abdominales à type de crampes

2

« Y penser systématiquement »

- Si chimiothérapie à risque
- Interroger le malade ou les patients
- Noter sur le cahier de suivi des patients
- Gestion journalière

EVALUATION CLINIQUE

A l'interrogatoire :

- Fréquence des selles
- Leur consistance : diarrhée aqueuse, selles molles, steatorrhée, ...)
- Présence de sang et/ou de mucus, couleur
- Horaire, début et durée de l'épisode
- Antécédents chirurgicaux : gastrectomie - résection iléale ou colique
- Douleur
- Fièvre
- Amaigrissement
- Signes de malabsorption
- Alternance diarrhée et constipation
- Prise d'un traitement à base de laxatifs, antibiotiques ou antiinflammatoires stéroïdiens

2

RECHERCHE DE SIGNES DE GRAVITE

1 Evaluation par rapport à l'état basal

2 Selon l'échelle NCI-CTC - Version 3

(Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute)
(Voir tableau page 15)

3 Signes de gravité

- Plus de six selles/jour
- Rectorragies (lésions sévères)
- Crampes, douleurs (iléus ?)
- Fièvre (neutropénie) → numération formule sanguine obligatoire
- Signes orthostatiques (retentissement : déshydratation)
- Vomissements

4 Durée

- Résistance au traitement à 48h

5 Contexte

- Personne âgée (>60 ans)
- Femme
- Comorbidité
- Chimiothérapie par CPT11

CAUSES ET FREQUENCE

• 10 % des cancers avancés

- 1 **Chimiothérapies à risque**
 - Fluoropyrimidines (5 à 25% grade > 2)
5 Fluoro-uracile (5FU)
 - Capecitabine (Xeloda®)
 - Raltitrexed (Tomudex®)
 - Camptothécines (5 à 35% grade > 2)
Irinotécan (CPT11 = Campto®) + 5 FU (FOLFIRI*)
Topotecan
Autres chimiothérapies
Docetaxel (Taxotere®)
Cisplatine, cytarabine, oxaliplatine
- 2 **Chimiothérapie aplasante**
Entérocolite neutropénique
- 3 **Radiothérapie abdominale, pelvienne**
(± chimiothérape concomitante)
- 4 **Maladie intestinale**
Grêle court et/ou grêle radique, maladies inflammatoires intestinales (Crohn, RCH)
- 5 **Facteurs de risque**
> 60 ans, femme, comorbidité (dénutrition, diabète, splénectomie)
cholestase (CPT11), maladie de Gilbert (CPT11), déficit en DPD (5 FU)**
- 6 **Allogreffe de moelle**
(GVH digestive)

* Chimiothérapies utilisées essentiellement dans les cancers colo-rectaux

** Dihydropyrimidine déshydrogénase

CONSEQUENCES POTENTIELLES

- 1 Altération de la qualité de vie
- 2 Report de cures, diminution des doses, non compliance
- 3 Augmentation des coûts (hospitalisation, perfusion)
- 4 Cliniques et biologiques :
 - Déshydratation
 - Troubles électrolytiques (hypokaliémie)
 - Insuffisance rénale
 - Défaillance cardiaque
 - Translocation bactérienne → sepsis

MESSAGES

TRAITER PRECOCEMENT
EDUQUER LE PATIENT
INFORMER LE MEDECIN GENERALISTE

PHYSIOPATHOLOGIE

Diarrhée : Mécanismes

- Motrice
- Volumogénique
- Osmotique (substances non absorbables)
- Post-résection (grêle court, colectomie)
- Exsudative (lésions muqueuses étendues)
- Sécrétoire

Chimio-induite

+/-
0
+/-
+/-
+
+++

Tractus gastro-intestinal : renouvellement rapide → « cible » des cytotoxiques

= **Diarrhée aiguë (H24-96) sécrétoire (et exsudative) multifactorielle :**

- Epithélium (villosités) : nécrose (↘ absorption, ↘ bordure en brosse)
- Cryptes : apoptose, ↘ maturation (↗ cellules immatures sécrétoires)
 - Exsudation protéique
 - Inflammation, nécrose épithéliale, infections opportunistes ↗ si immunodéprimé, neutropénie, post-antibiotique (↗ sécrétion)
 - Malabsorption / hypersécrétion hydro-électrolytique intestinale du grêle dépassant les capacités absorbatives coliques
 - Malabsorption glucido-protidique

Exemple particulier du CPT 11

Diarrhée précoce (J1) : sécrétoire cholinergique (larmoiement, salivation, ...)

→ Prévention / traitement : atropine SC

Diarrhée tardive (J2-14) : sécrétoire et exsudative par accumulation muqueuse intestinale du métabolite actif SN38 (glycuroconjugaison hépatique par l'UGT1A1, glycuronidase dont le déficit congénital constitue la maladie de Gilbert), puis excrétion biliaire.

ANTIDIARRHEIQUES

1

Opiacés ralentisseurs du transit intestinal

(inhibent via récepteurs opioïdes le relargage d'acétylcholine par le système nerveux entérique efférent) :

- Diphénoxylate (Diarsed®)
- **Lopéramide** (Imodium®) (également un peu antisécrétoire)
- Morphine (également un peu antisécrétoire), codéine

2

Agents pro-absorbants

- Glucose, acides aminés, solutions de réhydratation orale
- Clonidine (Catapressan®) (également ralentisseur du transit et antisécrétoire)

3

Agents antisécrétoires

- Somatostatine, **octréotide** (également ralentisseurs du transit et pro-absorbants)
- Inhibiteurs de la calmoduline (chlorpromazine, loperamide)
- Inhibiteurs de l'enképhalinase : **racecadotril (Tiorfan®)**
- Berbérine (herbe asiatique)
- Inhibiteurs des canaux chlore
- Aspirine, AINS (coxibs)
- Acide nicotinique

4

Adsorbants

- Argiles, psyllium, bismuth, charbon activé, pectine
- Cholestyramine (Questran®) efficace dans la diarrhée par malabsorption des sels biliaires (effet « détergent » des sels biliaires sur la muqueuse colique lorsque les sels biliaires ne sont plus réabsorbés dans l'iléon terminal, à la suite d'une iléopathie (Crohn, iléite radique...) ou d'une résection chirurgicale)
- Kaolin (Kaologeois®, Karayat®, Gastopasc®)

TRAITEMENT

1 Diarrhée grade 1-2 non compliquée : gestion à domicile :

Absence de fièvre, sepsis, neutropénie, nausées / vomissements, crampes, rectorragie franche, AEG ou déshydratation

● Arrêt des facteurs aggravants :

- Prokinétiques (Primperan®, Prépulsid®), laxatifs, antiacides, antibiotiques, AINS
- Caféine, alcool, épices, produits laitiers (jusqu'à 7 jours après la fin de la diarrhée), graisses, fibres, légumes fermentescibles, jus d'orange ou riches en sorbitol (prune, pomme...), suppléments nutritionnels hyperosmolaires

● Hydratation orale large : $> 35\text{ml/kg/24h} = 8\text{-}10$ grands verres/j = 1/h

● Alimentation légère : repas fractionnés fréquents (riz, banane, ...) (voir feuille diététique).

- Education sur signes d'alarme : symptômes orthostatiques, ...

● Loperamide (> diphenoxylate) : 4 mg dose initiale, puis 2 mg/4h ou après chaque selle non formée (<16 mg/24h) (risque : iléus iatrogène)

● Réévaluation précoce (H24) :

→ Si évolution favorable :

- Réalimentation solide progressive
- Loperamide poursuivi 12 h après dernière selle non formée

→ Si diarrhée persistante, grade 1-2 et non compliquée :

- Loperamide haute dose : 2 mg/2h
- Antibiotique per os (exemple : fluoroquinolone)

2 Diarrhée grade 1-2 non compliquée résistant après 48h de loperamide : expertise hospitalière demandée

Absence de fièvre, sepsis, neutropénie, nausées/vomissements, crampes, rectorragie franche, AEG, ou déshydratation

MG / Urgences / HDJ : examen :

- Général : fièvre, PA, déshydratation
- Abdominal : défense, bruits hydro-aériques, état cutané périanal / péri-stomial

Ionogramme - créatininémie : → +/- réhydratation PO/IV**NSF - coproculture :**

→ **Fièvre, neutropénie ou infection** (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli, clostridium perfringens, B. cereus, G. lamblia, rotavirus, adénovirus...*) : fluoroquinolone PO

→ **Toxine (ELISA) *clostridium difficile*** (Antibiotiques, anaérobiose (par desquamation & nécrose épithéliales), suppression chimio-induite de la flore intestinale, exsudation protéique (→ inhibition des protéases anti-toxines) : métronidazole ou vancomycine PO

Arrêt loperamide (risque : mégacôlon toxique, si colite infectieuse)**Antidiarrhéique de 2^{ème} ligne :**

- Chlorhydrate de morphine (10mg/ml, X-XV gouttes PO/3-4h)
- Budesonide (Entocort®) 9mg/j PO
- Octréotide SC (*voir page suivante*)

3 Diarrhée grade 3-4 compliquée : hospitalisation d'urgence

Existence de fièvre, sepsis, neutropénie, nausées / vomissements grade 2, crampes, rectorragie franche, AEG, ou déshydratation

- **Ionogramme - créatininémie** : +/- réhydratation IV
- **NFS - coproculture** : → antibiotiques
- **Si loperamide** : arrêt (d'ailleurs moins efficace et +/- dangereux : iléus iatrogène)
- **Octréotide (Sandostatine®)**
 - 100-150 µg/8h SC, ou 25-50 µg/h IV (déshydratation sévère, thrombopénie)
 - jusqu'à ➤ 500 µg/8h SC ou IV bolus
 - Durée : < 5 jours (ou + si répondeur toujours symptomatique ?)
 - Tolérance : bonne (allergie, douleur, iléus & hyperglycémie modérés)
 - Efficacité :
 - 5FU : < loperamide, efficacité = 60-100% en < 3 jours
 - GVH digestive : efficacité = 75% (50-90%) en < 3 jours
 - Petits essais non randomisés ou non contrôlés, coût, voie SC, pas d'AMM, encore peu pratiqué en France
- **Traitement : jusqu'à H24 après résolution de la diarrhée**
- **Arrêt chimiothérapie jusqu'à résolution complète ; reprise à doses réduites.**

AUTRES ANTIDIARRHEIQUES

10

- Loperamide + racecadotril (Tiorphan®) 100mg x 3/j PO (proposé pour la diarrhée induite au PT11)
- Octréotide retard (Sandostatine LAR®) :
 - Syndrome carcinoïde, vipomé : 30mg/28 j x 1 IM (= 200µg x 3/j SC)
 - Débuter 7-14 jours avant J1 prochaine cure
 - Prophylaxie ? (Allogreffe de moelle, radiothérapie, antécédent de diarrhée chimio-induite)
- Supplémentation en glutamine ("fuel" entérocytaire)
- Alcalinisation orale (prévention de la diarrhée induite par CPT11)
- Probiotiques (diarrhée radio-induite)
- Gomme de guar, pectine
- Charbon activé (prévention, de la diarrhée induite par CPT11)
- Celecoxib (Celebrex®) (diarrhée induite par la capecitabine (Xeloda®) ou le CPT11)
- Keratinocyte Growth Factor (KGF)
- Interleukine 15 (diarrhée induite par le 5FU ou le CPT11)
- Thalidomide

ENTEROCOLITE NEUTROPENIQUE

- Après chimiothérapie aplasante (hémopathies malignes)
- Douleurs abdominales, fièvre, neutropénie, diarrhée parfois sanglante
- Rectoscopie : ulcérations muqueuses, maximum lésionnel : iléo cæcal
- Evolution nécosante liée à la colonisation bactérienne secondaire
- ASP : iléus paralytique +/- pneumatose pariétale +/- pneumopéritoine
- Mortalité : 20-50%, fonction de la régénération médullaire
- Traitement :
 - Aspiration digestive, antibiotiques, nutrition parentérale totale
 - +/- chirurgie (sepsis grave, perforation)

RADIOTHERAPIE ABDOMINO-PELVIENNE

- **Diarrhée sécrétoire (et exsudative) : 50% des cas (grade 3-4 : 20%)**
- **Nécrose, apoptose, inflammation, ulcérations, infection**
- **+/- aggravée par une chirurgie (K rectum), ou une chimiothérapie concomitante**
- **Nécessite parfois l'interruption de la radiothérapie (→ ↘ contrôle local, ↘ survie)**
- **Incidence et sévérité : selon dose totale et par fraction, champs d'irradiation, et sites**
- **Début : pic à la 3ème semaine**
- **Traitement :**
 - +/- hospitalisation (+/- HAD, HDJ)
 - Loperamide, tant que dure la diarrhée (grade 1-2 non compliquée) et/ou la radiothérapie
 - Ionogramme, NFS, coproculture : non systématiques
 - Antibiotiques : +/- aggravation de la diarrhée !
 - Octréotide : généralement inutile si diarrhée grade 3-4 isolée ; peut diminuer le risque d'arrêt de la radiothérapie
- **Prévention :**
 - Sucralfate (Ulcar® 1-2g x 2-6/j), salicylates (aspirine, sulfasalazine, ...); essais contrôlés randomisés discordants

GVH DIGESTIVE

Problème hospitalier

- **Diarrhée après allogreffe de moelle :**
 - < J20 : chimiothérapie haute dose, irradiation corporelle totale
- **J10-100 : GVH digestive (pic : J60), infections**
- **GVH digestive : diarrhée sécrétoire souvent sévère :**
 - Grade 3 : > 1500ml/24h (enfant : > 15ml/kg/24h)
 - Grade 4 : douleur sévère +/- iléus
- **Fréquence de la GVH digestive après allogreffe de moelle : 40%**
- **Lésions muqueuses : indiscernables de celles induites par la chimiothérapie ou les infections (iléon terminal, côlon droit)**
- **Lymphocytes T cytotoxiques alloréactifs dérivés du donneur**
- **Diagnostic positif et différentiel : endoscopies digestives haute et basse avec biopsie, coprocultures, recherche HSV,CMV, *Cryptosporidium***
- **Traitement :**
 - Octréotide 500µg x 3/j IV, moins de 7j ou jusqu'à 24h après résolution de la diarrhée
 - Continuer immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, MTX)
 - Prednisone : 2mg/kg/j IV
 - Si non réponse à J3-4 : globulines anti-thymocytes, ...

FICHE DIETETIQUE

Conseils alimentaires en cas de diarrhée

Aliments à supprimer

- Le lait et les produits laitiers (yaourt, fromage blanc, petits suisses, crèmes)
- Tous les légumes crus et cuits (sauf : c.f. infra)
- Tous les jus de fruits
- Les glaces
- Les boissons glacées

Aliments antidiarrhéiques

- Carotte cuite (purée de carottes)
 - Eau de riz, riz
 - Crème de riz, crème de riz-tapioca
 - Compote pomme-coing, compote banane-tapioca
 - Gelée de coing, gelée de pomme
 - Lait DIARGAL, lait AL110 (pharmacie).
- Possibilité de réaliser des laitages avec ces deux laits.

Aliments autorisés

- Fromage à pâte pressée, cuite (gruyère, édam, comté, mimolette, crème de gruyère)
- Viande, poisson, œufs
- Pâtes, semoule, tapioca
- Pomme de terre en petites quantités sauf purée
- Banane mûre ou pochée éventuellement écrasée
- Matière grasse crue : beurre, margarine, huile en quantité modérée
- Coca-cola dégazé, jus de pomme, bouillon de fruits ou légumes

Boisson en quantités suffisantes souvent et par petites quantités.

Lorsque les selles sont à nouveau moulées, réintroduire progressivement :

- Les fruits cuits en compote
- Les laitages
- Les légumes verts en purée, puis entiers
- Le lait

PRISE EN CHARGE INFIRMIERE

- 1 **Education des patients**
 - Pas de sous-déclaration
 - Pas de régime prophylactique
 - Consultation et auto-traitement précoce
- 2 **Prise en charge diététique (personne ressource)**
(Voir page 13)
- 3 **Inviter le patient à une bonne hydratation par voie orale si possible, sinon par voie entérale**
- 4 **Prise en charge de la douleur**
- 5 **Maintenir une hygiène rigoureuse au niveau de la literie**
- 6 **Faire la toilette de la zone péri-anale avec du linge de toilette à usage unique**
- 7 **Accompagnement aux toilettes ou préférer la chaise percée près du lit**
- 8 **Le plat bassin et les changes complets restent une épreuve humiliante à aborder avec délicatesse, attention et douceur.**

14

RESUME

- 1 **Impact de la diarrhée chimio-induite sur la qualité de vie, la survie, l'efficacité du traitement, son coût**
- 2 **Chimiothérapie (e.x. 5FU, CPT11) :**
 - Diminuer les dose si diarrhée pendant l'intercure
 - Reporter la cure si diarrhée persistant à J -1
- 3 **Education des patients (pas de sous-déclaration, pas de régime prophylactique, consultation / auto-traitement précoces)**
- 4 **Evaluation par rapport à l'état basal :**
 - **Signes de sévérité** : > 6/j, nausées/vomissements > grade 2, rectorragie franche, crampes abdominales sévères, fièvre, neutropénie, déshydratation, AEG
 - **Durée, comorbidité, contexte**
- 5 **Traitement précoce, avec réévaluation rapide (H12 puis H24) :**
 - **Grade 1-2** : hydratation PO, loperamide 4mg puis 2mg/4h (/2h à H24 si persistance) à continuer jusqu'à 12h après résolution de la diarrhée
 - **Résistance à H48 ou grade 3-4** : hospitalisation, ionogramme - créatininémie - NFS - coproculture, hydratation IV, fluoroquinolone si résistance à H24, fièvre, neutropénie ou infection), arrêt loperamide, octréotide 100-150 µg 3/j SC (voire +), < 5j (voire +)

EVALUATION

Sévérité de la diarrhée	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Fréquence/jour Nombre de selles (☞ par rapport à état basal : colectomie, RT, ...)	<4	4 - 6	>7	-
Retentissement Signes de sévérité	-	-	fonctionnel Fièvre (neutropénie ?) Sang (lésions sévères) Crampes, douleurs (iléus) Signes orthostatiques (déshydratation ?)	vital
Durée	+			
Contexte >60 ans, femme, comorbidité, CPT11, Allogreffe moelle				

REFERENCES

- ◆ *Wadler S et al : Review Article
Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy induced diarrhea
J Clin Oncol 16 / 3169-3178*
- ◆ *Kornblau S. : Special Article
Management of Cancer Treatment - Related Diarrhea ; Issues and Therapeutic Strategies
Journal of Pain and Symptom Management ; 2000, 19 : 118-129*
- ◆ *Seminars in Oncology Nursing : 2003, Vol 19, suppl 3
Management of patients with cancer treatment - induced diarrhea*
- ◆ *Saltz LB : Review
Understanding and managing chemotherapy - Induced Diarrhea
Supportive Oncology : 2003 ; 1 : 35-46*
- ◆ *Benson Al. Br. et al : Special Article
Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment - Induced Diarrhea
J. Clin. Oncol 2004, 22 : 2918-2926*

NOTES

Diarrhée



Réseau Ville-Hôpital de Cancérologie du Val-de-Marne Ouest • Onco 94 Ouest
CHSP – 24 rue Albert Thuret – 94 669 Chevilly-Larue Cedex
Tél : 01 46 63 00 33 Fax : 01 46 63 19 28
email : contact@onco94.com - Site internet : www.onco94.org
Association Loi 1901 - n° SIRET : 443 872 411 00014 – n° APE : 913 E
La Ligue contre le cancer. Comité du Val-de-Marne Tél. : 01 48 99 48 97