

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 047/22

PRÉVALENCE DES DIARRHÉES EN ONCOLOGIE

EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/02/2022

PAR

Mlle. Imane LOULIDI

Née le 07 Avril 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Diarrhée - Oncologie - Traitement anticancéreux - Lopéramide

JURY

- | | |
|---|------------|
| M. FETOHI MOHAMED..... | PRÉSIDENT |
| Professeur d'Oncologie Médicale | |
| M. BAZINE AZIZ | RAPPORTEUR |
| Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale | |
| M. SINAA MOHAMED..... | } JUGES |
| Professeur Agrégé d'Anatomie pathologique | |
| M. EDDOU HICHAM..... | |
| Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique | |
| M. ZINEBI ALI..... | |
| Professeur Agrégé de Médecine interne | |

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTES DES FIGURES	7
INTRODUCTION.....	10
MATERIELS ET METHODES	13
RESULTATS	16
DISCUSSION	37
I. Généralités.....	38
A. Définitions	38
B. Physiopathologie	39
II. Diarrhée en oncologie	41
A. Signes cliniques et symptômes d'alarme :.....	41
1. Interrogatoire :.....	41
2. Examen clinique	42
B. Classification :.....	44
C. Examens paracliniques :	45
1. Examens microbiologiques	45
2. Examens radiologiques.....	45
3. Endoscopie.....	46
D. Causes de la diarrhée en oncologie.....	46
1. Diarrhées dues aux chimiothérapies	46
a) Epidémiologie.....	46
b) Mécanismes.....	47
c) Facteurs de risque	48
d) Molécules incriminées.....	49

2. Diarrhées sur thérapies ciblées	53
3. Diarrhées sur radiothérapie	54
4. La diarrhée due à l'immunothérapie :.....	58
5. Diarrhée due à l'hormonothérapie	59
6. Autres causes de la diarrhée en oncologie :.....	59
a) Diarrhée comme symptôme relatif à la tumeur :.....	59
b) Clostridium difficile	61
c) Nutrition entérale	61
d) Interventions chirurgicales	62
E. Prise en charge.....	63
1. Remplissage et correction des déséquilibres électrolytiques:	63
2. Traitement pharmacologique	66
a) Les ralentisseurs du transit :	66
b) Les antis sécrétoires :	67
c) Le budésonide	68
d) Antibiothérapie.....	68
e) Les probiotiques	69
f) Le charbon activé.....	69
3. Approche nutritionnelle	69
F. Conséquences sur le traitement et évolution.....	74
CONCLUSION	76
RESUMES.....	79
ANNEXES	85
BIBLIOGRAPHIE.....	88

LISTE DES

ABREVIATIONS

5-FU	: Le 5-fluorouracile
ANSM	: L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BRAT	: Bananas Rice Applesauce and Toast
CDK	: Kinase dépendante des cyclines
CHIP	: La Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
CPT-11	: L'irinotécan
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4
CT-scan	: Computed Tomography
DLP	: la Doxorubicine liposomale pégylée
DPD	: La dihydropyrimidine deshydrogenase
ECOG	: Le système de l'Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Récepteur de l'EGF
EIA	: Enzyme immunoassays
FSC	: La formule sanguine complète
GnRH	: Gonadotrophin-Releasing Hormone
GPCO	: Le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique
Gy	: Gray
IMC	: L'indice de masse corporelle
IPP	: Les inhibiteurs de la pompe à protons
LV	: Le leucovorin
mTOR	: mammalian target of rapamycin
OAP	: Œdème aigu du poumon
OMS	: L'organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PARP	: poly (ADP-ribose) polymérase
PD-1	: Programmed Death 1
PGNx	: Réseau national de pharmacogénétique
SIBO	: Small Intestinal Bacterial Overgrowth
SRO	: Soluté de réhydratation orale
TKI	: Tyrosine Kinase inhibitors

UH2 : Le Dihydrouracile

USA : United States of America

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Classification selon le CTCAE	15
Figure 2 : Répartition de la population étudiée selon l'âge	17
Figure 3 : Répartition de la population étudiée selon le sexe	18
Figure 4 : Répartition de la population étudiée selon la présence ou non d'antécédents	19
Figure 5 : Répartition des patients selon la localisation tumorale	20
Figure 6 : Répartition des patients selon le stade de leurs cancers	21
Figure 7 : Répartition des patients selon le traitement reçu	22
Figure 8 : Répartition des patients selon la survenue ou non de diarrhée	23
Figure 9 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon le sexe	24
Figure 10 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon le sexe	25
Figure 11 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon leur localisation tumorale	26
Figure 12 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon le stade tumoral	27
Figure 13 : Répartition des patients ayant eu une diarrhée par rapport au traitement	28
Figure 14 : Répartition des patients ayant eu une diarrhée selon la molécule utilisée	30
Figure 15 : Répartition des patients selon leurs traitements par mono ou poly- chimiothérapie	30
Figure 16 : Répartition des patients selon leurs protocoles de chimiothérapie	31
Figure 17 : Répartition des patients selon les signes associés, en comparaison au total des patients ayant présenté une diarrhée	32
Figure 18 : Répartition des patients selon le grade de la diarrhée	33
Figure 19 : Répartition des patients selon le mode de prise en charge	34

Figure 20 : Répartition des patients selon leur besoin de réduction de la dose de chimiothérapie.....	35
Figure 21 : Répartition des patients selon l'évolution de leurs symptômes	36
Figure 22 : Échelle de Bristol : échelle visuelle répartissant les selles humaines.....	39
Figure 23 : Tableau représentant les signes cliniques de gravité pourvoyeurs de complications.....	43
Figure 24 : Représentation des mécanismes physiopathologiques des diarrhées dues aux chimiothérapies	47
Figure 25 : ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status	49
Figure 26 : Physiopathologie de la diarrhée due aux radiothérapies.....	54
Figure 27 : Prise en charge des déséquilibres électrolytiques.....	65
Figure 28 : Approche nutritionnelle chez les patients présentant une diarrhée	71
Figure 29 : Prise en charge d'une diarrhée non compliquée.....	72
Figure 30 : Prise en charge d'une diarrhée compliquée ou non résolue.....	73

INTRODUCTION

La réduction significative de la mortalité due aux cancers durant les 3 dernières décennies est le résultat des diagnostics précoces après le développement de programmes de dépistage plus performants. Les milieux développés ont plus de chance de développer une pathologie tumorale que ceux de milieux moins favorisés. Ceci a pour cause le mode de vie et les facteurs environnementaux. Toutefois, le taux de survie à 10 ans est en augmentation, surtout dans les pays développés.

Pendant que la sensibilisation de l'impact psychologique et social sur les patients cancéreux est en augmentation, les effets secondaires sur les patients, notamment les symptômes physiques dus aux traitements ne bénéficient pas d'autant d'attention.

Les manifestations gastro-intestinales sont très fréquentes chez plusieurs groupes de patients en oncologie, et ne sont pas limitées qu'aux patients présentant un cancer digestif et un traitement relatif à celui-ci.

La diarrhée est l'une des plaintes les plus fréquentes chez les patients cancéreux. Elle est définie selon l'OMS comme étant l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour la personne concernée.

Son étiologie est généralement facilement diagnostiquée, mais le traitement peut ne pas être aussi simple. En effet, un traitement dirigé spécifiquement contre la cause de la diarrhée n'est pas toujours possible en oncologie, par conséquent on ne fait appel qu'aux traitements symptomatiques.

Elle est habituellement classée selon la durée (aigu ou chronique), les caractéristiques cliniques (la fréquence, le volume, la consistance, l'issue de sang) et les mécanismes physiopathologiques.

Elle peut menacer le pronostic vital par le biais de la déshydratation, des troubles hydro-électrolytiques et de la malnutrition qu'elle engendre.

Selon sa gravité, des réductions de doses de traitements anticancéreux ou carrément un arrêt peuvent être nécessaires, impliquant un résultat moins optimal.

Devant l'importance de la question, on a mené une étude transversale au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période d'un mois, allant de mois de Novembre 2021 jusqu'au mois de Décembre 2021, ayant pour objectif d'étudier la prévalence de la diarrhée chez les patients cancéreux.

MATERIELS

ET METHODES

I. Cadre et période de l'étude

Il s'agit d'une étude mono-centrique, transversale ayant pour but l'étude de la prévalence de la diarrhée chez les patients en oncologie, menée au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Notre étude s'est étalée sur une période de 1 mois allant du mois de Novembre 2021 au mois de Décembre 2021, et concerne 60 patients.

II. Sélection des patients

A. Critères d'inclusion

- Patients de 18 ans ou plus
- Désirant participer à l'étude
- Ayant un cancer confirmé
- Se présentant à l'hôpital du jour du service d'oncologie

B. Critères d'exclusion

- Patients de moins de 18 ans
- Patients ne souhaitant pas participer à l'étude.

III. Méthodes d'études

A. Recueil des données

Les dossiers inclus dans l'étude étaient ceux de patients se présentant à l'hôpital du jour du service d'oncologie.

On a recueilli les données grâce à une fiche d'exploitation individuelle (Annexe 1) contenant en résumé les paramètres suivants :

- Données relatives à l'identité du patient et ses antécédents
- Données relatives à sa pathologie tumorale
- Données relatives à la diarrhée

La diarrhée a été classée selon la classification du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Figure 1 : Classification selon le CTCAE [1]

B. Saisie et analyse des données

On a saisi et analysé nos données grâce au logiciel Microsoft Office Excel 2013. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyenne +/- écart type.

C. Considérations éthiques

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. Données sociodémographiques

1. Nombre de patients

Durant la période de l'étude s'étalant du mois de Novembre jusqu'au mois de Décembre 2021, nous avons retenu 60 patients.

2. Age

La moyenne d'âge de la population étudiée était de 53.8 avec des extrêmes de 18 et de 76 ans.

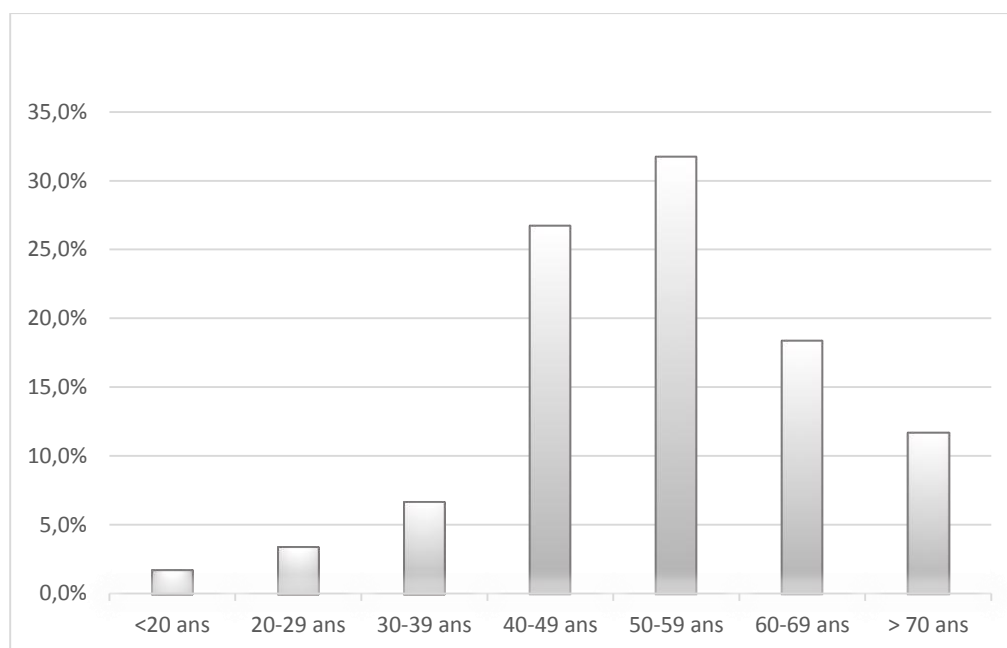


Figure 2 : Répartition de la population étudiée selon l'âge

3. Sexe

Sur 60 patients étudiés, 32 était de sexe féminin et 28 de sexe masculin.

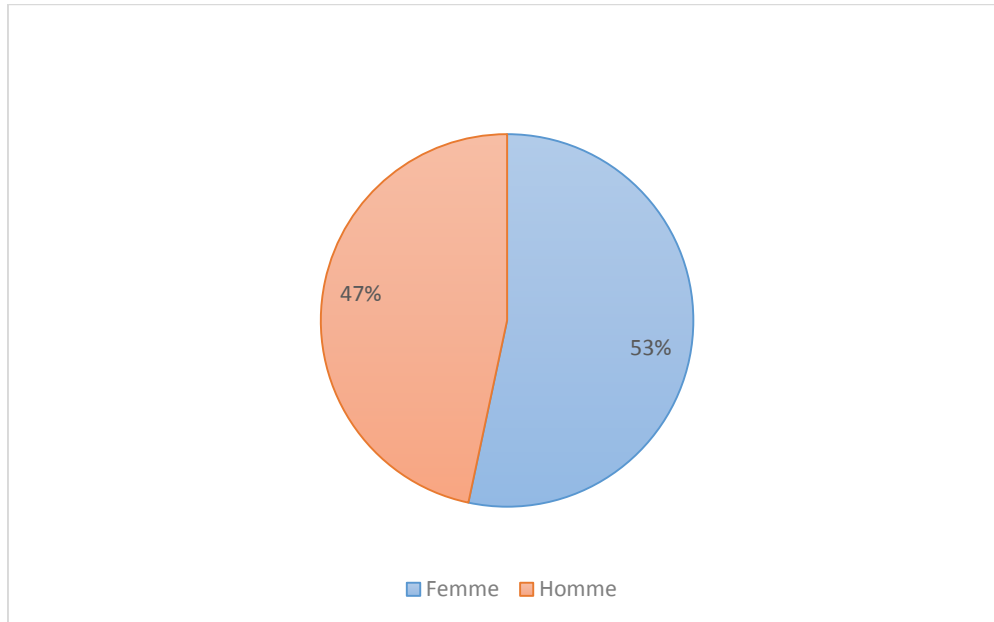


Figure 3 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

II. Antécédents

Parmi les 60 patients étudiés, 16 présentaient des antécédents, soit 27%.

5 patients étaient suivis pour un diabète de type 2

4 patients étaient suivis une hypertension artérielle

2 patients ont présenté des lithiases rénales

1 patient présentait une anémie hémolytique

1 patient présentait un antécédent psychiatrique non documenté

1 patient présentait une maladie cœliaque

1 patient avait subi une néphrectomie

1 patient avait subi une splénectomie

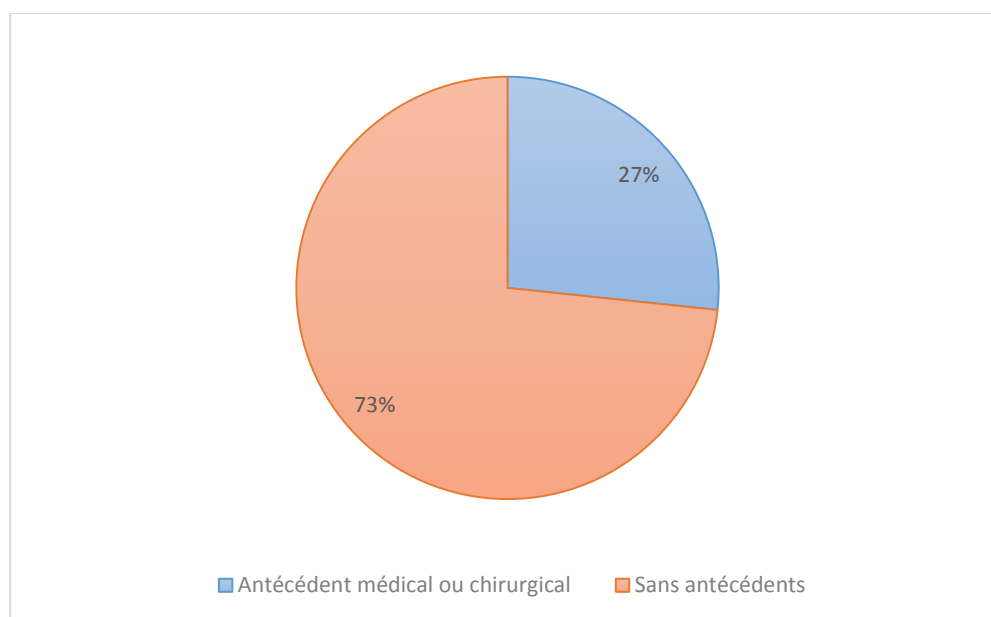


Figure 4 : Répartition de la population étudiée selon la présence ou non d'antécédents

III. Données relatives à la pathologie cancéreuse

1. Localisation tumorale

La répartition selon la localisation était la suivante :

19 personnes présentaient un cancer du sein, soit 31.7%

13 personnes présentaient un cancer digestif, soit 21.7%

11 personnes présentaient un cancer pulmonaire, soit 18.3%

7 personnes présentaient un cancer génito-urinaire, soit 11.7%

6 personnes présentaient un cancer de la sphère ORL, soit 10%

4 personnes présentaient un cancer musculo-squelettique, soit 6.7%

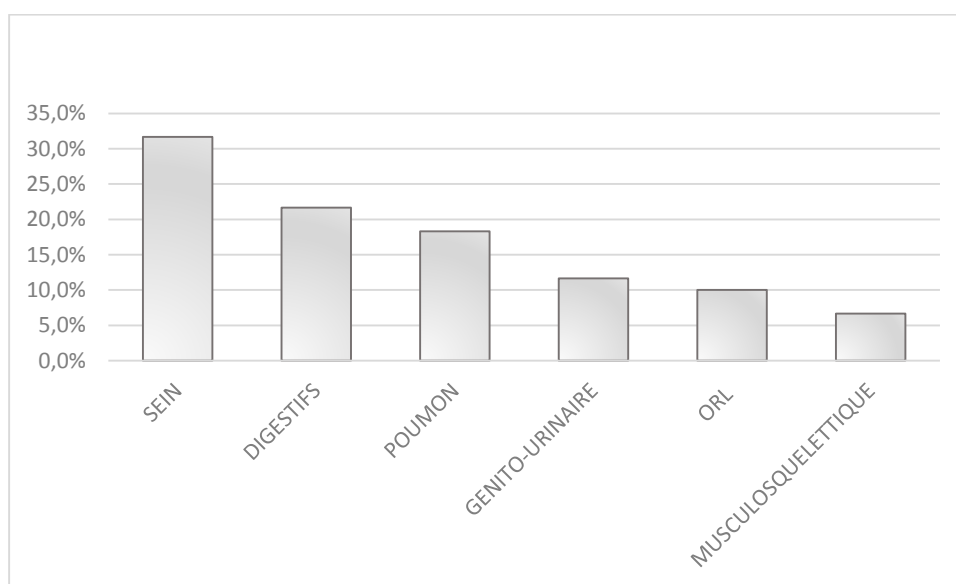


Figure 5 : Répartition des patients selon la localisation tumorale

2. Stade du cancer

Dans la population étudiée, 36 patients présentaient un cancer de stade avancé, soit 60%, et 24 présentaient un cancer localisé, soit 40%.

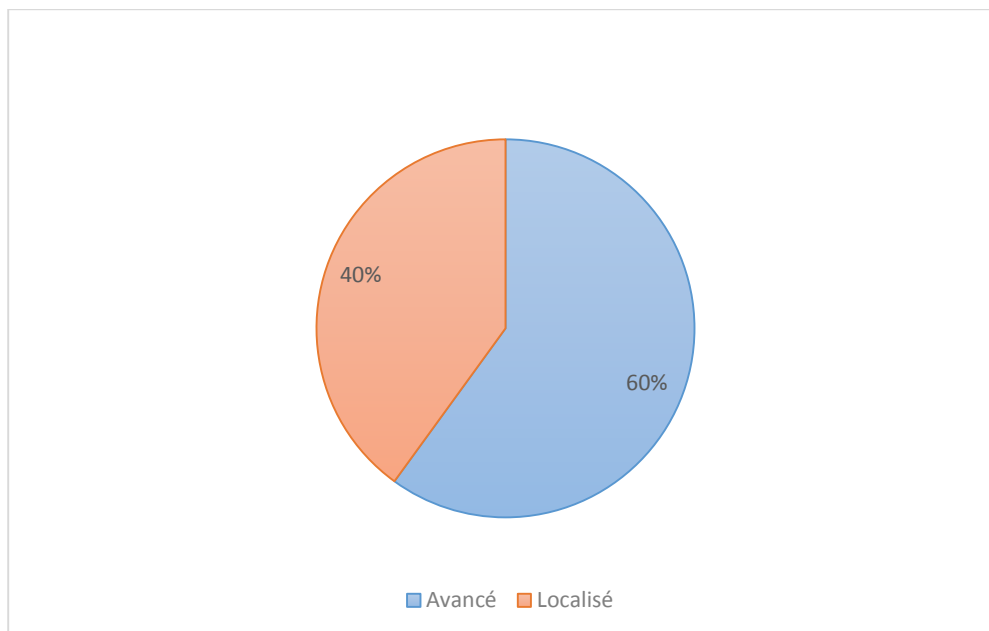


Figure 6 : Répartition des patients selon le stade de leurs cancers

3. Le traitement reçu

Dans notre série de 60 patients :

44 patients étaient sous chimiothérapie, soit 73%

18 patients avaient subi une intervention chirurgicale, soit 30%

10 patients avaient reçu une radiothérapie, soit 17%

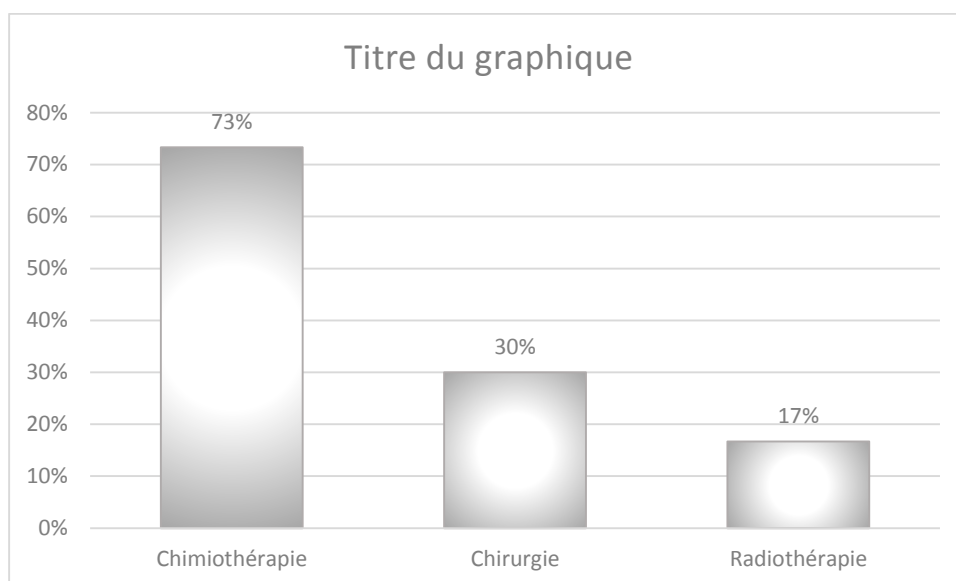


Figure 7 : Répartition des patients selon le traitement reçu

Les molécules de chimiothérapie les plus utilisées étaient :

Molécule de chimiothérapie	Nombre de patients l'ayant reçu
Carboplatine	11
Paclitaxel	11
Oxaliplatine	8
Cyclophosphamide	8
Docetaxel	7
Doxorubicine	7
Gemcitabine	6
Capécitabine	5
Fluroro-uracile	3
Epirubicine	2
Ifosfamide	2

IV. Données relatives aux patients présentant la diarrhée :

Parmi la population étudiée qui est de 60 patients, 26 ont rapporté au moins un épisode de diarrhée. La fréquence par conséquent est celle de 43%.

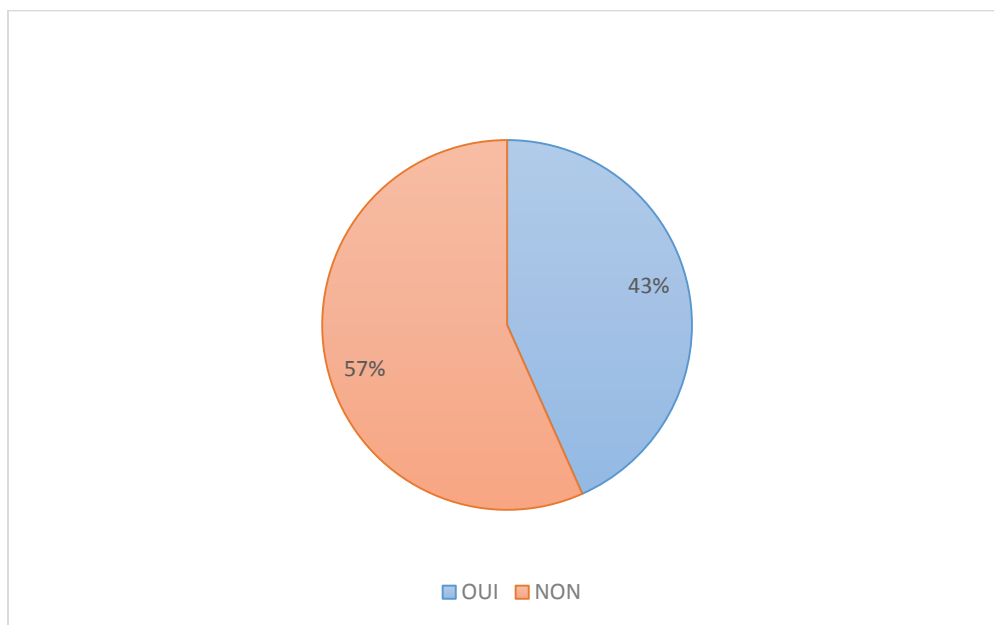


Figure 8 : Répartition des patients selon la survenue ou non de diarrhée

1. Sexe

Parmi ces patients, 20 étaient de sexe féminin et seulement 6 étaient de sexe masculin.

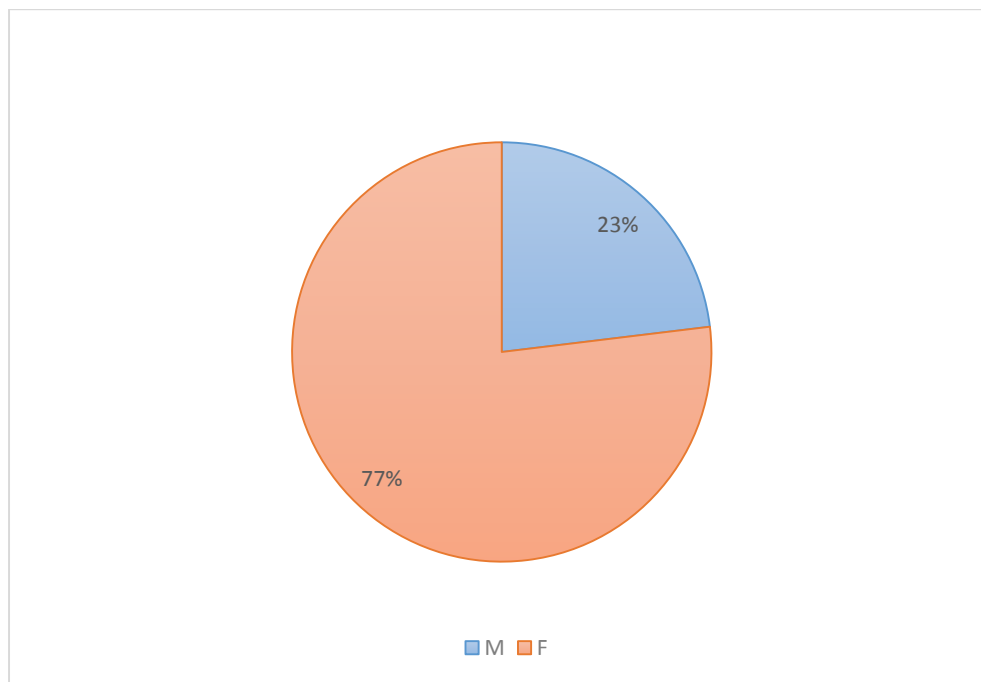


Figure 9 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon le sexe

2. Age

La moyenne d'âge des personnes présentant la diarrhée était de 47 ans avec des extrêmes de 36 et de 65 ans.

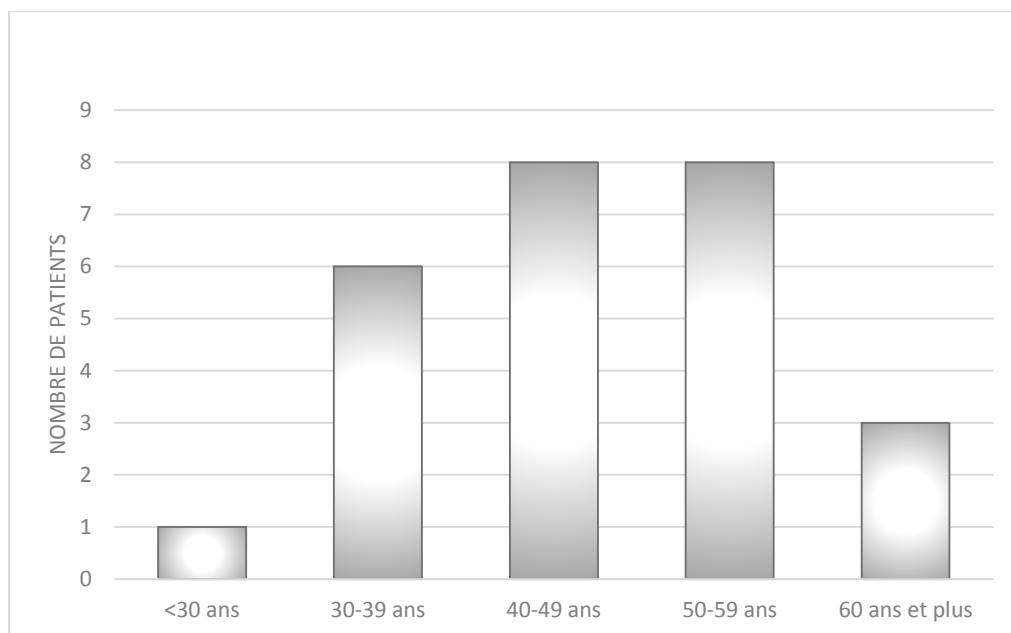


Figure 10 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon le sexe

3. Localisation tumorale

Parmi les 26 patients présentant la diarrhée,

11 présentaient un cancer du sein, soit 42%

6 présentaient un cancer digestif, soit 23%

6 présentaient un cancer pulmonaire, soit 23%

2 présentaient un cancer génito-urinaire, soit 8%

Et 1 présentait un cancer musculo-squelettique, soit 4%

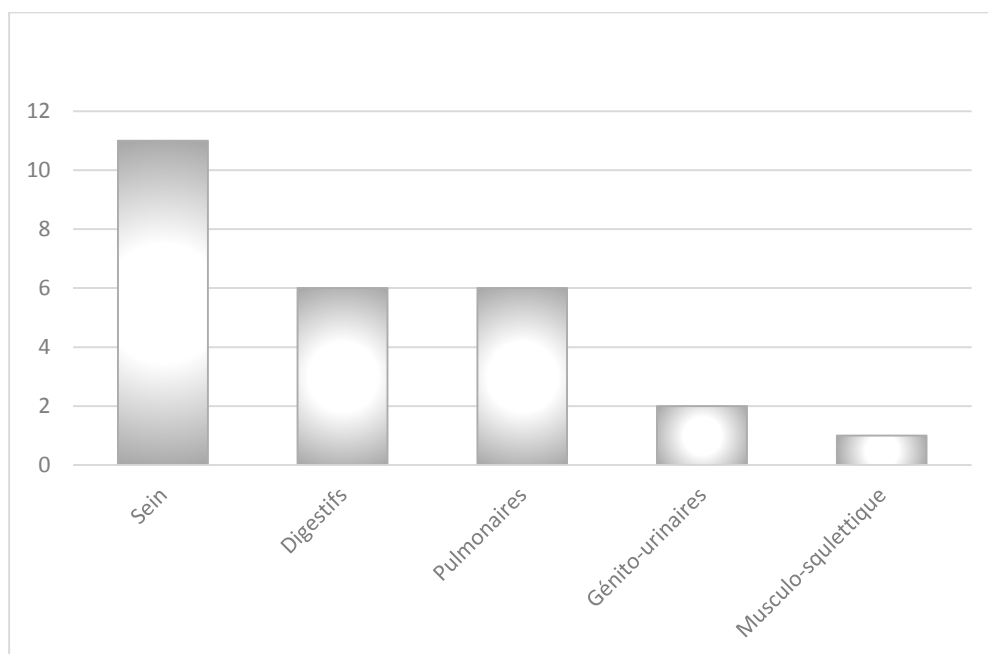


Figure 11 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon leur localisation tumorale

4. Stade tumoral

Parmi ces 26 patients, 15 présentaient un cancer avancé, soit 57%, et 11 présentaient un cancer localisé.

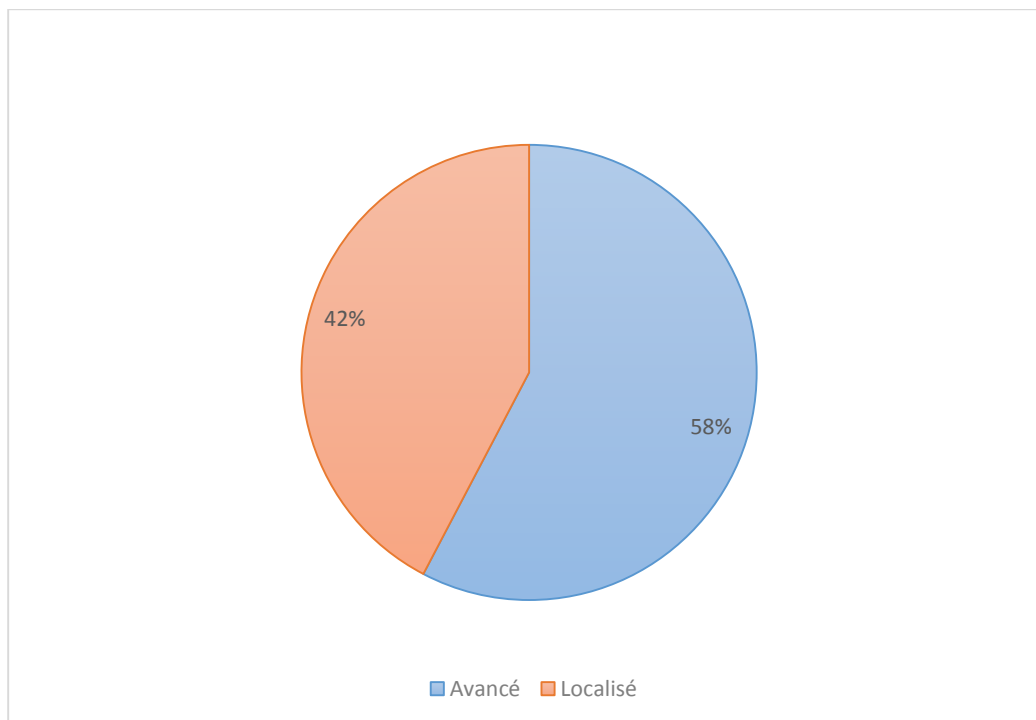


Figure 12 : Répartition des patients présentant une diarrhée selon le stade tumoral

5. Traitement reçu

Tous les 26 patients recevaient une chimiothérapie, soit 100% des patients présentant une diarrhée, et 59% des patients ayant reçu une chimiothérapie.

15 avaient subi une intervention chirurgicale, soit 57% des patients présentant une diarrhée, et 83% des patients ayant subi une intervention chirurgicale.

6 étaient sous radiothérapie, soit 23% des patients présentant une diarrhée, et 60% des patients ayant reçu une radiothérapie.

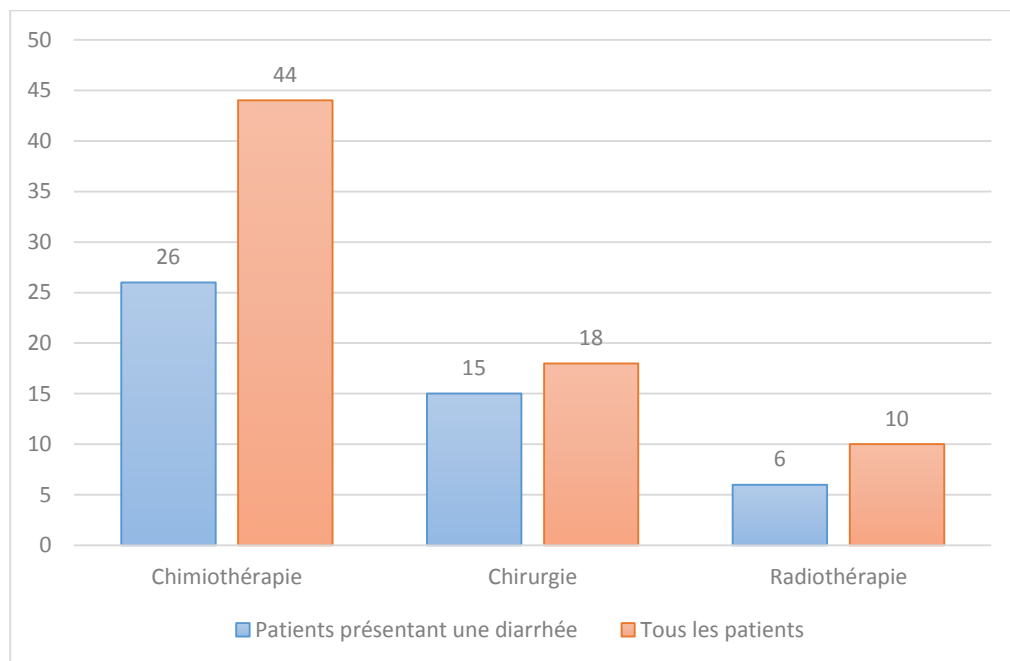


Figure 13 : Répartition des patients ayant eu une diarrhée par rapport au traitement reçu, en comparaison avec tous les patients qui avaient reçu le même traitement.

Les molécules de chimiothérapie utilisées chez les patients présentant une diarrhée étaient classées ainsi :

Molécule de chimiothérapie	Nombre de patients ayant présentés une diarrhée	Nombre totale des patients ayant reçu la molécule	Pourcentage
Carboplatine	2	11	18%
Paclitaxel	5	11	45%
Oxaliplatine	4	8	50%
Cyclophosphamide	5	8	62%
Docetaxel	5	7	71%
Doxorubicine	4	7	57%
Gemcitabine	1	6	16%
Capécitabine	2	5	40%
Fluoro-uracile	2	3	66%
Epirubicine	1	2	50%
Ifosfamide	1	2	50%

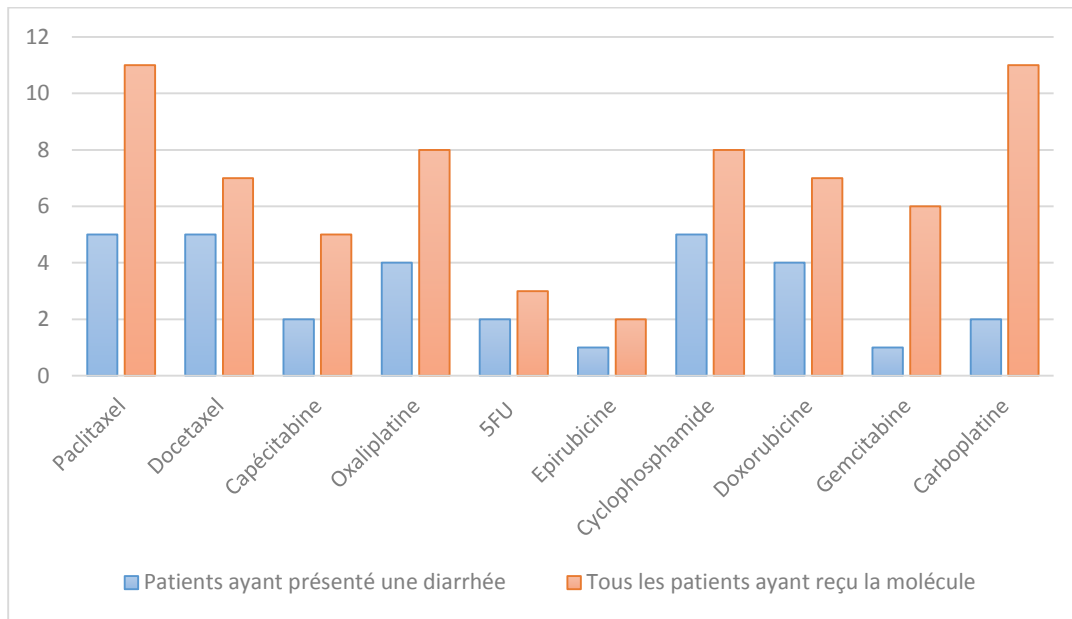


Figure 14 : Répartition des patients ayant eu une diarrhée selon la molécule utilisée, en comparaison avec tous les patients ayant reçu la même molécule

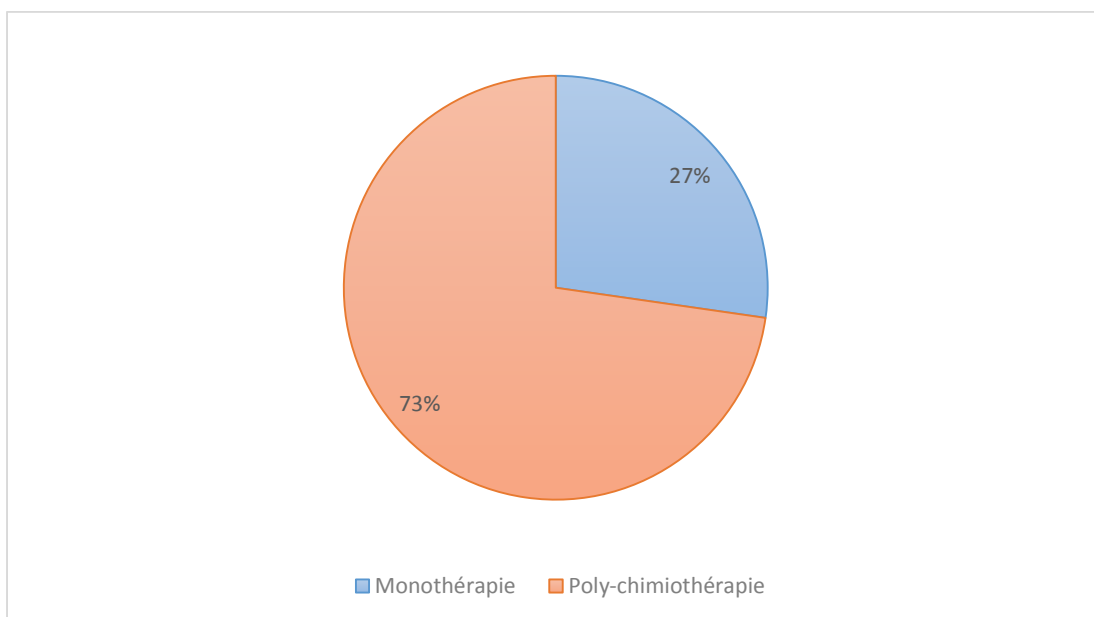


Figure 15 : Répartition des patients selon leurs traitements par mono ou poly-chimiothérapie

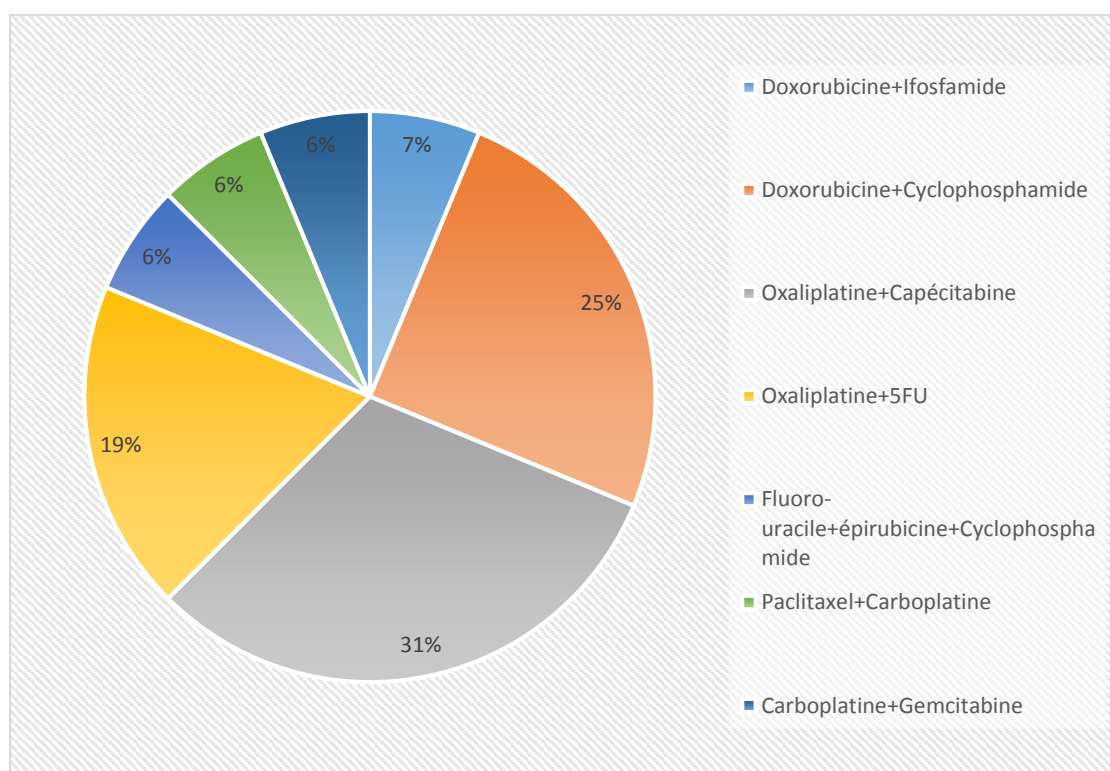


Figure 16 : Répartition des patients selon leurs protocoles de chimiothérapie

6. Caractéristiques et signes associés de la diarrhée

Parmi les 26 patients présentant une diarrhée, 2 ont rapporté une issue de sang dans les selles, soit 7%

18 de nos patients avaient une diarrhée associées à des nausées et/ou vomissements, soit 69%

12 de nos patients étaient fébrile durant l'épisode de diarrhée, soit 46%

10 de nos patients ont souffert de douleurs abdominales, soit 46%

Aucun de nos patients n'a présenté des signes d'état de choc.

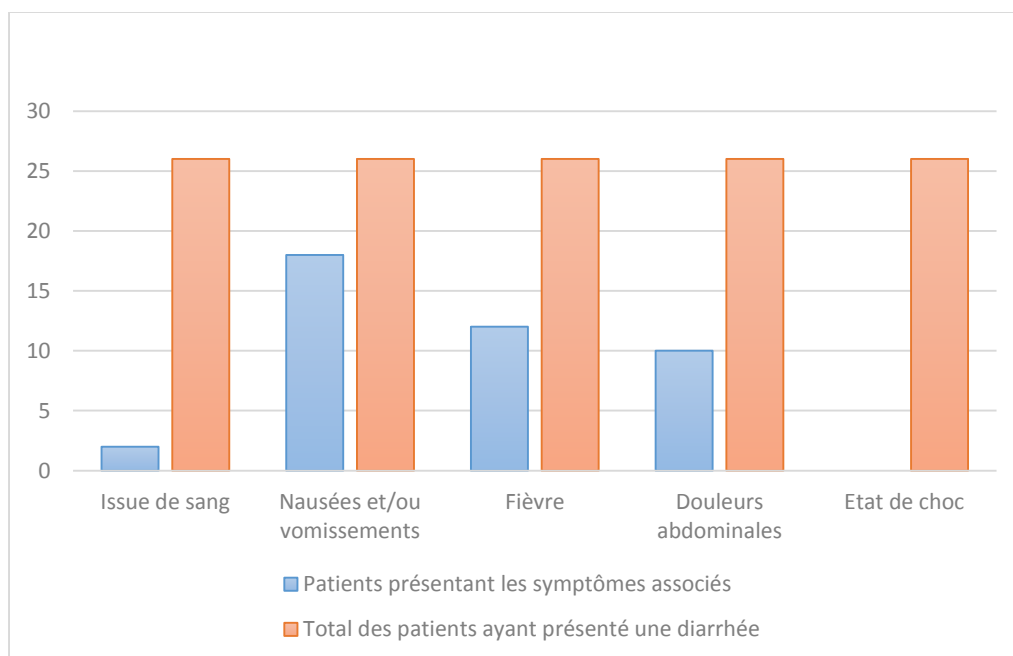


Figure 17 : Répartition des patients selon les signes associés, en comparaison au total des patients ayant présenté une diarrhée

7. Classification de la diarrhée selon le CTCAE

Parmi les 26 patients ayant présenté une diarrhée,

2 étaient de grade 1, soit 8%

14 étaient de grade 2, soit 54%

10 étaient de grade 3, soit 38%

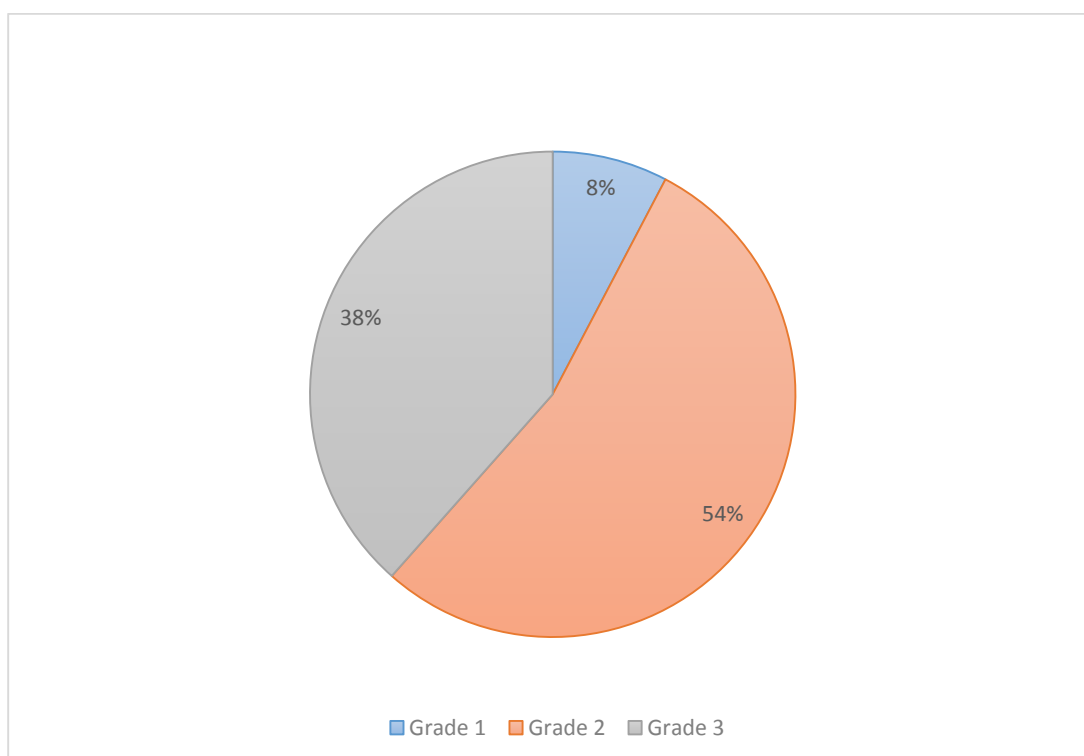


Figure 18 : Répartition des patients selon le grade de la diarrhée

8. Répartition selon la prise en charge

Aucun de nos patients n'a eu besoin de bilan biologique durant l'épisode

Tous nos 26 patients ont été traité en ambulatoire, par le Lopéramide, soit 100%

Aucun de nos patients n'a eu besoin d'antibiothérapie

8 patients ont eu besoin de réduction de leurs doses de chimiothérapie, soit 30%

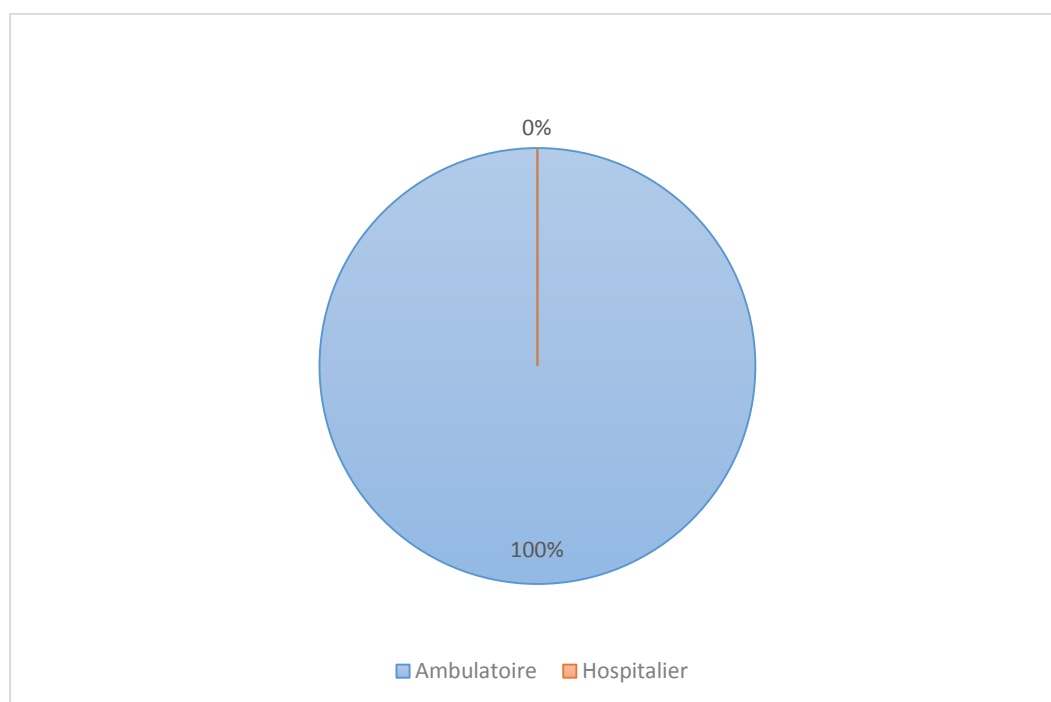


Figure 19 : Répartition des patients selon le mode de prise en charge:

Ambulatoire/Hospitalier

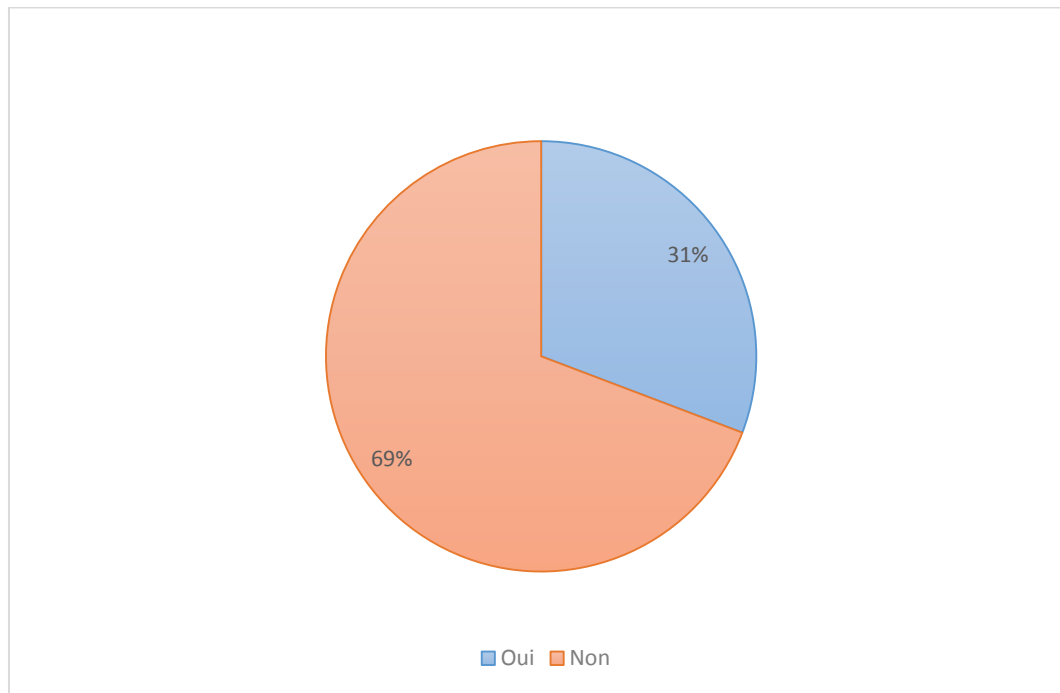


Figure 20 : Répartition des patients selon leur besoin de réduction de la dose de chimiothérapie.

9. Evolution des patients présentant la diarrhée :

Tous nos patients ont répondu favorablement à la prise en charge reçue. Dans notre étude, aucun patient n'est décédé et la diarrhée s'est résolue dans les 24 à 48h suivant l'administration du traitement anti-cancéreux.

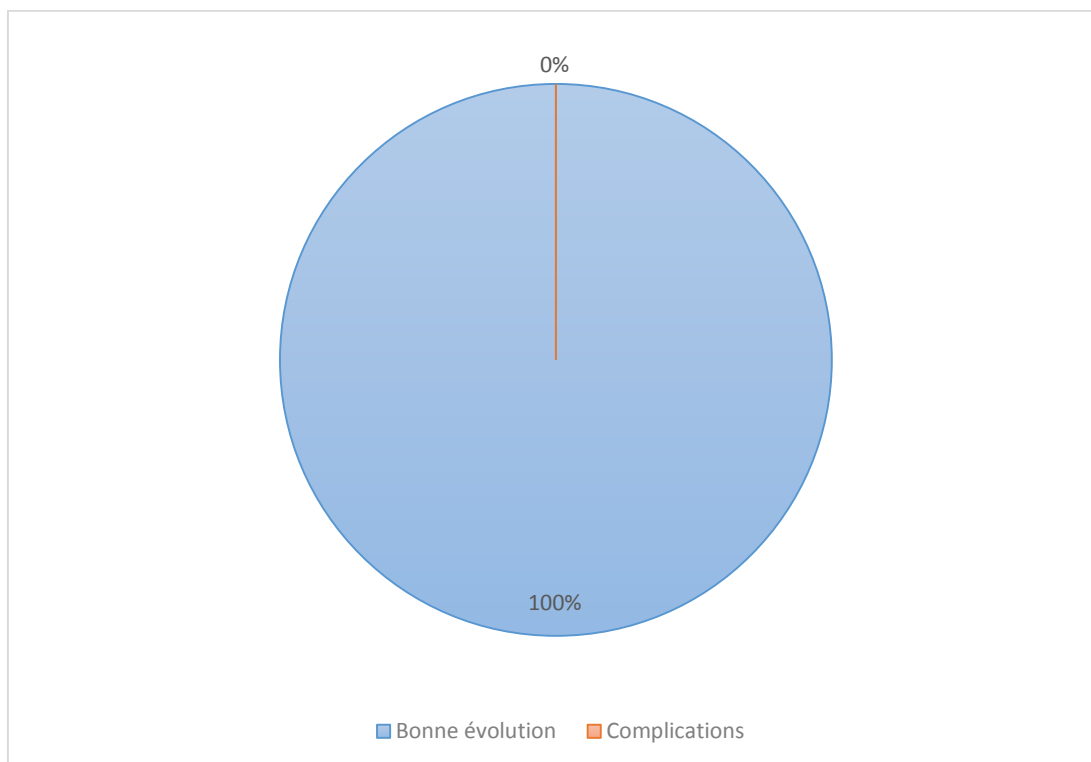


Figure 21 : Répartition des patients selon l'évolution de leurs symptômes

DISCUSSION

I. Généralités

A. Définitions

Il n'y a pas de définition consensuelle de la diarrhée. Elle prend en considération la fréquence des selles, la consistance, le volume ou le poids. Le dernier facteur est difficile à évaluer objectivement, d'autant plus qu'il dépend aussi de l'alimentation et sa richesse en fibres. [2], [3]

L'OMS la définit comme étant l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour la personne concernée.

La durée de la diarrhée peut être un indice sur son étiologie.

Une diarrhée est dite « aiguë » lorsqu'elle évolue depuis moins de 2 semaines. Elle est dans la plupart des cas bénigne, d'évolution favorable et facilement traitable par des agents antimicrobiens.

Elle peut être :

- Sécrétoire, non invasive, non inflammatoire, sans fièvre, aqueuse et volumineuse.
- Inflammatoire, invasive, avec présence de fièvre, de douleurs abdominales, de ténésmes, mucus/ou sang dans la selle (dysenterie).[4]

Elle est dite chronique quand sa durée d'évolution dépasse 4 semaines. Les étiologies non infectieuses sont retrouvées chez la plupart des patients qui présentent une diarrhée chronique.

Pour retenir ce diagnostic on devra éliminer :

- Les évacuations fréquentes et minimales dues au syndrome dysentérique ou rectal.
- La fausse diarrhée de constipation.[5]

BRISTOL STOOL SCALE

Type 1		Dur, séparé en morceaux, comme les noix (difficile de passer)
Type 2		En forme de saucisse, mais grumeleuse
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface
Type 4		Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce
Type 5		Morceaux mous aux bords bien définis (passe facilement)
Type 6		Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse
Type 7		Fade, humide, aucun morceau solide Entièrement liquide

Figure 22 : Échelle de Bristol : échelle visuelle répartissant les selles humaines en sept types [6]

B. Physiopathologie

La consistance des selles est déterminée par le ratio de la capacité de rétention d'eau des matières fécales insolubles sur la teneur en eau des selles. Ainsi, des selles molles peuvent être dues soit à un excès d'eau fécale ou une diminution de la capacité de rétention d'eau des matières insolubles. Le dernier facteur explique le fait que pour une teneur égale en eau, les patients présentant une stéatorrhée présentent des selles plus molles.

L'excès de teneur en eau reste néanmoins le mécanisme physiopathologique le plus fréquemment responsable de la diarrhée. [2]

Physiologiquement, l'intestin grêle et le colon sont responsables de la réabsorption de 99% d'eau, une réduction de ce processus de seulement 1% (avec une réabsorption de 98% d'eau) peut suffire à engendrer la diarrhée. [7]

Il y'a 4 mécanismes physiopathologiques principaux –difficilement discernables en pratique vu l'association fréquente de 2 mécanismes ou plus–.

- La diarrhée osmotique : due à la présence dans l'intestin de substances osmotiquement actives qui causent la rétention d'eau dans l'intestin en vue d'équilibrer les concentrations osmolaires entre la lumière intestinale et le reste des fluides corporels. Trois types de substances peuvent être responsables de ce mécanisme : Les substances non électrolytiques qui ont un pouvoir osmotique (glucose par exemple) et dont le défaut de transport actif va provoquer l'accumulation, les substances mal digérés (à cause d'un déficit enzymatique par exemple) et les substances peu absorbables (comme le lactulose, le sorbitol, le sulfate de magnésium)
- La diarrhée sécrétoire : due le plus fréquemment à une augmentation de la sécrétion active ou passive d'eau et d'électrolytes par l'épithélium intestinal ou plus rarement à une inhibition de leurs absorptions.
- La diarrhée motrice : due à un passage rapide des selles des sites d'absorption avant que le processus n'eut le temps de se compléter. Elle peut avoir les caractéristiques d'une diarrhée sécrétoire si elle concerne l'absorption de l'eau et des électrolytes, ou les caractéristiques d'une diarrhée osmotique si elle concerne des substances osmotiquement actives.
- La diarrhée par altération de la muqueuse intestinale : des lésions pouvant aller de la destruction isolée de la bordure en brosse des cellules intestinales jusqu'à l'atrophie villositaire complète. [8]

II. Diarrhée en oncologie

A. Signes cliniques et symptômes d'alarme :

1. Interrogatoire :

L'interrogatoire doit préciser :

- Les antécédents du patient : Une pathologie gastro-intestinale comme une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, un épisode antécédent similaire de diarrhée
- L'évolution de la diarrhée durant les jours précédents et notamment les dernières 24 heures.
- Le caractère des selles à savoir : leurs consistances, la présence de sang ou de pus. Il faut aussi faire la différence entre une stéatorrhée et une diarrhée.
- Une cause non oncologique doit être recherchée : un voyage récent, une prise médicamenteuse récente (Antibiothérapie, IPP ou laxatifs par exemple), des cas similaires dans l'entourage.
- Recherche de symptômes associés : sensation fébrile, nausée, vomissements, vertige, soif intense, délire, douleurs abdominales

Dans notre étude la totalité des patients ont présenté la diarrhée dans les 24h à 48h suivant le traitement. 7% des patients ont eu une issue de sang avec leur diarrhée. Chez 69% des patients, elle était associée à des nausées et/ou vomissements. 46% des patients ont présenté un épisode fébrile, et 46% ont eu des douleurs abdominales.

Aucun de nos patients n'a présenté des signes d'état de choc.

2. Examen clinique

Un examen général minutieux doit être conduit comportant : la température, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la saturation en O₂, recherche de pli cutané et sécheresse des muqueuses. L'état nutritionnel du patient, son IMC, et son aspect général peuvent renseigner sur la tolérance du patient vis-à-vis de ses symptômes.

Une palpation abdominale recherchera une défense locale ou généralisée, une masse abdominale ou rectale, une sensibilité à la décompression orientant vers une atteinte péritonéale.

Une auscultation abdominale permettra d'identifier et caractériser les bruits intestinaux.

Un examen rectal comportant un toucher rectal aidera à détecter la présence de sang ou de pus dans les selles dans cas où l'interrogatoire n'était pas concluant.[9]

Warning signs
Massive dehydration
Fever
Peritonitis
Blood loss
Delirium
Renal impairment
Febrile neutropaenia, neutropaenic sepsis
Sepsis
Shock
Electrolyte disturbances
Abdominal cramps not relieved by loperamide
Inability to eat
Persistent nausea, vomiting and dehydration accompanied by urine reduced output
Previous admission for diarrhoea

Figure 23 : Tableau représentant les signes cliniques de gravité pourvoyeurs de complications : déshydratation intense, fièvre, péritonite, perte de sang, délire, atteinte rénale, neutropénie fébrile, neutropénie septique, sepsis, état de choc, déséquilibre électrolytique, douleur abdominale rebelle au lopéramide, incapacité de se nourrir, nausées ou vomissements persistants et une déshydratation associée à une diminution du débit urinaire, épisode antérieur de diarrhée. [9]

B. Classification :

Bien que limité par le fait qu'il n'inclut ni le volume, ni la durée, ni les symptômes associés, ni la subjectivité des plaintes, le système le plus communément utilisé pour classifier la diarrhée en oncologie est le CTCAE (the Common Terminology Criteria for Adverse Events ou Les critères de terminologie communs pour les événements indésirables.)[10]

C'est un système qui permet une classification unifiée des effets indésirables des traitements anticancéreux. Il utilise 5 grades basés sur les grandes lignes suivantes :

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou légèrement symptomatique ; diagnostic à l'examen clinique; traitement non indispensable
- Grade 2 : Modéré ; nécessité d'un traitement minimal non-invasif ; affectant les activités instrumentales de la vie quotidienne
- Grade 3 : Sévère, pronostic vital non immédiatement engagé ; nécessite l'hospitalisation et affecte les activités élémentaires de la vie quotidienne
- Grade 4 : Pronostic vital engagé ; nécessité d'une prise en charge urgente
- Grade 5 : Décès[1]

Dans un article publié dans le journal « Therapeutic Advances in Medical Oncology », A.Stein, W.Voigt et al. ont rapporté une incidence de survenue de diarrhée de grade 3 ou plus estimée à >30%. [11]

Selon R.B. ARBUCKLE, parmi les patients présentant une diarrhée, 52% présente une diarrhée de grade 3 ou 4. [12]

Selon Michelle Lui et al. , seulement 5–30% présentent une diarrhée de grade 3 ou plus. [13]

Dans notre série, les patients présentant une diarrhée de grade 1 présentaient un pourcentage de 8%, la diarrhée de grade 2 était la plus fréquente avec un pourcentage de 54%, et la diarrhée de grade 3 était estimée à 38%, aucun patient ne présentait une diarrhée de grade 4 ou 5.

C. Examens paracliniques :

Il est difficile de faire un algorithme applicable pour les indications d'examens paracliniques en cas de diarrhée chez un patient en cancérologie.

Le choix est guidé par la tolérance clinique du patient, la durée de la symptomatologie et la présence d'une cause probable (par exemple un patient ayant reçu au préalable une chimiothérapie au 5-fluorouracile et/ou l'irinotecan).[14]

Des examens peuvent ne pas être nécessaires ou être différés si la situation clinique du patient ne s'améliore pas après un le traitement initial de référence.

Ils peuvent être indiqués en cas de grade élevé, présence de fièvre, de neutropénie, d'hématochésie, de stéatorrhée, d'épisode antérieur compliqué ou d'autres signes non expliqués par la tumeur ou le traitement reçu.

1. Examens microbiologiques

Chez les patients sous antibiothérapie, un échantillon de selles avec test de Clostridium est le plus important. Il peut inclure Shigella, Salmonelle, Campylobacter, Escherichia coli, Giardia, Cryptosporidium et Entamoeba histolytica. [15]

Les patients fébriles doivent être prélevés pour deux séries d'hémocultures incluant la culture du cathéter intraveineux. Il faudra rechercher une neutropénie associée et suivre le protocole adéquat en cas de positivité. [16]

Une aspiration jéjunale aide au diagnostic du SIBO (Small Intestinal Bacteria Overgrowth : Pullulation bactérienne de l'intestin grêle), probablement dû à une entérite radique chronique, à l'utilisation intempestive des IPP ou est une conséquence post chirurgicale d'une colectomie avec perte de la valve iléo-caecale ou une atteinte de la motricité intestinale. [17]

2. Examens radiologiques

L'échographie évalue le péristaltisme, l'épaississement pariétal intestinal et les manifestations intra-abdominales de la tumeur.

En cas de symptomatologie évoquant une atteinte péritonéale une TDM est préférée pour le diagnostic précoce de complications (perforation, obstruction intestinale, entérocolite.)[9]

3. Endoscopie

Il n'y a généralement pas d'indication d'emblée pour l'endoscopie, sauf en cas de cas rebelles de diarrhée chronique et pour lesquels l'avis d'un gastro-entérologue doit être demandé. Les biopsies ne sont réalisés qu'en cas de symptômes persistants ou évoluant mal.

Une infection au Clostridium difficile a un aspect morphologique typique à la colonoscopie. Mais en cas d'entérocolite neutropénique, cette dernière n'est pas recommandée vu le risque de perforation. En plus, ces patients ne développent pas les pseudomembranes typiques vu le manque de polynucléaires neutrophiles.[9]

D. Causes de la diarrhée en oncologie

1. Diarrhées dues aux chimiothérapies

a) Epidémiologie

Un article publié par Drs IRMA DISCHL-ANTONIONI et al. dans la revue médicale suisse mentionne une incidence de diarrhée due aux chimiothérapies qui peut atteindre 50-80%.[18]

Dans une étude que R.B. ARBUCKLE aux USA, 100 patients ont reçu 673 cycle de chimiothérapie, et $45\% \pm 2\%$ ont présenté une diarrhée.[12]

Selon Michelle Lui et al. dans un article publié dans « Health and Quality of Life Outcomes », 50 à 96% des patients traités par chimiothérapie peuvent présenter une diarrhée.[13]

Dans notre série de 60 patients, 44 recevaient une chimiothérapie, parmi eux 26 ont présenté une diarrhée, soit une fréquence de 59%.

b) Mécanismes

La physiopathologie exacte des diarrhées induites par les chimiothérapies n'est pas bien comprise. L'effet cytotoxique et antiprolifératif des molécules est incriminé. Il atteint directement les cryptes de l'épithélium intestinal et crée une perturbation des enzymes intestinaux.[19], [20] Ceci résulte en l'augmentation du taux des cryptes immatures qui ont un rôle sécrétoire. On note aussi une atrophie des villosités intestinales dont le rôle physiologique est l'absorption des fluides[21]. Un déséquilibre entre la capacité de sécrétion et d'absorption de la muqueuse intestinale est alors produit. On décrit aussi des phénomènes inflammatoires responsables de sécrétion de facteurs comme les Prostaglandines, Leucotriènes et cytokines stimulant à leur tour la sécrétion des fluides. Ainsi, la diarrhée induite par les chimiothérapies est principalement sécrétoire. Elle survient, typiquement entre 24 et 96 heures après le traitement reçu.[22]

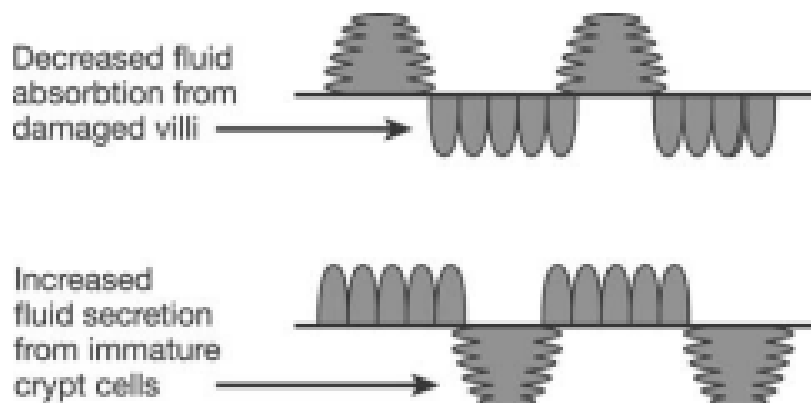


Figure 24 : Représentation des mécanismes physiopathologiques des diarrhées dues aux chimiothérapies. En haut: Atteinte des villosités diminuant la capacité d'absorption de la muqueuse intestinale. En bas: Augmentation de la sécrétion des liquides par les cryptes immatures [22]

c) Facteurs de risque

Les facteurs prédictifs de survenue de diarrhées chez un patient sous chimiothérapies sont divisés en deux : Facteurs associés au patient et facteurs associés au traitement.

Les facteurs associés au patient sont :

- L'âge (>65ans)

Dans notre série la moyenne d'âge était de 47 ans, avec des extrêmes de 36 et 65 ans.

- Le sexe féminin

Dans notre étude, 77% des personnes étaient de sexe féminin.

- Echelle de statut de performance- ECOG à 2 ou plus
- Pathologie intestinale associée
- Tumeur intestinale
- Obstruction biliaire qui diminue la clairance de l'irinotecan le rendant plus toxique
- Polymorphisme génétique affectant la distribution et/ou le métabolisme des molécules (par exemple : le syndrome de Crigler-Najjar et le syndrome de Gilbert)

Les facteurs associés au traitement :

- La molécule : les plus incriminées étant l'irinotecan et le 5-FU
- Chimiothérapie hebdomadaire
- Traitement reçu par perfusion
- Traitement en bolus du 5-FU
- Antécédent de diarrhée due à la chimiothérapie
- Radiothérapie concomitante ou néo-adjuvante [23]

Échelle de statut de performance- ECOG

(Échelle de statut de performance-ECOG)

- 0.** Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction
- 1.** Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives
- 2.** Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
- 3.** Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
- 4.** Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil

*Figure 25 : ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ou
Echelle de performance-ECOG [24]*

d) Molécules incriminées

(1) Le 5-Fluorouracile

La diarrhée due au 5-FU peut être dangereuse. L'atteinte de l'épithélium intestinale peut permettre l'accès des microorganismes entériques à la circulation systémique menant potentiellement au sepsis.[9]

L'association du 5-FU au Leucovorin (LV) augmente le risque de survenue de la diarrhée. Elle est plus fréquente quand l'injection se fait par bolus que par perfusion continue, surtout quand la dose du LV excède 500 mg/m². [25]

Un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) cause une diminution de la clairance des molécules et une exposition prolongée à sa toxicité. Le déficit complet de DPD est extrêmement rare, mais un déficit partiel est plus fréquemment rencontré.[26]

L'activité du DPD est évaluée par un phénotypage qui dosera l'uracile plasmatique (U) et le dihydrouracile (UH₂), en association à un génotypage des variantes.

Le Groupe Pharmacologique Clinique Oncologique (GPCO)–Unicancer, le réseau national de pharmacogénétique (PGNx) et l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommandent le dépistage du déficit en DPD avant mise en route du traitement par le 5-FU ou la capécitabine.

Les tests d'activité du DPD doivent être réalisés chez un patient qui tolère mal ses premières doses de chimiothérapie en cas de dépistage pré-thérapeutique non conduit, en vue d'adapter les doses ou de carrément arrêter la molécule si le déficit est complet.[27]

Un article publié par Nancy Jo Bush et al. a rapporté un pourcentage de survenue de diarrhée chez les patients recevant le 5-FU en association au Leucovirin s'élevant à 25-40%.[28]

Selon A.Stein, W.Voigt et al. , la survenue de diarrhée chez les patients recevant le 5-FU en bolus est de 32%, si l'administration est faite en perfusion continue, le pourcentage est de 6-13%.

Dans notre série 66% des personnes recevant le Fluorouracile en perfusion continue ont présenté une diarrhée.

(2) L'Irinotécan

Il est fréquemment utilisé pour le traitement des cancers colorectaux. Les effets indésirables les plus communs sont la myélosuppression et la diarrhée.[29]

La diarrhée peut survenir immédiatement (dans les 30 minutes suivant l'administration). Elle aura comme cause les propriétés cholinergiques du traitement, et sera associée à d'autres symptômes cholinergiques comme des douleurs abdominales, une rhinite, une hypersudation, une hypersalivation et un larmoiement. Ce type de diarrhée répond habituellement à l'atropine.

Elle peut aussi survenir tardivement (après 24h de l'administration) et est indépendant de la dose reçue. Les facteurs y contribuant sont les administrations hebdomadaires, mauvais score à l'échelle de statut de performance-ECOG, une créatininémie élevée, une irradiation abdomino-pelvienne au préalable, une leucopénie, un âge supérieur à 70 ans, le syndrome de Gilbert et de Crigler-Najjar de type 1. [26], [30]

(3) La capécitabine

C'est le précurseur oral du 5-FU, quand il est utilisé aux doses habituelles (2000mg/m²) par jour pour 14 de chaque 21 jours) induit un risque de diarrhée dans 30 à 40% des cas. Elle peut être sévère dans 10-20% des cas.[9]

Dans notre série de patients, 40% des patients recevant la capécitabine ont présenté une diarrhée.

(4) Les taxanes

- Le cabazitaxel : Dans les études concernant les cancers de prostate, la prévalence de la diarrhée de tous les grades était de 47%, 6% desquels étaient de grade 3 ou plus. 10% des patients ont requis l'hospitalisation pour traitement de la diarrhée.[9]
- Le docétaxel : Les patients recevant un traitement néo-adjuvant du cancer du sein, le taux de diarrhée rapporté était de 47% avec des taux bas de grade 3 et 4. Toutefois, dans une étude utilisant le docétaxel dans les cancers malins gynécologiques, le taux de diarrhée rapporté était entre 19 et 47% avec des effets plus prononcés chez les patients de plus de 65 ans. [9]

Dans notre série, 71% des patients recevant le docétaxel ont présenté une diarrhée.

- Le paclitaxel : Les calendriers d'administration de la molécule sont associés à des prévalences différentes de la diarrhée. Les doses de 175 à 225 mg/m² administrée en 24h ont résulté vers une diarrhée de 39% avec 3% de grade 3 et 4. Les calendriers hebdomadaires étaient associés à 3%-7% de diarrhée de grade 3. Des cas d'entérocolite sévère et de colite ont été rapportés.[9]

Dans notre série de patients, 45% des patients recevant le paclitaxel ont présenté une diarrhée.

- Les nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel) : Sa toxicité digestive est semblable à celle du paclitaxel pour tous les grades de diarrhée, la prévalence de la diarrhée est de 44% sans survenue de grade 3.[9]

(5) Les anthracyclines

Les formes régulières des anthracyclines n'induisent généralement pas de diarrhée, les pourcentages peuvent être de 15%. Toutefois, la Doxorubicine liposomale pégylée (DLP) peut induire une diarrhée avec une prévalence de 45% avec un grade de 3 ou 4 dans 3% des cas, surtout chez les sujets âgés.[9]

Dans notre série de patients, la diarrhée était présente chez 57% des patients recevant la doxorubicine.

(6) Les sels de platine

- Le cisplatine et le carboplatine : La prévalence de la diarrhée est basse quand l'administration se fait en intraveineux, elle est plus haute quand le cisplatine est administré en intra-péritonéal. La Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) est associée à une diarrhée plus sévère et plus prolongée. L'Oxaliplatine est rarement utilisé en monothérapie, et la plupart des études rapportant sa toxicité gastro-intestinale ont référé à son utilisation en association à d'autres molécules, étant probablement la cause de la survenue de la diarrhée comme le 5-FU et l'irinotecan.[31]

Dans notre série le pourcentage des patients recevant le carboplatine et qui ont présenté une diarrhée était de 18%.

2. Diarrhées sur thérapies ciblées

La diarrhée est associée à l'utilisation de plusieurs thérapies ciblées, notamment les molécules tyrosine-kinase inhibitrices (TKIs), mais aussi les anticorps monoclonaux et d'autres types de thérapies ciblées.[9]

L'EGF (Epidermal Growth Factor) est indispensable pour la prolifération cellulaire tumorale, l'inhibition de l'apoptose, l'angiogenèse, l'invasion et la survenue de métastases. L'EGFR est un récepteur transmembranaire responsable de la transduction du signal intracellulaire, associé à la progression tumorale et la carcinogenèse à travers différents mécanismes, comme la surexpression du récepteur et la mutation qui activerait plusieurs processus. [32], [33]

L'EGFR peut être ciblé par l'utilisation de petites molécules, notamment les molécules tyrosine-kinase inhibitrices (TKI), qui se lie de façon réversible ou pas au récepteur intracellulaire. La diarrhée en résultant serait un résultat d'une sécrétion excessive de Chlore, et serait donc une diarrhée sécrétoire. [34]

Une réduction de posologie peut être exigée, d'autant plus si la molécule TKI est associée à une radiothérapie.[11]

En plus des TKI, d'autres thérapies ciblées sont incriminées dans la survenue de diarrhée : les inhibiteurs du VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), les inhibiteurs mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin), les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK 4/6) et les inhibiteurs de PARP (poly (ADRP-ribose) polymérase).[9]

Selon M.A. Pessi et al. , la diarrhée se développe chez 60% des patients recevant la thérapie ciblée pour tous les grades, elle est de grade 3 ou 4 dans 6-9%.[32]

Selon la même étude, le traitement par anticorps monoclonaux comme Cetuximab ou Panitumumab peut induire une diarrhée de grade 2 dans 21% des cas, et de grade 3 dans 1-2% des cas.[32]

3. Diarrhées sur radiothérapie

La diarrhée due à une irradiation pelvienne ou abdominale, seule ou en association aux chimiothérapies est un effet indésirable commun. Typiquement, elle survient durant les premières 2 semaines post-traitement. Le mécanisme inclut une atteinte mécanique des cellules épithéliales cryptiques du tractus gastro-intestinal. Les atteintes résultent en une nécrose cellulaire, inflammation et ulcération de la muqueuse intestinale. Cette dernière est alors exposée aux sels biliaries et devient sensible aux infections opportunistes. Un effet à long terme serait l'atrophie et la fibrose de cette muqueuse. On aura donc une diminution de l'absorption de l'eau et des électrolytes. La diarrhée peut aussi avoir un contingent exsudatif, avec issue de sang, de mucus et de protéines dans les intestins.[35]

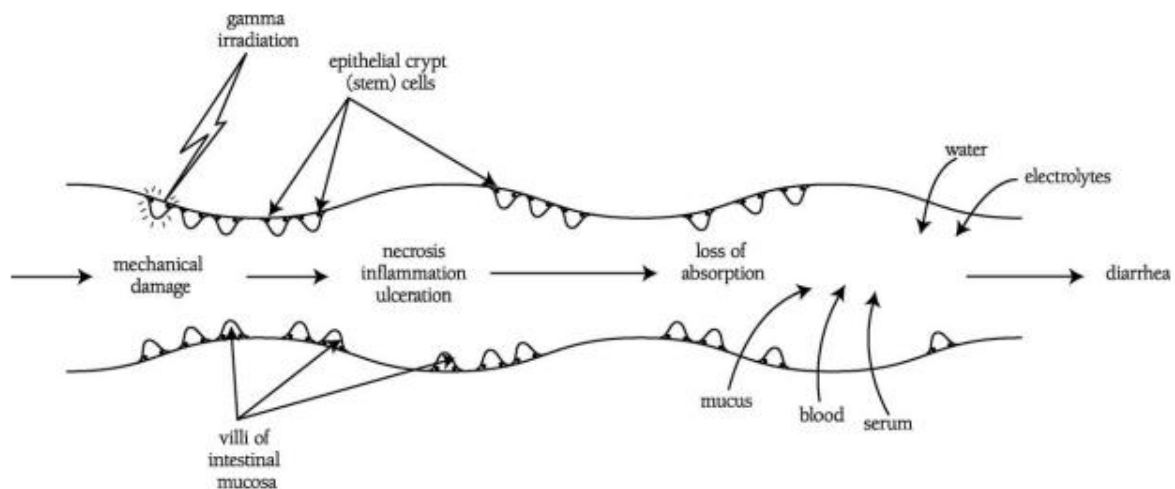


Figure 26 : Physiopathologie de la diarrhée due aux radiothérapies : Atteintes mécaniques, nécrose et inflammation, diminution de l'absorption.

Plusieurs facteurs de risques sont incriminés dans la survenue de la diarrhée due aux radiothérapies. Les facteurs relatifs aux patients sont essentiellement : Un bas IMC, des comorbidités associées (diabète, hypertension, inflammation chronique de l'intestin) et un antécédent de tabagisme.

Un antécédent de chirurgie intestinale est aussi un facteur prédisposant, à cause des changements anatomiques qu'elle engendre, ce qui explique une incidence élevée de la diarrhée si le traitement est reçu en post-opératoire. Les facteurs en rapport avec le traitement sont essentiellement le volume irradié, la dose reçue, le fractionnement, la technique et l'association aux chimiothérapies. La probabilité de contrôle de la tumeur est élevée quand la dose de l'irradiation est élevée, mais la probabilité de l'atteinte tissulaire est aussi élevée. Les effets indésirables surviennent à 10 Gy. Les doses curatives pour les tumeurs pelviennes et abdominales sont entre 50 et 75 Gy, ce qui explique la survenue probable de l'entérite. Le protocole de la chimiothérapie associée à la radiothérapie influence aussi la toxicité intestinale.[36][37][9]

Le transit intestinal est un facteur physiopathologique majeur dans la diarrhée due aux irradiations, la malabsorption des lactoses peut contribuer à la sévérité de la diarrhée. Il y'a des études qui ont démontré que la malabsorption du lactose survient comme effet indésirable de la radiothérapie pelvienne, et que la sévérité de cette dernière est corrélée au site de l'intestin grêle exposé aux rayons. En plus, l'entéropathie cholérétique peut être une des causes des diarrhées dues aux radiothérapies, comme un résultat d'une dysfonction iléale, avec défaut d'absorption de sels biliaires et de sécrétion d'eau et d'électrolytes dans le colon.

La diarrhée aiguë due à la radiothérapie peut associer des nausées, vomissements, douleurs abdominales ou ténésmes rectaux. Les fonctions digestives et absorbantes du tractus gastro-intestinal sont altérées et résultent en la malabsorption de matières grasses, de lactose, de sels biliaires et de vitamine B12. Le SIBO est présent chez un quart des patients durant la radiothérapie et peut aggraver la diarrhée aiguë.

Selon un article publié par Clement K. Gwedge, les patients recevant une radiothérapie pelvienne seule ont 70% de chances de développer une diarrhée de n'importe quel grade, et 20% de chances de développer une diarrhée de stade 3 ou 4. Le pronostic vital est engagé dans 3% des cas.

Dans notre étude, 60% des patients recevant une radiothérapie ont présenté une diarrhée.

➤ La diarrhée chronique :

La prévalence exacte de la diarrhée chronique due à la radiothérapie est difficile à déterminer. A peu près 90% des patients qui ont reçu une radiothérapie pelvienne peuvent développer un changement permanent de leurs habitudes intestinales après le traitement, 50% desquels ont leur qualité de vie affectée par les symptômes gastro-intestinaux.

La diarrhée chronique est un symptôme de l'irradiation pelvienne, une expression de modification de la physiologie du tractus gastro-intestinal. En effet, l'inflammation qui apparaît directement après la radiothérapie est remplacée presque complètement par une ischémie et fibrose progressives, qui surviennent largement dans la sous-muqueuse. Ultérieurement, le tractus intestinal montre une atrophie muqueuse, une sclérose vasculaire et une fibrose pariétale progressive. Le terme « entériopathie radique » doit donc être utilisé pour décrire les altérations chroniques plutôt que « entérite radique »

Les réponses tissulaires normales sont aussi influencées par l'accumulation des doses et par d'autres facteurs relatifs aux rayons reçus. Une diarrhée chronique significative est fortement liée aux caractéristiques de la radiothérapie, à savoir, la dose totale des rayons reçue, et le volume intestinal irradié). La dose pour laquelle 50% des patients pourraient développer une toxicité intestinale à 5ans est de 60 Gy pour un tiers du volume et 55 Gy pour tout le volume de l'intestin grêle. La tolérance

du colon est plus haute : 65 Gy pour le tiers du volume et 60 Gy pour le volume total du colon irradié.

Les modes de radiothérapie non-conventionnels ou plus agressifs sont habituellement associés à une aggravation des réactions aiguës, particulièrement au niveau des organes qui disposent de barrière contre les agressions mécaniques ou chimiques. Les lésions radiques retardées peuvent développer après une lésion sévère aiguë, le phénomène est nommé « consequential late effects ». Ce concept à éradiquer le principe de l'indépendance entre les effets à court et à long terme. Une prise en charge de la toxicité aiguë est donc nécessaire pour la prévention des séquelles chroniques.

A peu près 5% des patients présentent une malabsorption de lactose persistante causant une diarrhée chronique. Inversement, la malabsorption des sels biliaries est fréquente mais cause moins de symptômes chez la plupart des patients (par exemple, une survenue de diarrhée modérée après un repas gras).

Une autre situation clinique probablement due aux effets à long terme des irradiations est la stéatorrhée, qui est usuellement due au SIBO ou à la malabsorption des sels biliaries, ou rarement par un trouble des acides gras libres ou une insuffisance pancréatique retardée après une radiothérapie abdominale.

Enfin, les autres causes de diarrhée chronique peuvent inclure des sténoses de l'intestin grêle, une nouvelle néoplasie intestinale, ou une recrudescence du phénomène inflammatoire primitif.

Les symptômes associés à la diarrhée chronique due à la radiothérapie sont progressifs et caractérisés par une malabsorption des nutriments et une propulsion anormale du contenu intestinal. Des hémorragies intestinales, des douleurs abdominales, et dans des cas limités des sténoses intestinales avec ténésmes, une formation d'ulcères et de fistules peuvent être présentes. Chez quelques patients, une période de latence de 20 à 30 ans post radiothérapie n'est pas inhabituelle.[38]

4. La diarrhée due à l'immunothérapie :

L'immunothérapie est basée sur le principe d'anticorps dirigés contre des molécules qu'on appelle « immune checkpoints ». Les cibles les plus fréquentes sont le CTLA-4 (human cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, le PD-1 (programmed death 1) et son ligand le PD-L1. Présent sur la surface des lymphocytes T, le CTLA-4 freine la réponse immunitaire. Le PD-1 se trouve également sur la surface des lymphocytes T. Il bloque la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire en se fixant à son ligand. L'immunothérapie a pour but la restauration de l'activité immunologique contre les cellules tumorales.

L'ipilimumab agit contre le CTLA-4. C'est le traitement de première et de deuxième ligne du mélanome métastatique. La diarrhée chez les patients le recevant a une fréquence de 30% dont le tiers est de grade 3 ou 4. Elle survient 6 à 7 semaines après la première administration, mais peut survenir avant, après ou même des semaines après l'arrêt du traitement. Le pembrolizumab (inhibiteur du PD-1) et le nivolumab sont associés à un pourcentage moindre de diarrhée. Leur association toutefois augmente la toxicité.

L'immunothérapie présente des effets secondaires liés à l'auto-immunité. Celle-ci est fréquemment dirigée contre le système digestif, pour des raisons inconnues. D'autres organes peuvent aussi être touchés, à savoir la peau, le système endocrinien et le poumon.

L'immunothérapie a démontré des résultats très prometteurs pour plusieurs types de cancer ce qui explique la fréquence de leur utilisation. C'est pourquoi la reconnaissance des « immune related adverse event » (les effets secondaires aux immunothérapies) est indispensable. Ces traitements sont toutefois contre-indiqués chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune vu le risque accru de sa réactivation.

La confirmation diagnostique se fait par CT-scan abdominal et endoscopie digestive permettant de faire des biopsies pour confirmer l'origine immunologique de l'atteinte et en exclure une autre. Les corticostéroïdes à fortes doses constituent la base du traitement. Le traitement doit être bien conduit pour gérer les effets secondaires et prévenir la survenue d'une colite immune toxique.[18]

5. Diarrhée due à l'hormonothérapie

L'hormonothérapie constitue la pierre angulaire du traitement de plusieurs localisations tumorales (sein, prostate et endomètre). Les molécules anciennes comme les agonistes de l'hormone libératrice de gonadotrophine (GnRH), les anti-androgènes et les anti-estrogènes sont corrélées à une incidence basse de diarrhée. Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas habituellement associé aux troubles gastro-intestinaux, la diarrhée est donc rare.

Les nouveaux agents hormonaux, utilisés pour le cancer du sein et de la prostate, sont associés fréquemment à une diarrhée modérée. Il faudra noter que les patients traités avec des médicaments systémiques peuvent avoir d'autres causes pour leur diarrhée. Une évaluation précise et le traitement de toutes les causes possibles pourraient améliorer les symptômes.[9]

6. Autres causes de la diarrhée en oncologie :

a) Diarrhée comme symptôme relatif à la tumeur :

i. Néoplasme du colon

Dans le cas de diarrhée exsudative avec une culture des selles négatives, on doit penser à un néoplasme et la réalisation d'une colonoscopie est indispensable.

ii. Les tumeurs endocrines

Les actions de peptides excrétés par ces tumeurs sur le transport d'eau et des électrolytes mènent à l'accumulation d'eau dans la lumière intestinale, et donc à la diarrhée. La chirurgie est le traitement de première ligne, mais la présence fréquente de métastases (50% au moment du diagnostic) la rend impossible.[9]

➤ Le vipome :

La Somatostatine s'est avérée efficace pour l'inhibition de la diarrhée aqueuse induite par les vipomes, mais les essais cliniques ont été limités à cause de sa demi-vie limitée qui demandaient des perfusions continues. Les thérapies similaires obligent le patient à rester dans l'hôpital, et présentent un risque cardiovasculaire et rechute de la diarrhée quand le médicament est arrêté. L'octréotide, un analogue synthétique, a réglé ce problème avec une demi-vie plus longue et parvient à contrôler la diarrhée dans 85% des cas.[39]

➤ Le gastrinome :

L'hypersécrétion acide gastrique stimule les sécrétions biliaires, pancréatiques, et duodénales menant vers une diarrhée. L'introduction des IPP a largement facilité le traitement des hypersécrétions réfractaires chez les patients présentant un gastrinome. Une dose unique d'oméprazole produit une réduction d'action longue, dose-dépendante, des sécrétions gastriques, avec une inhibition de ces derniers de plus de 70% 8h après l'administration de la dose. L'octréotide pourrait aussi avoir un rôle chez ces patients. En effet, il diminuerait les taux de gastrine, de polypeptide pancréatique et du glucagon à un taux arrivant à 70%. Il diminuerait aussi les sécrétions gastriques calcium-dépendantes, et la production d'acide.[39]

➤ Le syndrome carcinoïde :

La diarrhée survient chez 80% des patients avec un syndrome carcinoïde, elle est due aux taux élevés de sérotonine. La teinture d'Opium, le lopéramide et le diphenoxylate pourrait contrôler la diarrhée modérée. Des études ont démontré que l'utilisation de l'Octréotide aux posologies de 0.1 à 0.15mg 3 fois/jour est efficace dans 50 à 70% des patients. Il agit par sa capacité à diminuer le débit de sérotonine, en plus de ses effets sur les sécrétions intestinales. Une étude clinique a démontré l'effet de l'ondansetron dans la réduction de la réponse colique hypertonique postprandiale.[39]

➤ **Autres apudomes :**

La diarrhée dans le carcinome médullaire de la thyroïde peut être le symptôme déclenchant dans 30% des cas. La diarrhée est réfractaire au loperamide et au diphenoxylate.

Saad et al. ont traité 2 patients souffrant de carcinome médullaire de la thyroïde par une dose sous-cutanée de 100 µg, 2 fois par jour. La diarrhée s'est améliorée pour les deux patients, même si les taux de calcitonine sont restés élevés.[39] [40]

b) Clostridium difficile

Il survient quand la flore intestinale normale est altérée, permettant au Clostridium difficile de croître dans le tractus intestinal et développer ses toxines. Les facteurs de risque de sa survenue sont essentiellement : Les lavements à répétition, présence prolongée d'une sonde nasogastrique, chirurgie gastro-intestinale, et l'utilisation intempestive d'antibiotiques notamment la pénicilline, la clindamycine et les céphalosporines. Sa présence est confirmée par les tests immuno-enzymatiques (EIA) qui détecteront les toxines A et B. [41]

c) Nutrition entérale

La nutrition entérale, soit par sonde nasogastrique, ou par gastrostomie ou jéjunostomie peuvent causer une diarrhée. Le sel gomme de Guar partiellement hydrolysée est une fibre soluble ajoutée aux formules de nutrition entérale, et est utilisée pour prévenir la survenue de diarrhée[42]. L'utilisation des probiotiques en prophylaxie dans ce cas n'est pas consensuelle, mais son utilisation chez les patients immunodéprimés peut causer un sepsis. Une contamination de la formule entérale peut aussi être une cause, il est recommandé de bien se laver les mains avant la manipulation des poches, d'utiliser des gants propres, brancher le set de nutrition d'une manière aseptique.[43]

d) Interventions chirurgicales

La diarrhée peut être causée par la résection d'une partie du tractus digestif. Sa sévérité et sa physiopathologie dépendent du site de l'intervention.

Pour les résections œsophagique et gastrique, l'incidence de la diarrhée est d'à peu près 15%.

Pour les résections de l'intestin grêle, on doit connaître la longueur de l'intestin restant pour évaluer cette incidence. [44]

Une hémicolectomie droite engendre une diarrhée chronique dans 20% des cas à cause de la malabsorption des sels biliaires et du SIBO.

Les patients avec un cancer rectal chez qui on a fait une résection rectal avec conservation du sphincter pourront présenter un syndrome de résection antérieur du rectum (LARS), qui est un peu différent de la diarrhée mais comprend une incontinence, une augmentation de la fréquence de la selle, et des dysfonctions d'évacuation. [45][46]

Les patients présentant un cancer du pancréas traités par une chimiothérapie néo adjuvante puis une pancréatectomie avec résection du plexus nerveux ont aussi une chance de développer une diarrhée. Dans ce cas, il faudra aussi évaluer le rôle des irradiations.[9]

E. Prise en charge

1. Remplissage et correction des déséquilibres électrolytiques:

L'étape la plus importante dans la prise en charge de la diarrhée est le remplissage avec des solutés contenant eau, sodium et glucose.

La réhydratation peut se faire oralement en ambulatoire, quand la diarrhée est modérée. Les jus de fruits, les biscuits salés et soupes peuvent contribuer à la bonne évolution de la symptomatologie. Les solutés de réhydratation orale (SRO) peuvent être nécessaires chez des patients présentant des symptômes plus importants, ou chez les patients âgés même si la diarrhée est de bas grade. Une SRO bien équilibrée doit contenir 65 à 70 mEq/L de Sodium et 75–90 mEq/L de Glucose. Le volume total de liquides qui doit être prescrit est entre 2200 et 4000 ml/jour. Les SRO peuvent être utilisés pour une réplétion et aussi pour maintien du volume quand le patient se rétablit. Il faut faire attention à l'hyperhydratation notamment quand le sujet présente une insuffisance cardiaque ou rénale. Une réévaluation de l'état clinique est indispensable. Le débit de remplissage doit être supérieur aux pertes corporelles liquidiennes, qui égalent le débit urinaire plus les pertes insensibles en eau (usuellement 30–50 ml/h) plus les pertes gastro-intestinales.[39]

La réhydratation intraveineuse est indispensable dans les grades 3 et 4, ou quand les signes de déshydratation sévère sont présents. La plupart des patients sont traités par le sérum salé isotonique mais le traitement est ajusté par rapport à une éventuelle dysnatrémie, dyskaliémie ou acidose métabolique. Si le patient présente une tachycardie et un éventuel sepsis, un bolus initial de 20ml/kg doit être donné. Un remplissage est continué à débit élevé, jusqu'à l'amélioration des symptômes. Un monitoring de la pression veineuse centrale et du débit urinaire peut être considéré, mais doit tenir compte des risques liés à l'infection et l'hémorragie. Une oligurie (débit urinaire <0.5ml/kg/h) malgré le remplissage adéquat, sont à risque de développer un œdème aigu des poumons (OAP) et l'avis néphrologique devrait être demandé.[9]

Électrolytes	Indication	Posologie	Précaution
Mg ²⁺	Concentration en magnésium <0.4 mmol/l, ou chez les patients symptomatiques entre 0.4 et 0.7 mmol/l	Si le déficit des électrolytes sériques est d'au moins 160 mmol/l, donner 24 mmol de magnésium oral en doses fractionnées ; pour les hypomagnésémie sévère, donner 5g de magnésium sulphate (équivalent de 20 mmol de magnésium) en 1L de sérum salé 0.9% ou glucosé 5% en intraveineux pendant +/- 3h	Monitoring de la fonction cardiaque durant l'administration intraveineuse ; les patients avec une fonction rénale altérée ont plus de risque de faire une hypermagnésémie ; une supplémentation au magnésium réussie requiert des concentrations de calcium normales ; les concentrations sériques ne reflètent pas toujours le magnésium total du corps ; le magnésium oral cause une diarrhée et a plusieurs interactions
Ca ²⁺	Valeur corrigée du calcium <2.20 mmol/l	10–50 mmol de calcium/jr ; pour les hypocalcémies sévère 2.2–4.5 mmol de calcium en injection intraveineuse lente en 5–10mn dans une veine large, suivi d'une infusion intraveineuse pour prévenir la récurrence, ensuite donner calcium oral et surveiller les taux de magnésium	Risque d'arythmies cardiaques ; une précipitation calcique peut survenir en cas d'hyperphosphatémie ; si le patient est septique ou à une insuffisance rénale, une acidose métabolique peut être présente et les taux de calcium doivent être corrigés avant la correction de l'acidose, un échec pourrait résulter en convulsion ou arrêt cardiaque ; les cause de l'hypocalcémie peuvent être le choc septique, l'hypomagnésémie, et l'utilisation de diurétiques ou de bisphosphonates.

PO ₄ ³⁻	Considérer la supplémentation si sévère (<0.3 mmol/l) ou modéré (0.3–0.6 mmol/l) ; l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie peuvent prédisposer à l'hypophosphatémie	0.2–0.5mmol/kg/jour (maximum 50 mmol en 24h) Considérer l'administration orale si phosphate 0/3–0.6 mmol/L et patients asymptomatique	Risque d'altération sévère de la fonction rénale chez les patients présentant une hypocalcémie ; la supplémentation orale peut causer des diarrhées, nausées et vomissements
-------------------------------	--	--	--

Figure 27 : Prise en charge des déséquilibres électrolytiques [47]

2. Traitement pharmacologique

Les traitements anti-diarrhéiques sont classés en 2 grandes classes : les ralentisseurs du transit et les agents anti-sécrétoires qui diminuent la sécrétion liquidiennes et aide à solidifier le contenu intestinal.

a) Les ralentisseurs du transit :

Les ralentisseurs du transit, le Lopréramide par exemple, sont le plus prescrits en première ligne. Il a un effet direct sur les muscles lisses qui diminue la motilité intestinale. On initie le traitement par 4mg, puis on donne 2mg chaque 4h ou après chaque selle molle sans dépasser 16mg/j. Les effets secondaires du Lopéramide ne sont pas très fréquents, ils incluent des douleurs abdominales, une sécheresse buccale, et un vertige.

Le Diphenoxylate associé à l'atropine et la teinture d'Opium font aussi partie des ralentisseurs du transit.

Le Diphenoxylate est administré sous forme de comprimé (Diphenoxylate 2.5mg/Atropine 0.025 mg) avec une dose maximale de 8 comprimés par jour. Les effets secondaires sont plus fréquents qu'avec le Lopéramide et incluent une sécheresse buccale, une rougeur, une tachycardie, une rétention urinaire, des douleurs abdominales, des vertiges, une confusion. Une attention particulière doit être accordée aux patients avec une insuffisance rénale et/ou hépatique. L'atropine peut être utilisée seule, parce que les symptômes qui apparaissent dans les 24h peuvent être cholinergiques. Son utilisation est toutefois controversée. La dose recommandée est de 0.25mg à 1mg en intraveineux ou sous-cutané avant le traitement ou quand les symptômes apparaissent.[48]

La teinture d'Opium est administrée à la dose de 0.6 ml chaque 4 à 6 heures.

b) Les antis sécrétoires :

Les antis sécrétoires, notamment l'Octréotide qui est un analogue synthétique de la Somatostatine qui agit par mécanismes multiples : amélioration de l'absorption des liquides et électrolytes, la réduction du débit sanguin splénique, la diminution de la motilité intestinale et l'inhibition de la sécrétion liquidiennes à travers la muqueuse intestinale. La dose recommandé est de 100 µg à 150 µg en sous-cutané. Il est aussi disponible en action à long terme qu'on injecte en intramusculaire chaque 28 jours.[49]

Cascinu et al. ont trouvé que 19 des 21 patients recevant l'octréotide, et 3 sur 20 patients recevant le lopéramide ont mieux toléré leur chimiothérapie faite de 5FU et leucovorin sans avoir besoin d'hospitalisation ou remplissage pour correction hydro-électrolytique.

Le groupe a aussi démontré que pour le contrôle de la diarrhée due au cisplatine, l'octréotide s'est montré efficace ($p=0.01$) que ceux recevant le placebo.[50]

Similairement, dans un groupe de 40 patients traité aléatoirement par le lopéramide ou l'octréotide, 80% des patients recevant l'octréotide et 30% des patients recevant le lopéramide ont eu une amélioration de leur diarrhée. [51][52]

Une étude menée par Gebbia et al. en 1993 a démontré une réponse de 30% avec le lopéramide et 80% avec l'octréotide. [53]

Barbounis et al. ont mené une étude en 2001, avec 13 patients qui avaient une diarrhée réfractaire au lopéramide, 92% des patients ont eu une réponse positive à l'octréotide.[54]

Les mêmes résultats ont été constatés par Zidan et al. avec un effectif de 32 patients ayant une diarrhée réfractaire au Lopéramide, 94% desquels ont eu une réponse positive à l'Octréotide.[55]

c) Le budésouide

C'est un glucocorticoïde de synthèse, administré par voie orale, à visée prophylactique. Il a le pouvoir de rétablir la fonction de la muqueuse intestinale, et améliorer l'absorption des fluides, qui résulte en partie de son action inhibitrice sur la prostaglandine de la muqueuse. Il peut s'utiliser en cas de diarrhée réfractaire au Lopéramide, et en seconde ligne pour une diarrhée persistante, pas compliqué. [56]

Sa posologie est de 9mg une fois/jour pendant 3 à 5 jours.[56] Une étude randomisée a examiné son utilisation en la prévention de la diarrhée due à l'irinotecan, elle a trouvé que la prise orale de 3 mg 3 fois/jour pourrait diminuer le nombre d'épisodes diarrhéique et la durée totale de la symptomatologie.[57]

Dans une étude prospective, multicentrique menée par Karthaus et al. , un total de 56 patients avec cancer colorectal avancé recevant le CPT-11 ont été traité aléatoirement par 3g de budésouide 3 fois/jour versus placebo. Leur diarrhée a ensuite été monitorée. Les résultats publiés ont montré une diminution de la diarrhée de 4.2 à 1.8 jours quand un Lopéramide concomitant a été pris. [57]

En revanche, Le budésouide a permis une diminution de plus de 50% de la diarrhée chez les patients chez qui le Lopéramide n'a pas marché, et qui sont traités soit par irinotecan ou par 5-FU dans une petite série de cas menée par Lenfers et al.[58]

Dans notre série de patients, aucun n'a reçu le budésouide.

Des études plus larges sont donc nécessaires pour la détermination du rôle du budésouide dans la diarrhée due aux traitements anti-cancéreux.

d) Antibiothérapie

Ils sont indiqués seulement pour les patients présentant une fièvre, une hypotension, des signes péritonéaux, un SIBO, sepsis péri-anal ou une diarrhée sanglante évoquant soit une entérocolite neutropénique, une infection à Clostridium difficile, ou une autre source d'infection. [9]

Les fluoroquinolones doivent être initiés quand la diarrhée est réfractaire ou compliquée. Dans le cas de Clostridium difficile, les antibiotiques de choix restent le Métronidazole ou la Vancomycine. [59]

Les résistances et les allergies du patient doivent évidemment être prises en considération.

Dans une étude menée par De Jong et al. en 2006 a démontré une réduction non significative de la diarrhée de grade 3 de 32.4% à 17.9%.[60]

Toutefois, dans une étude de Flieger et al., menée sur 51 patients chez qui on a utilisé le Lévofloxacine, seulement 1 patient a présenté une diarrhée de grade 3.[61]

Dans notre étude, aucun patient n'a eu recours aux antibiotiques.

e) Les probiotiques

Les probiotiques pourraient prévenir la diarrhée dans les maladies inflammatoires chroniques. Les données précliniques ont démontré une efficacité similaire pour la diarrhée due aux chimiothérapies. Une association du Lactobacillus rhamnosus et de fibres a entraîné une réduction significative de la diarrhée de grades 3 et 4 (37 versus 22%).[62][63][64]

f) Le charbon activé

L'utilisation du charbon actif en prophylaxie pour la diarrhée due à l'irinotécan a l'air d'avoir un potentiel intéressant. 2 petites études ont démontré une réduction de diarrhée grade $\frac{3}{4}$ (7.1 versus 25% et 4.4 versus 52.3%) avec une tolérance excellente. L'arrêt de l'irinotécan était moins indiqué et moins de loperamide a été utilisé. [65], [66]

3. Approche nutritionnelle

La modification du régime alimentaire n'est pas recommandée en prévention, mais peut s'avérer efficace quand la symptomatologie apparaît. Le régime BRAT peut être initié. Il consiste à l'ingestion d'aliments peu gras et faible en fibres : Banane, Riz,

Pomme ou compote de pomme, Pain grillé. Quand les symptômes commencent à s'améliorer, une source de protéines peut être ajoutée.

Les patients doivent éviter les aliments épicés, les repas riche en gras et en fibres, la caféine, l'alcool et les jus de fruits. Les légumes crucifères comme le navet, le chou et le brocoli doivent être évité à cause de leur contribution au ballonnement abdominal.

Une intolérance au lactose peut survenir à cause de l'atteinte de la muqueuse intestinale, mais est entièrement réversible. Les aliments contenant du lactose doivent être éliminé durant la diarrhée et au moins une semaine après sa disparition. [67]

Recommandations diététiques générales[49]

- Repas petits, fréquents, minimaliser les liquides au milieu des repas
- Pendant la journée, boire beaucoup de liquides (les besoins sont de 30–35ml/kg/j), iso-osmotiques, boisson contenant des calories, frais ou tièdes.
- Chercher des sources de Sodium (Na), de Potassium (K), de Zinc (Zn), et de Magnésium (Mg)
- Aliments riches en protéines
- Apport adéquat en fibres solubles
- Il faut manger doucement, dans une atmosphère détendue

Recommandations pour les gens ayant une stomie[49]

- La consommation de liquides doit correspondre au volume des pertes.
- Surveiller le taux des vitamines B12, A, D, E, K

Les aliments à éviter[49]
<ul style="list-style-type: none">• Les épices fortes• Les aliments gras, et frits• Les aliments flatulents• Les aliments riches en Polyol• L'alcool et la caféine• Les jus riches en Sorbitol (Poire, prune, cerise, pêche)• Les boissons très chaudes ou très froides• Les aliments contenant des fibres insolubles• Les légumes produisant des Gaz• Les produits laitiers• Les aliments avec haut risque : Sushi, les vendeurs ambulants, les buffets.

Figure 28 : Approche nutritionnelle chez les patients présentant une diarrhée

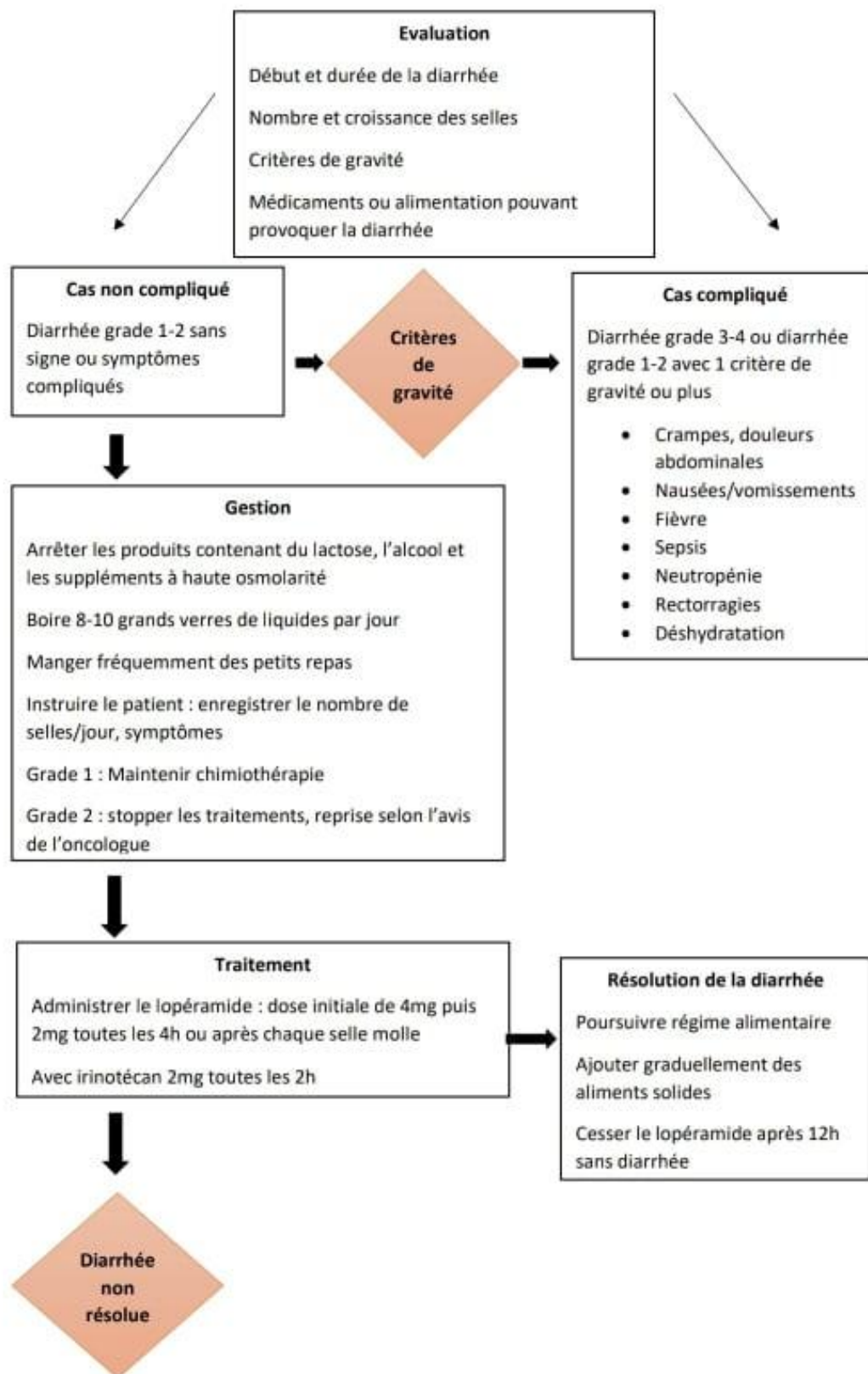


Figure 29 : Prise en charge d'une diarrhée non compliquée[18]

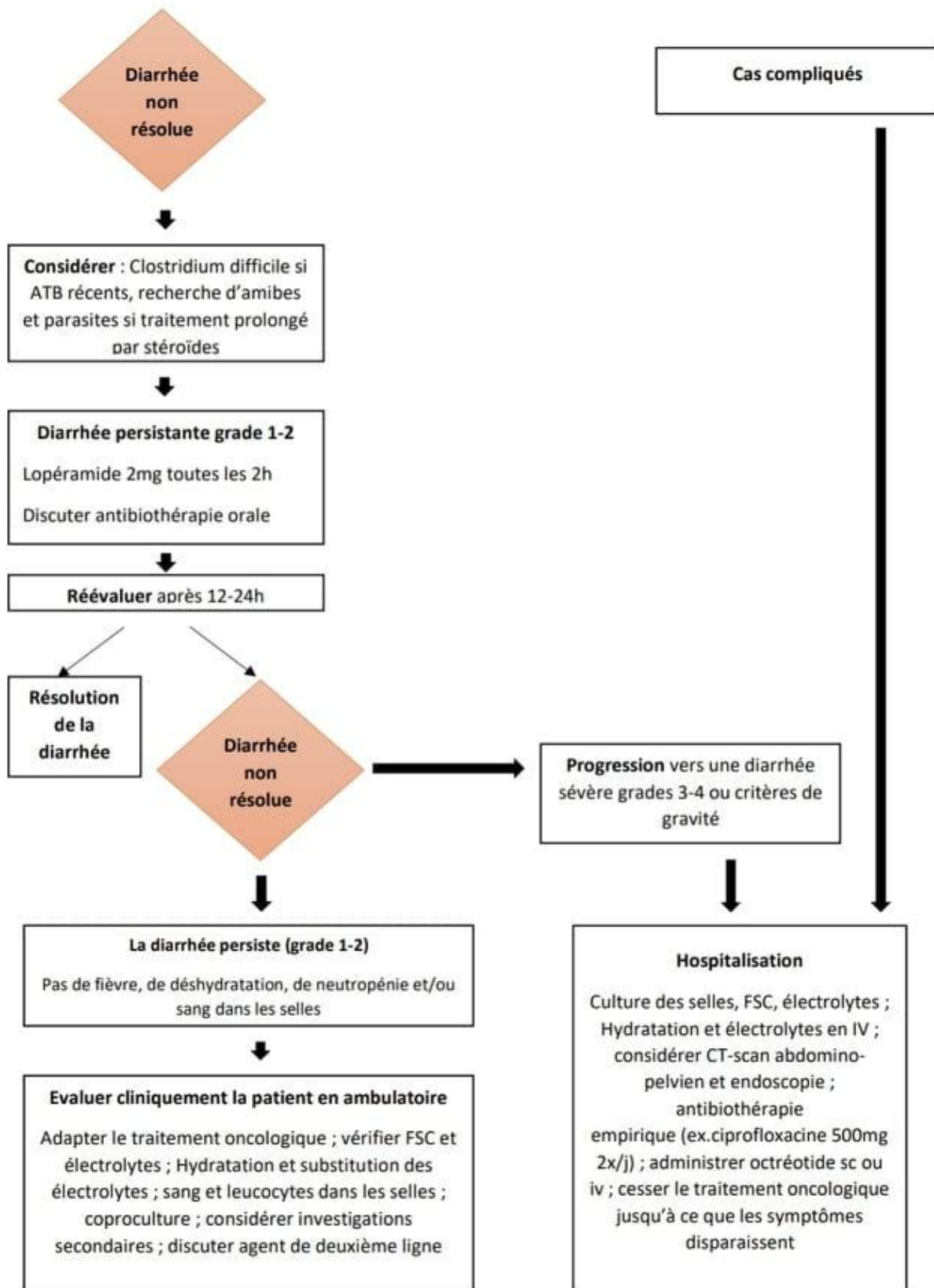


Figure 30 : Prise en charge d'une diarrhée compliquée ou non résolue [18]

F. Conséquences sur le traitement et évolution

Une étude menée par Stefan Munker et al., a démontré les résultats suivants : sur 109 patients, une réduction de posologie de chimiothérapie était nécessaire chez 46 patients, soit 42% des patients de l'étude à cause des effets secondaires. Parmi ces 42 patients, 14% avaient pour cause de réduction la diarrhée. La comparaison entre les patients qui ont eu besoin de réduction de leurs doses de chimiothérapie, et ceux qui ont en pas eu besoin ne montre pas une différence significative sur la survie globale, et n'est donc pas corrélée à un mauvais pronostic.[68]

Scott Wadler et al. ont rapporté un pourcentage de 50% des patients qui ont eu besoin d'une réduction de leurs posologies de chimiothérapie à cause de la diarrhée. [69]

R.B ARBUCKLE et al. ont étudiée une population de 100 patients, dont 56 patients ont eu besoin de 66 modifications de leurs doses de chimiothérapie à cause de la diarrhée : 22 ont eu besoin de réductions, 8 ont eu besoin de retard de leurs séances, 15 ont eu besoin de totalement arrêter le traitement, et 11 ont eu besoin de plusieurs de ces modifications.[12]

Dans notre étude, sur les 26 patients présentant la diarrhée, seulement 8 ont eu besoin de réduction de leurs doses de chimiothérapie, soit 30%.

La diarrhée due aux traitements anti-cancéreux est une cause significative de mortalité et morbidité, et surtout chez les patients âgés. Les séquelles les plus fréquentes de cette diarrhée, à savoir les troubles hydro-électrolytiques, la dénutrition et la déshydratation peut ne pas être bien tolérée par les sujets âgés comparés aux sujets moins jeunes.[28]

Les expériences cliniques ont augmenté le niveau de sensibilisation vis-à-vis des conséquences de cette diarrhée, et le besoin indispensable de surveillance rapprochée.

Selon ARBUCKLE et al. , sur une population étudiée de 100 patients, 14 ont reçu un traitement urgent mais ambulatoire, 23 ont été hospitalisé, 21 ont eu besoin de remplissage hydro-électrolytique, et 1 mort à cause de la déshydratation a été rapportée.[12]

P. Bossi et al. ont publié un article rapportant un pourcentage de 50% d'hospitalisations nécessaires pour les patients ayant présenté une diarrhée, et 5% de mortalité.[9]

Scott Wadler et AL. ont aussi rapporté une mortalité de 5%.

Dans notre étude, aucun patient n'est décédé.

CONCLUSION

La diarrhée chez un patient cancéreux a un grand impact sur sa qualité de vie et sa fonction sociale.

L'approche clinique doit reconnaître la physiopathologie des symptômes pour viser les traitements adéquats. La prévention des complications associées, menaçant potentiellement le pronostic vital, est le pilier de la prise en charge thérapeutique. Un traitement prompt et agressif de la diarrhée de tout grade est requis. Il doit contenir nécessairement les recommandations diététiques. Quand ces mesures seules ne sont pas suffisantes, ou chez les patients présentant des grades avancés de diarrhées, le traitement pharmacologique s'avère indispensable.

Le traitement de première ligne reste le loperamide, qui doit être vite initié. Les études cliniques récentes ont montré les avantages de l'octréotide, probablement pas très utilisé, et son action positive sur les diarrhées réfractaires au loperamide en seconde ligne, ou en première ligne chez les patients présentant une diarrhée de grade 3 ou 4.

Peu importe le mode thérapeutique choisi, le but ultime est celui de rapidement contrôler l'effet secondaire et ses complications potentiellement graves sans avoir recours aux interruptions du traitement anticancéreux.

Le traitement anti diarrhéique ne doit pas être suspendu même quand un sepsis est suspecté. Des agents pathogènes peuvent être à l'origine de la diarrhée mais la probabilité d'une infection entérique est basse. Toutefois, le *Clostridium difficile* doit être exclu. L'infection suspectée doit être prise en charge simultanément au traitement anti diarrhéique.

Pour les patients qui n'évoluent pas, ou qui évoluent mal l'avis d'un gastro-entérologue est demandé.

Chez les patients immunodéprimés, d'autres causes de diarrhée doivent être suspectées, et rarement on pourra avoir recours à des moyens invasifs pour une prise en charge convenable.

Une prise en charge cohésive et uniforme pourra certainement améliorer la prise en charge des patients.

Il est indispensable de sensibiliser les patients et leurs familles, les responsabiliser des risques encourus et mettre à leur disponibilités les outils nécessaires. Une automédication par le loperamide est possible chez les patients observant, en leur faisant confiance pour appeler l'équipe médicale traitante ou visiter un département d'urgence si leur état clinique le nécessite.

RESUMES

Résumé

Introduction : La diarrhée est un problème fréquent en cancérologie qui mérite l'attention spéciale de personnels de santé. Elle pourrait retentir sur la qualité de vie du patient, et l'impacter non seulement sur le niveau psychologique, mais aussi sur le plan social. Elle pourrait potentiellement menacer le pronostic vital. Pour toutes ses raisons, une connaissance précise des conduites à tenir devant un patient cancéreux présentant une diarrhée est primordiale.

Objectif : L'objectif de notre étude était d'étudier la prévalence des diarrhées chez les patients en oncologie, leurs causes et étiologies, et leur prise en charge adéquate

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale, menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période d'un mois s'étalant du mois de Novembre 2021 au mois de Décembre 2021. On a inclus tous les patients qui se sont présentés à l'hôpital du jour du service.

Résultats : Notre étude a inclus 60 patients dont 53% étaient de sexe féminin présentant une moyenne d'âge de 53.8 ans avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans. Les localisations tumorales les plus fréquentes étaient les cancers mammaires (31.7%), les cancers digestifs (21.7%) suivis par les cancers pulmonaires (18.3%).

Parmi la population étudiée, 43% des patients ont présenté une diarrhée dans les 24 à 48h suivant leurs traitements. 62% des diarrhées étaient de grade 1 ou 2, et 38% des diarrhées étaient de grade 3. Tous les patients présentant la diarrhée bénéficiaient de chimiothérapie, 23% des patients recevaient une radiothérapie, et 57% des patients avaient subi une intervention chirurgicale.

Les molécules de chimiothérapie les plus associées à la diarrhée étaient : le Fluoro-uracile, le Docétaxel et le Cyclophosphamide. En monothérapie le Paclitaxel et le Docétaxel ont été les agents les plus fréquents. En poly-chimiothérapie, les protocoles les plus incriminés étaient : l'association Oxaliplatine/Capécitabine, Doxorubicine/Cyclophosphamide et Oxaliplatine/Fluoro-Uracile.

Parmi nos patients, 69% ont présenté des nausées et/ou vomissements associés à leurs diarrhées, 46% des patients étaient fébrile, et 46% ont souffert de douleurs abdominales. Aucun de nos patients n'a présenté des signes relatifs à un état de choc.

Le traitement anti-diarrhéique s'est fait en ambulatoire par le loperamide pour tous nos patients.

A cause de la diarrhée, l'équipe médicale traitante a été obligée de réduire les doses de chimiothérapie à 30% des patients.

Tous nos patients ont évolué favorablement avec retour à l'état normal quelques jours après l'épisode diarrhéique.

Conclusion : Nos résultats démontrent une prise en charge satisfaisante de la diarrhée chez les patients en oncologie.

Summary

Introduction : Diarrhea is a common cancer problem that deserves the special attention of health care workers. It could have repercussions on the patient's quality of life, and have an impact not only on the psychological level, but also on the social level. It could potentially be life threatening. For all these reasons, a precise knowledge of the behavior to be taken in front of a cancer patient presenting with diarrhea is essential.

Objective: The objective of our study was to know the prevalence of diarrhea in oncology patients, their causes and etiologies, and their adequate management

Material and methods: This is a cross-sectional study, carried out within the medical oncology service of the Moulay Ismail military hospital in Meknes during a period of one month extending from November 2021 to the month of December 2021. All patients who presented to the hospital on the day of the service were included.

Results: Our study included 60 patients of which 53% were female with an average age of 53.8 years with extremes ranging from 18 to 76 years. The most frequent tumor locations were breast cancer (31.7%), digestive cancer (21.7%) followed by lung cancer (18.3%).

Among the population studied, 43% of patients presented with diarrhea within 24 to 48 hours following their treatments. 62% of diarrhea was grade 1 or 2, and 38% of diarrhea was grade 3. All patients with diarrhea received chemotherapy, 23% of patients received radiation therapy, and 57% of patients had surgery.

The chemotherapy molecules most associated with diarrhea were: Fluorouracil, docetaxel and cyclophosphamide. In monotherapy Paclitaxel and Docetaxel were the most frequent agents. In poly-chemotherapy, the most incriminated protocols were: the combination Oxaliplatin/Capecitabine, Doxorubicin/Cyclophosphamide and Oxaliplatin/Fluoro-Uracil.

Among our patients, 69% experienced nausea and / or vomiting associated with their diarrhea, 46% of the patients were febrile, and 46% suffered from abdominal pain. None of our patients showed signs of shock.

The anti-diarrheal treatment was done on an outpatient basis with loperamide for all of our patients.

Due to the diarrhea, the treating medical team was forced to reduce the doses of chemotherapy to 30% of the patients.

All of our patients progressed favorably, returning to their normal state a few days after the diarrhea episode.

Conclusion: Our results demonstrate satisfactory management of diarrhoea in oncology patients.

ملخص:

مقدمة: الإسهال مشكلة متكررة في طب الأورام تستحق اهتماما خاصا من العاملين الصحيين. يمكن أن يكون له تداعيات على نوعية حياة المريض، ويكون له تأثير ليس فقط على المستوى النفسي، ولكن أيضًا على المستوى الاجتماعي. يمكن أن تكون مهددة للحياة. لكل هذه الأسباب، من الضروري أن تكون لديك معرفة دقيقة بما يجب فعله مع مريض السرطان المصاب بالإسهال.

الهدف: كان الهدف من دراستنا هو دراسة انتشار الإسهال لدى مرضى الأورام، وأسبابهم ومسبباتهم، وإدارتهم بشكل مناسب.

المواد والأساليب: هذه دراسة مقطعية أجريت ضمن مصلحة الأورام الطبية بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس خلال فترة شهر واحد تمتد من نوفمبر 2021 إلى شهر ديسمبر 2021. وشملت المرضى القادمين إلى المستشفى النهاري

النتائج: اشتملت دراستنا على 60 مريضاً، 53.7% منهم من الإناث بمتوسط عمر 53.8 عاماً مع تطرف يتراوح من 18 إلى 76 عاماً. أكثر مواقع الأورام انتشاراً كانت سرطان الثدي (31.7%)، سرطان الجهاز الهضمي (21.7%) يليه سرطان الرئة (18.3%)

من بين المرضى الخاضعين للدراسة، أصيب 43% من المرضى بالإسهال خلال 24 إلى 48 ساعة بعد العلاج. 62% من حالات الإسهال كانت من الدرجة الأولى أو الثانية، و38% من حالات الإسهال كانت من الدرجة الثالثة. تلقى جميع مرضى الإسهال العلاج الكيميائي، وتلقى 23% من المرضى العلاج الإشعاعي، وخضع 57% من المرضى لعملية جراحية.

كانت جزيئات العلاج الكيميائي الأكثر ارتباطاً بالإسهال هي: فلورويوراسيل ودوسيتاكسيل وسيكلوفوسفاميد. في العلاج الأحادي كان باكليتاكسيل ودوسيتاكسيل أكثر العوامل شيوعاً. في العلاج الكيميائي المتعدد، كانت البروتوكولات الأكثر جرماً هي: مزيج Oxaliplatin / Capecitabine و Oxaliplatin / Cyslophosphamide و Doxorubicin و Oxaliplatin و Fluoro-Uracil.

من بين مرضانا، كان 69% يعانون من الغثيان و / أو القيء المرتبط بالإسهال، و46% من المرضى يعانون من الحمى، و46% يعانون من آلام في البطن. لم تظهر على أي من مرضانا علامات الصدمة. تم إجراء العلاج المضاد للإسهال في العيادة الخارجية باستخدام لوبراميد لجميع مرضانا. وبسبب الإسهال، اضطر الفريق الطبي المعالج إلى تقليل جرعات العلاج الكيميائي إلى 30% من المرضى. تقدم جميع مرضانا بشكل إيجابي، وعادوا إلى حالتهم الطبيعية بعد أيام قليلة من نوبة الإسهال.

الخلاصة: أظهرت نتائجنا إدارة مرضية للإسهال لدى مرضى الأورام.

ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'exploitation : Diarrhée en oncologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès

1. Date

2. Identité du patient

Numéro de dossier :

Age :

Sexe :

3. Antécédents

Pathologie intestinale

Voyage récent

Prise médicamenteuse (IPP, Antibiotique, Laxatif)

Cas similaires dans l'entourage

Episodes similaires

4. Pathologie cancéreuse

Localisation :

Stade :

Echelle de performance ECOG (0, 1, 2, 3, 4)

Traitement reçu :

- Chimiothérapie
 - Protocole de la chimiothérapie
- Radiothérapie
- Thérapie ciblée
- Chirurgie

Date du traitement :

5. Diarrhée

Caractère :

- Présence de sang

- Présence de pus
- Nombre des selles durant les dernières 24h

Signes associés :

- Nausées, vomissements
- Fièvre
- Douleur abdominale
- Soif intense
- Délire/confusion

Classification selon CTCAE (Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4, Grade 5)

Examen clinique

- Température :
- Tension artérielle :
- Fréquence cardiaque :
- Recherche du pli cutané :
- Sécheresse des muqueuses :
- Palpation abdominale : Contracture/ Défense localisée/ Généralisée/ Présence de masse

Bilan paraclinique

- NFS : GR HB GB PNN Lym Mo Eo Plq
- CRP :
- Procalcitonine :
- Ionogramme : Na⁺ K⁺ Ca²⁺ Mg²⁺
- Urée :
- Créatinine :
- Gazométrie du sang :

Prise en charge

- En hospitalier / Ambulatoire
- Réhydratation : Orale / intraveineuse
- Prise de lopéramide
- Prise d'antibiothérapie
- Réduction des doses de la chimiothérapie : Oui / Non
- Arrêt de la chimiothérapie : Oui / Non

Evolution

BIBLIOGRAPHIE

- [1] “CRITERES DE TOXICITE NCI-CTC Version 4.0 Traduction réalisée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive,” Accessed: Oct. 04, 2021. [Online]. Available: www.ffcd.fr.
- [2] I. Trouilloud, L. Peyrin-Biroulet, and M.-A. Bigard, “Conduite à tenir devant une diarrhée chronique,” *EMC – Gastro-entérologie*, vol. 4, no. 2, pp. 1-15, Jan. 2009, doi: 10.1016/S1155-1968(09)19794-8.
- [3] D. C. Fernandes and H. Jervoise N Andreyev, “Chronic diarrhoea in an oncology patient – Clinical assessment and decision making,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 48-49, p. 101708, 2020, doi: 10.1016/j.bpg.2020.101708.
- [4] “Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences DIARRHEES AIGUES 2017 LES POINTS À RETENIR.”
- [5] PrepECN, “Item 303 : Diarrhée chronique,” 2010.
- [6] “Échelle de Bristol.” <https://fr-academic.com/dic.nsf/frwiki/1851208> (accessed Sep. 20, 2021).
- [7] L. R. Schiller, “Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhoea,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 5, pp. 551-562, 2012, doi: 10.1016/j.bpg.2012.11.011.
- [8] “Cours n°2: Les diarrhées .” Accessed: Sep. 29, 2021. [Online]. Available: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm2an16_physiopath_diarrhee.pdf.
- [9] P. Bossi *et al.*, “Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines,” *Ann. Oncol.*, vol. 29, no. July, pp. iv126-iv142, 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy145.
- [10] “Common Terminology Criteria for Adverse Events – Wikipedia.” https://en.wikipedia.org/wiki/Common_Terminology_Criteria_for_Adverse_Events (accessed Oct. 04, 2021).

- [11] A. Stein, W. Voigt, and K. Jordan, "Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management.," *Ther. Adv. Med. Oncol.*, vol. 2, no. 1, pp. 51-63, Jan. 2010, doi: 10.1177/1758834009355164.
- [12] R. B. Arbuckle, S. L. Huber, and C. Zacker, "The Consequences of Diarrhea Occurring During Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Retrospective Study," *Oncologist*, vol. 5, no. 3, pp. 250-259, 2000, doi: 10.1634/theoncologist.5-3-250.
- [13] M. Lui, D. Gallo-Hershberg, and C. DeAngelis, "Development and validation of a patient-reported questionnaire assessing systemic therapy induced diarrhea in oncology patients," *Health Qual. Life Outcomes*, vol. 15, no. 1, pp. 1-12, 2017, doi: 10.1186/s12955-017-0794-6.
- [14] "No Title," [Online]. Available: Benton B, Norton C, Lindsay JO et al. Can nurses manage gastrointestinal symptoms arising from pelvic radiation disease? *Clin Oncol (R Coll%0ARadiol)* 2011; 23: 538-551.
- [15] E. C. et al. E. S. of C. Crobach MJ, Planche T, M. and I. D. update of the diagnostic Guidance, document for C. difficile infection. C. M. I. 2016;, and 22(Suppl 4): S63-S81., "No Title."
- [16] R. K. et al. M. of febrile neutropaenia: E. C. P. G. A. O. 2016; 27(Suppl 5): Klastersky J, de Naurois J and V111-v118., "No Title."
- [17] P. M. G. bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. T. A. C. D. 2013; 4: 223-231. Sachdev AH, "SIBO."
- [18] D. I. Dischl-antonioni, G. Berthod, P. Hiroz, and S. Anchisi, "Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux," *Rev Med Suisse*, 2016.

- [19] 1998 Rutledge DN, Engelking C: Cancer-related diarrhea: Selected findings of a national survey of oncology nurse experiences. *Oncol Nurs Forum* 25:861–873, “2.”
- [20] H. C. T. nurse’s role in diarrhea Management. and 1998 *Oncol Nurs Forum* 25:879–886, “3.”
- [21] I. C. A. agents for the management Of, treatment-related diarrhea in cancer patients. *A. J. Health*, and 1998 *Syst Pharm* 55:1573–158, “1.”
- [22] C. S. Viele, “Overview of Chemotherapy-Induced Diarrhea,” *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 19, no. SUPPL. 3, pp. 2–5, 2003, doi: 10.1053/j.soncn.2003.09.007.
- [23] S. A. B. G. on Chemotherapy-induced *et al.*, “Guidelines on CID.”
- [24] “ECOG,” [Online]. Available: https://palliative-science.com/sites/default/files/PDF/echelle_de_statut_de_performance_ecog.pdf.
- [25] “Toxicity of 5-FU,” *Meta-Analysis Gr. Cancer*, Le´vy E, Piedbois P *al. Toxic. fluorouracil patients with Adv. Color. cancer Eff. Adm. Sched. Progn. factors. J Clin Oncol* 1998; 16 3537–3541.
- [26] A. Stein, W. Voigt, and K. Jordan, “Review: Chemotherapy-induced diarrhea: Pathophysiology, frequency and guideline-based management,” *Ther. Adv. Med. Oncol.*, vol. 2, no. 1, pp. 51–63, 2010, doi: 10.1177/1758834009355164.
- [27] “Dépistage du 5-FU (DPD) par phénotypage et génotypage.” <https://www.lab-cerba.com/home/vous-informer/thematiques-medicales/depistage-du-5-fu-dpd-par-phenot.html> (accessed Oct. 07, 2021).
- [28] N. J. Bush, B. Marrow, and T. Unit, “Linical hallenges,” vol. 32, no. 4, pp. 737–739, 2005.
- [29] R. S. Davila, M. and Bresalier, “Gastrointestinal complications of oncologic therapy.,” *Nat Clin Pr. Gastroenterol Hepatol* 5 682696., 2008.

- [30] D. Vincenzi, B., Schiavon, G., Pantano, F., Santini and G. and Tonini, "Predictive factors for chemotherapy-related toxic effects in patients with colorectal cancer.," *Nat Clin Pr. Oncol* 5 455465, 2008.
- [31] D. M. M. et al. Baratelli C, Zichi C, "A systematic review of the safety profile of the different combinations of fluoropyrimidines and oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 21-29."
- [32] M. A. Pessi *et al.*, "Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 90, no. 2, pp. 165-179, 2014, doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.11.008.
- [33] R. Bianco, T. Gelardi, V. Damiano, F. Ciardiello, and G. Tortora, "Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 39, no. 7-8, pp. 1416-1431, Jul. 2007, doi: 10.1016/J.BIOCEL.2007.05.008.
- [34] T. Frieling, J. Heise, and S. W. Wassilew, "Multiple Kolonulzera mit Perforationen und Tod nach der Behandlung eines malignen Melanoms mit Sorafenib," *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 134, no. 28/29, pp. 1464-1466, Jul. 2009, doi: 10.1055/S-0029-1225301.
- [35] C. K. Gwede, "Overview of Radiation- and Chemoradiation-Induced Diarrhea," *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 19, no. SUPPL. 3, pp. 6-10, 2003, doi: 10.1053/j.soncn.2003.09.008.
- [36] Z. H. Liu MM, Li ST, Shu Y, "Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials.," *PLoS One*; 12 e0178870., 2017.
- [37] E. M. et al. Ferná'ndez-Banares F, Villa ~ ´ S, "Acute effects of abdominopelvic irradiation on the orocecal transit time: its relation to clinical symptoms, and bile salt and lactose malabsorption.," *Am J Gastroenterol*; 86 1771-1777., 1991.

- [38] H.-J. M. Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, “‘Pelvic radiation disease’: new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 389–397.”
- [39] S. Cascinu, “Management of diarrhea induced by tumors or cancer therapy,” *Current Opinion in Oncology*, vol. 7, no. 4. pp. 325–329, 1995, doi: 10.1097/00001622-199507000-00006.
- [40] R. R. Saad MF, Ordonez NG, “Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognosis factors in 161 patients.,” *Medicine (Baltimore)*, 1984.
- [41] N. C. Huang H, Weintraub A, Fang H, “Comparison of a commercial multiplex real-time PCR to the cell cytotoxicity neutralization assay for diagnosis of clostridium difficile infections. *J Clin, Microbiol*; 47 3729–3731., 2009.
- [42] “Spapen H, Diltoer M, Van Malderen C et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 301–305.”
- [43] “Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 152–159.”
- [44] “Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55(Suppl 4): iv1–iv12.”
- [45] “Phillips F, Muls AC, Lalji A, Andreyev HJ. Are bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea important causes of loose stool complicating cancer therapy? *Colorectal Dis* 2015; 17: 730–734.”
- [46] “Keane C, Wells C, O’Grady G, Bissett IP. Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis* 2017; 19: 713–722.”
- [47] J. Andreyev *et al.*, “Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy,” *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 10, pp. e447–e460, 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70006-3.

- [48] C. Shaw and L. Taylor, "Treatment-related diarrhea in patients with cancer," *Clin. J. Oncol. Nurs.*, vol. 16, no. 4, pp. 413-417, 2012, doi: 10.1188/12.CJON.413-417.
- [49] J. S. A. C. IPPOLITI and A, "MANAGEMENT OF ACUTE CANCER TREATMENT-INDUCED DIARRHEA JEAN," vol. 19, no. 4, pp. 11-16, 2003, doi: 10.1053/S0749-2081(03)00116-5.
- [50] et al Cascinu S, Fedeli A, Fedeli S, "Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: A randomized trial. *J Clin Oncol* 11:148-151, 1993."
- [51] "Cascinu S, Fedeli A, Fedeli S, et al: Control of chemotherapy induced diarrhea with octreotide: A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology* 51:70- 73, 1994."
- [52] P. S. Wright and S. L. Thomas, "Constipation and diarrhea: The neglected symptoms," *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 11, no. 4, pp. 289-297, 1995, doi: 10.1016/S0749-2081(05)80010-5.
- [53] et al Gebbia V, Carreca I, Testa A, "Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs* 4:443-445, 1993."
- [54] et al Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M, "Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 9:258-260, 2001."
- [55] et al Zidan J, Haim N, Beny A, "Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 12:227-229, 2001."
- [56] G. Richardson and R. Dobish, "Chemotherapy induced diarrhea," *J. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 13, no. 4, pp. 181-198, 2007, doi: 10.1177/1078155207077335.

- [57] A. W. et al. Karthaus M, Ballo H, “Prospective, double blind, placebo controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology* 2005; 68: 326-32.”
- [58] C. M. and Lenfers, B.H., Loeffler, T.M., Droege and T. U. (1999) Hausamen, “Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (cpt-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment. *Ann Oncol* 10: 12511253.”
- [59] “Forrester A. Diarrhea. In Repchinsky C, Leblanc C, Jovaisas B, Leahey K, Way C. eds. *Patient Self Care*. Ottawa, Ontario, Canadian Pharmacists Association, 2002: 238-50.”
- [60] R. H. De Jong, F.A., Kehrer, D.F., Mathijssen, R. H. et al. Creemers, G.J., De Bruijn, P., Van Schaik, and (2006), “Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for Ugt1a1*28genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Oncologist* 11: 944954.”
- [61] R. Flieger, D., Klassert, C., Hainke, S., Keller and W. (2007) Kleinschmidt, R. and Fischbach, “Phase II clinical trial for prevention of delayed diarrhea with cholestyramine/levofloxacin in the second-line treatment with irinotecan biweekly in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Oncology* 72: 1016.”
- [62] “Bowen, J.M., Stringer, A.M., Gibson, R.J., Yeoh, A.S., Hannam, S. and Keefe, D.M. (2007) Vsl#3 probiotic treatment reduces chemotherapy-induced diarrhea and weight loss. *Cancer Biol Ther* 6: 14491454.”
- [63] “Osterlund, P., Ruotsalainen, T., Korpela, R., Saxelin, M., Ollus, A., Valta, P. et al. (2007) *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer* 97: 10281034.”

- [64] “Von Bultzingslowen, I., Adlerberth, I., Wold, A.E., Dahlen, G. and Jontell, M. (2003) Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiol Imm.*”
- [65] “Michael, M., Brittain, M., Nagai, J., Feld, R., Hedley, D., Oza, A. et al. (2004) Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 44104417.”
- [66] “Sergio, G.C., Felix, G.M. and Luis, J.V. (2008) Activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea in children. *Pediatr Blood Cancer* 51: 4952.”
- [67] S. LB., “Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003; 1: 35-46.”
- [68] S. Munker *et al.*, “Chemotherapy for metastatic colon cancer: No effect on survival when the dose is reduced due to side effects,” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, pp. 1-9, 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4380-z.
- [69] A. B. Benson *et al.*, “Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 14, pp. 2918-2926, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.04.132.

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان

ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵓⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵓⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس

ⵜⴰⴱⵓⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵓⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵓⵔⴰⵏⵜ
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

أطروحة رقم 22/047

سنة 2022

الإسهال في طب الأورام

تجربة قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري المولى اسماعيل بمكناس

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/01

من طرف

الآنسة إيمان الوليدي

المزادة في 1996/04/07 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الإسهال - طب الأورام - علاج مرضى الأورام - لوبراميد

اللجنة

السيد محمد الفتوحى..... الرئيس

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

السيد عزيز بازين..... المشرف

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد محمد سينا.....

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد هشام الضو.....

أستاذ مبرز في علم الدم السريري

السيد علي زينبي.....

أستاذ مبرز في علم الطب الداخلي

الأعضاء