

Réflexions

en Médecine Oncologique

44

janvier
2011
Tome 8

- ORL**
Prise en charge macroscopique standardisée des pièces chirurgicales ORL en Pathologie : recommandations
- Vaccination**
Les vaccinations chez les adultes traités pour un cancer
- Psycho-oncologie**
La récurrence ou la rechute : rencontre avec le réel de la mort comme éventualité d'une ouverture psychique
- Cas clinique du C.E.R.I.A.**
La cardiomyopathie de Takotsubo induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase

Dossier

Cancer bronchique non à petites cellules métastatique



Coordination scientifique :
Jean Trédaniel

ISSN : 1767-655X

4
Crédits
FMC
par an

RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSE, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TRÉDANIEL, St Joseph, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris
Hervé CURE, Reims
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2011

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

SOMMAIRE

3 Editio : Cancer bronchique non à petites cellules métastatique *Jean Trédaniel*

DOSSIER

CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES MÉTASTATIQUE

7 Quel choix pour la première ligne ? *J. Trédaniel, A. Suissa, C. Durand, J-L Jagot, S. Salmeron*

12 Quelles options en seconde ligne ? *J. Trédaniel, L. Teixeira, L. Staudacher, C. Beuzelin, S. Salmeron*

ORL

15 Prise en charge macroscopique standardisée des pièces chirurgicales ORL en Pathologie : recommandations *Martial Caly et al*

VACCINATION

20 Les vaccinations chez les adultes traités pour un cancer *Benjamin Wyplosz, Pierre Loulergue*

PSYCHO-ONCOLOGIE

23 La récurrence ou la rechute : rencontre avec le réel de la mort comme éventualité d'une ouverture psychique *M. Champanhet, F. Pilon*

CAS CLINIQUE DU C.E.R.I.A.

26 La cardiomyopathie de Takotsubo induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase *Romain Coriat, Stanislas Ropert, Olivier Mir*

3,19 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif
Florence RABILLON, Cochin, Paris
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

Quel choix pour la première ligne ?

JEAN TRÉDANIEL, ALEXANDRA SUISSA, CÉCILE DURAND, JEAN-LUC JAGOT, SERGIO SALMERON

Unité de cancérologie thoracique, service de pneumologie,
hôpital Saint-Joseph, Paris

résumé

Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules est en évolution constante. La chimiothérapie conventionnelle a fait, ici, la preuve de son efficacité qu'il s'agisse de la durée de vie ou de la qualité de vie. Elle s'est récemment adjointe l'aide de certaines thérapies ciblées. Il s'agit ici du bévacicumab pour son activité anti-angiogénique, mais aussi des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs de l'EGF quand ils sont mutés. La question de la stratégie de maintenance est un autre sujet de controverse. Ont une indication dans ce contexte le bévacicumab, qui peut être poursuivi après le traitement d'induction, le pémétréxed – s'il n'a pas été employé en premier -, et enfin l'erlotinib dont la place paraît toutefois très limitée dans ce contexte. Après avoir revu ces éléments, nous proposons – à titre d'exemple – deux algorithmes décisionnels pour le choix d'un traitement de première ligne.

mots-clés

Cancer bronchique
Métastase
Chimiothérapie
Thérapie ciblée
Maintenance

Le cancer bronchique primitif est, en France, le 4^{ème} cancer pour ce qui est de l'incidence (37 000 nouveaux cas attendus en 2010) mais le premier responsable de la mortalité par cancer (28 700 décès attendus en 2010). Les cancers bronchiques non à petites cellules sont largement majoritaires et représentent environ 85% des cancers du poumon. Autour de 50% à 60% des malades se présentent avec un cancer d'emblée métastatique, selon la dernière classification TNM du cancer bronchique (M1a : localisation pleurale ou péricardique, localisation pulmonaire controlatérale ; M1b : localisation secondaire extra thoracique) ⁽¹⁾. La prise en charge de ces malades repose sur un traitement systémique, dont la base reste la chimiothérapie conventionnelle mais à laquelle se sont plus récemment ajoutés les médicaments dits de thérapie biologique ciblée. De ce fait le choix du traitement de première ligne s'est complexifié d'autant que d'autres facteurs, comme l'histologie qui jusqu'ici n'intervenait pas dans la décision thérapeutique, se sont introduits dans le débat. La question de la mise en route d'un traitement de maintenance faisant suite au traitement d'induction est également récemment arrivée sur le terrain de la discussion. Il est donc périodiquement utile, étant donné la vitesse avec laquelle évoluent les données issues des essais cliniques, de faire le point sur la stratégie thérapeutique à adopter. Heureusement la plupart des règles de prescription de la chimiothérapie sont aujourd'hui fixées et sont rapportées dans le **tableau 1**. Considérant finalement qu'un doublet associant un sel de platine, préférentiellement le cisplatine, à un médicament de 3^{ème} génération pour un total de 4 à 6 cycles constitue la base du traitement, il importe de répondre à deux questions qui suivent :

Quelle est la place, en première intention, des thérapies ciblées ?

Deux médicaments ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en traitement de première ligne d'un cancer bronchique métastatique. Le géfitinib est indiqué dès lors que la tumeur exprime une mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R).

L'étude IPASS qui comparait une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel au géfitinib chez des patients sélectionnés pour être plus vraisemblablement

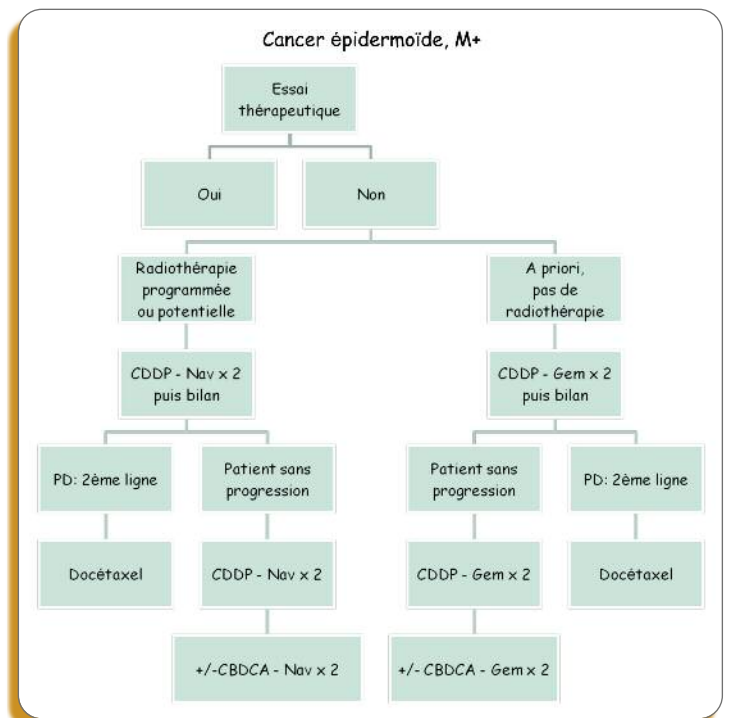
Principes de prescription de la chimiothérapie pour le traitement des cancers bronchiques métastatiques chez les patients « jeunes » et en bon état général (PS = 0 ou 1).

- la chimiothérapie anti-cancéreuse est définitivement bénéfique à prescrire aux patients⁽²¹⁾,
- le bénéfice observé chez les patients traités s'est accru au fil des années⁽²²⁾,
- l'administration en monothérapie d'un médicament dit de 3^{ème} génération (docétaxel, gemcitabine, paclitaxel, pémétréxed, vinorelbine) est inférieure à l'association du même médicament et d'un sel de platine⁽²³⁾,
- symétriquement, le doublet d'un médicament de 3^{ème} génération et d'un sel de platine est supérieur au platine seul⁽²⁴⁾,
- les doublets platine – médicament de 3^{ème} génération sont supérieurs aux doublets platine – médicament de 2^{ème} génération (étoposide, ifosfamide, mitomycine, vindésine)⁽²⁵⁾,
- aucun doublet sel de platine – médicament de 3^{ème} génération ne s'est imposé comme étant supérieur aux autres⁽²⁶⁻²⁸⁾,
- ajouter un 3^{ème} médicament au doublet ne s'est traduit par aucun bénéfice en survie mais par un surcroît de toxicité⁽²⁹⁾,
- l'ASCO recommande de ne pas dépasser six cures chez les patients stables ou répondeurs⁽³⁰⁾ ; deux méta-analyses récentes supportent cette conclusion^(31, 32),
- le cisplatine est constamment supérieur au carboplatine pour le traitement de cette tumeur^(13, 14)
- les combinaisons à base de platine sont supérieures à celles sans platine qui doivent donc être réservées aux patients supposés ne pas pouvoir supporter ou ayant une contre-indication à l'administration de platine^(33,34).

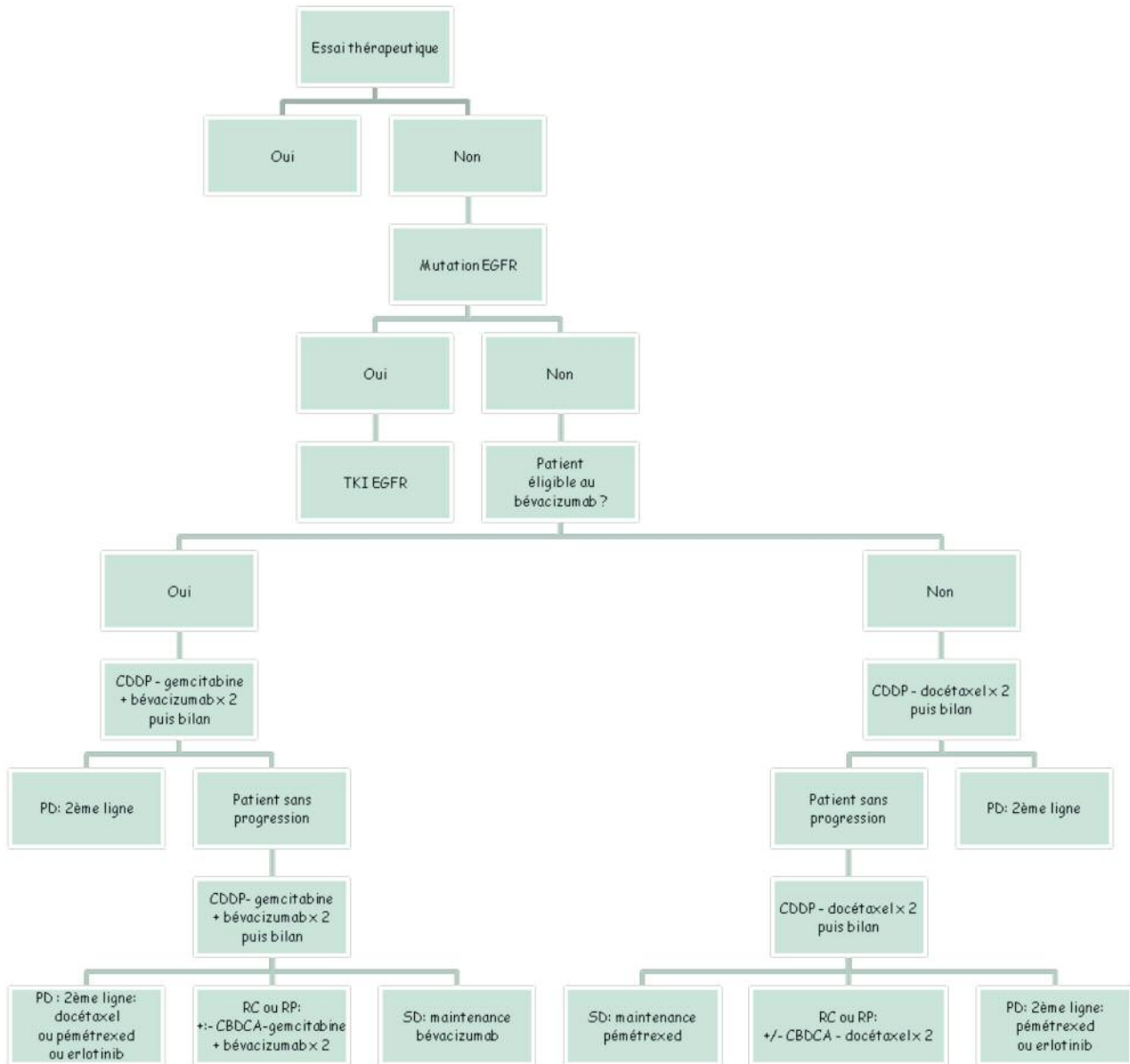
Tableau 1

porteurs d'une mutation de l'EGF-R (tumeur de type glandulaire, sujets asiatiques, prédominance féminine et surtout caractère non fumeur) a montré que la sélection clinique est insuffisante à elle seule pour isoler les patients porteurs de la mutation qui sont les plus susceptibles de bénéficier de l'inhibiteur d'EGF-R dès l'induction du traitement⁽²⁾. La recherche de la mutation est donc indispensable pour autoriser la prescription mais il est raisonnable – au moins dans l'immédiat, alors que se mettent en place les plates-formes de biologie moléculaire labellisées par l'INCA - de la favoriser pour les sous-groupes de patients chez qui elle se trouve concentrée⁽³⁾. L'étude japonaise, conduite par Maemondo et coll., dans cette sous population confirme

pleinement le bénéfice obtenu par le géfitinib chez ces malades⁽⁴⁾, qui ne représentent toutefois que 16,6 % « au mieux » des patients européens⁽⁵⁾. La question de savoir s'il est indispensable, chez ces malades, d'administrer le géfitinib dès la première ligne ou s'il peut être précédé (par exemple, dans l'attente du résultat de l'analyse moléculaire) d'une chimiothérapie conventionnelle n'est pas résolue. Quant à l'erlotinib, il bénéficie d'une AMM extrêmement large, que d'aucuns trouvent discutable, puisqu'il peut être prescrit en traitement de maintenance, sur lequel nous reviendrons, ainsi que « dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie ». Il faut toutefois reconnaître que cette autorisation est assortie de deux remarques, plus ou moins sibyllines : les facteurs associés à une survie prolongée (?) doivent être pris en considération et, surtout, « aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs n'a été démontré chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique de la tumeur était négative » ! Le bévaccizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance des cellules endothéliales (VEGF). Il a été évalué dans le cadre de deux essais de phase III : l'étude conduite par l'ECOG a comparé, chez 878 patients une chimiothérapie seule par carboplatine et paclitaxel au même traitement auquel était adjoint le bévaccizumab à la posologie de 15 mg/kg⁽⁶⁾. Les inclusions étaient limitées aux patients porteurs d'une tumeur de type non-épidermoïde, n'ayant pas présenté d'hémoptysie et sans métastase cérébrale



Cancer non-épidermoïde, M+



puisqu'une précédente étude de phase II avait montré que ces malades sont à très haut risque de complication⁽⁷⁾; la question de la sélection des malades chez qui il est prudent de s'abstenir de la prescription du bévacizumab reste débattue⁽⁸⁾. Les résultats de l'essai mené par l'ECOG montrent une amélioration significative du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale (12,3 mois *versus* 10,3 mois ; $p=0,003$) en faveur du bras avec bévacizumab. L'essai européen, dit AVAIL, était bâti sur le même modèle ; cependant,

la chimiothérapie consistait en l'association de cisplatine et de gemcitabine et le bévacizumab pouvait être donné soit à 7,5 soit à 15 mg/kg. L'étude a mis en évidence, comme précédemment, un bénéfice en terme de taux de réponse et de survie de progression avec le bévacizumab⁽⁹⁾ mais qui ne s'est pas concrétisé en survie globale⁽¹⁰⁾. Il n'y avait pas de différence entre les deux doses de bévacizumab. Quoiqu'il en soit, une importante étude de phase IV a récemment confirmé la tolérance globalement bonne du médicament⁽¹¹⁾. La méta analyse des

quatre essais disponibles confirme le bénéfice du bévécizumab qui ne s'exprime toutefois que pour la survie sans progression après administration de la faible dose tandis que la dose la plus élevée augmente la survie globale à deux ans (mais pas à un an !) au prix d'une toxicité non négligeable⁽¹²⁾. Le bénéfice global semble donc être relativement limité et la question se pose de comprendre la discordance des résultats entre l'essai américain, finalement très positif et l'essai européen, moins enthousiasmant. Une explication avancée dans le très officiel 'textbook' de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) serait que le bévécizumab « rattrape » la moindre efficacité d'une chimiothérapie à base de carboplatine tandis qu'un traitement qui fait appel au cisplatine, dont l'efficacité supérieure est reconnue^(13, 14), ne tire pas – ou peu – bénéfice de l'adjonction de bévécizumab⁽¹⁵⁾ ?

Y a t'il un intérêt à introduire un traitement de maintenance ?

La stratégie de maintenance (si un des médicaments utilisés dans le traitement d'induction est poursuivi au delà de celui-ci) ou de consolidation (encore appelée seconde ligne précoce si un médicament différent est introduit après l'induction) fait couler beaucoup d'encre⁽¹⁶⁾. Il est d'autant plus difficile de se faire une idée que pour ce qui concerne le bévécizumab (il en était de même pour le cétuximab, qui n'a pas obtenu d'AMM), les essais ont été conduits avec le postulat de l'efficacité de la maintenance puisque dans les bras comprenant l'anticorps, celui-ci devait être poursuivi jusqu'à progression^(6, 9, 17). Nous ne disposons donc pas d'essai qui aurait comparé chimiothérapie + anticorps maintenu jusqu'à progression *versus* chimiothérapie + anticorps interrompu à l'issue du traitement d'induction.

Ciuleanu et coll. ont conduit une étude qui comparait un bras comprenant 4 cycles d'induction par un sel de platine + soit la

gemcitabine, soit le paclitaxel soit le docétaxel à un autre bras pour lequel la même chimiothérapie était suivie d'un traitement de maintenance par l'introduction précoce du pémétréxed⁽¹⁸⁾. L'étude a montré un bénéfice très significatif pour l'amélioration de la survie sans progression (4,04 *versus* 1,79 mois, $p < 0,00001$) mais simplement une tendance pour la survie globale (13,0 mois *versus* 10,2 mois, $p = 0,06$). Nous nous trouvons donc devant la situation paradoxale de pouvoir prescrire le pémétréxed soit en traitement d'induction et de devoir l'arrêter à l'issue de celui-ci, soit de n'introduire le pémétréxed qu'après un traitement initial avec d'autres médicaments. L'essai qui permettra (peut-être) de résoudre cette question est en cours⁽¹⁹⁾.

Enfin, l'erlotinib a également obtenu une AMM (très discutable) en traitement d'entretien après chimiothérapie d'induction. Cette autorisation repose sur les résultats de l'essai SATURN qui montre un bénéfice sur la survie sans progression dont la signification clinique peut être soumise à interrogation (12,3 semaines dans le bras erlotinib *versus* 11,1 semaines dans le bras placebo)⁽²⁰⁾.

Conclusion

Nous voyons au fil des années la survie des malades atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique s'améliorer régulièrement. Aussi, les algorithmes décisionnels que nous proposons ici à titre indicatif et d'exemples de stratégies utilisables avec les médicaments dont nous disposons, et qui sont basés sur les données des AMMs, ne sont-ils présentés que pour être soumis à discussion et, dans tous les cas, à révision régulière ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. GOLDSTRAW P, CROWLEY J, CHANSKY K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
2. MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
3. GRIDELLI C, ARDIZONNI A, DOUILLARD JY, et al. Recent issues in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Lung Cancer* 2010; 68: 319-331.
4. MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
5. ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New Engl J Med* 2009; 361: 958-967.
6. SANDLER A, GRAY R, PERRY MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
7. JOHNSON DH, FEHRENBACHER L, NOVOTNY WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-2191.
8. BARLESI F, BALLEYGUIER C, BESSE B, et al. Inter- and intraobserver consistency in assessing eligibility for bevacizumab (BVZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with centrally located tumors. *Ann Oncol* 2010; 21: 1682-1686.
9. RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
10. RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-1809.
11. CRINO L, DANSIN E, GARRIDO P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAIL, m019390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 733-740.
12. YANG K, WANG YJ, CHEN XR, CHEN HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 229-241.
13. HOTTA K, MATSUO K, UEOKA H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852-3859.
14. ARDIZONNI A, BONI L, TISEO M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
15. HORN L, GRIDELLI C, LANGER C, JOHNSON DH. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. in *Principles and Practice of Lung Cancer* Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, editors 2010: 645-667.
16. PEROL M, ODIER L, ARPIN D. La stratégie de maintenance en première ligne de traitement dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés. *Rev Mal Respir Actual* 2010; 2: 286-297.
17. PIRKER R, PEREIRA JR, SZCZESNA A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-1531.
18. CIULEANU T, BRODOWICZ T, ZIELINSKI C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.
19. PAZ-ARES LG, ALTUG S, VAURY AT, et al. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 85.
20. CAPPUZZO F, CIULEANU T, STELMARK L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-529.
21. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-4625.
22. WAKELEE HA, BERNARDO P, JOHNSON DH, SCHILLER JH. Changes in the natural history of non-small cell lung cancer (NSCLC) - comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer* 2006; 106: 2208-2217.
23. HOTTA K, MATSUO K, UEOKA H, et al. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1782-1789.
24. WOZNIAK AJ, CROWLEY JJ, BALCERZAK SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459-2465.
25. LE CHEVALIER T, BRISGAND D, DOUILLARD JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-367.
26. KELLY K, CROWLEY J, BUNN PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-3218.
27. SCHILLER JH, HARRINGTON D, BELANI CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
28. BAGGSTROM MQ, STINCHCOMBE TE, FRIED DB, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-853.
29. DELBADO C, MICHIELS S, SYZ N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-484.
30. AZZOLI CG, BAKER S, TEMIN S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
31. LIMA JP, DOS SANTOS LV, SASSE EC, SASSE AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 601-607.
32. SOON YY, STOCKLER MR, ASKIE LM, BOYER MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277-3283.
33. D'ADDARIO G, PINTILIE M, LEIGHL NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-2936.
34. PUJOL JL, BARLESI F, DAURÈS JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335-345.

Quelles options en seconde ligne ?

JEAN TRÉDANIEL⁽¹⁾, LUIS TEIXEIRA⁽²⁾, LIONEL STAUDACHER⁽¹⁾,
CHRISTINE BEUZELIN⁽¹⁾, SERGIO SALMERON⁽¹⁾

1 : Unité de cancérologie thoracique, service de pneumologie,
Hôpital Saint-Joseph, Paris.

2 : Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris

résumé

Chez les patients qui réévaluent après avoir reçu une chimiothérapie initiale à base de platine, un traitement de seconde ligne est définitivement indiqué et validé. Trois options thérapeutiques peuvent être proposées : le docétaxel, le pémétréxed (qu'il faut toutefois réserver aux tumeurs non épidermoïdes) et, enfin, l'erlotinib qui ne doit pas être considéré comme un pis-aller chez les patients incapables de recevoir une nouvelle chimiothérapie.

mots-clés

Cancer bronchique
Seconde ligne
Docétaxel
Pémétréxed
Erlotinib

Ce n'est qu'en 1995 qu'a été apportée la preuve de l'efficacité (à l'époque, toute relative) de la chimiothérapie pour la prise en charge des cancers bronchiques métastatiques⁽¹⁾. Le bénéfice était néanmoins obéré par une progression habituellement très rapide de la maladie devant laquelle les solutions thérapeutiques étaient considérées comme inexistantes. Jusqu'en 1997, les recommandations publiées par l'ASCO étaient d'ailleurs qu'il n'y avait pas de traitement reconnu à proposer aux malades dans cette situation⁽²⁾. Au contraire, les dernières recommandations, récemment publiées sous l'égide de l'ESMO, reconnaissent au traitement de seconde ligne une amélioration des symptômes et de la survie, tout du moins chez les patients ayant conservé un état général satisfaisant⁽³⁾.

La chimiothérapie augmente la durée et la qualité de vie des patients en progression après une première ligne

Plusieurs études ont démontré l'effet bénéfique du traitement de seconde ligne. L'étude TAX 317, tout particulièrement, a marqué l'histoire de cette prise en charge. 204 patients ont été répartis par tirage au sort entre une prise en charge symptomatique (« best supportive care », BSC) et un traitement par docétaxel en monothérapie (initialement à la posologie de 100 mg/m² toutes les trois semaines, puis devant des effets secondaires marqués à la posologie de 75 mg/m² toutes les 3 semaines)⁽⁴⁾. Le bras avec docétaxel s'est traduit par une amélioration de la survie médiane et de la survie à 1 an (respectivement 7 *versus* 4,6 mois et 29% *versus* 19%, p=0,047).

La démonstration de cet effet positif s'est vu renforcée par l'essai TAX 320 qui comparait un bras contrôle (où les patients recevaient soit une bithérapie par vinorelbine et ifosfamide, soit une monothérapie par l'un des deux médicaments) à deux bras expérimentaux par docétaxel à la posologie de 100 ou de 75 mg/m²⁽⁵⁾. Là encore, il y avait une amélioration significative de la survie à 1 an pour les sujets ayant reçu le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines (D75 : 32%, D100 : 21%, V/I : 19%) ; c'est donc cette posologie qui s'est imposée dans cette

situation⁽⁶⁾. En outre, ces deux études ont démontré une amélioration de la qualité de vie des patients traités par docétaxel. Reconnaisant cette avancée, les guidelines de l'ASCO publiés en 2004 recommandaient l'utilisation du docétaxel en seconde ligne chez les patients en bon état général ayant progressé après une première ligne comprenant un sel de platine⁽⁷⁾.

Cinq essais se sont attachés à évaluer l'intérêt d'une administration hebdomadaire par comparaison au traitement toutes les 3 semaines. La méta analyse, sur données individuelles, de ces travaux montre une efficacité équivalente de ces deux schémas avec simplement une diminution significative de la profondeur et de la sévérité des neutropénies fébriles dans le bras hebdomadaire ($p < 0,00001$) dont l'intérêt clinique doit être contrebalancé au regard de la nécessité pour le patient de la multiplication des passages hospitaliers⁽⁸⁾.

Une nouvelle avancée sur ce sujet a été obtenue après la publication en 2004 de l'essai JMEI qui comparait, chez 571 malades, dans le contexte d'un essai randomisé de phase III, le traitement de référence par docétaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines) à un bras expérimental par pémétréxed (500 mg/m² toutes les 3 semaines)⁽⁹⁾. L'essai était bâti comme une étude de non infériorité et a atteint son objectif ce dont témoigne principalement l'identité de la survie médiane (8,3 *versus* 7,9 mois) et de la survie à 1 an (29,7% dans les deux bras). La différence venait en fait de la tolérance au traitement, globalement meilleure chez les malades traités par le pémétréxed, cependant sans qu'il y ait eu de différence significative entre les deux bras pour l'évaluation de leur qualité de vie.

Les travaux ultérieurs ont montré qu'il n'y a pas de bénéfice à augmenter la posologie du pémétréxed au delà de 500 mg/m²⁽¹⁰⁾. Le topotécan oral ainsi que la vinflunine ont également été comparés au docétaxel (75 mg/m²) sans parvenir à le détrôner^(11,12). Enfin, contrairement au bénéfice observé en première ligne où un doublet est plus efficace qu'une monothérapie^(13,14), toutes les tentatives pour améliorer l'efficacité des traitements de seconde ligne en adjoignant un second médicament au docétaxel ont (jusqu'ici) globalement échoué. Par contre, dans la lignée de l'étude de Scagliotti et coll. ayant comparé en première ligne le doublet cisplatine + gemcitabine au doublet cisplatine + pémétréxed⁽¹⁵⁾ et qui avait montré un bénéfice au pémétréxed chez les patients porteurs d'un adénocarcinome (ceci étant possiblement secondaire à une expression plus forte de la thymidilate synthase par les cancers épidermoïdes)⁽¹⁶⁾, la réévaluation dans cette optique de l'essai JMEI a également montré (mais il s'agit d'une étude à postériori) que la survie des patients ayant un cancer épidermoïde et recevant le pémétréxed pourrait être inférieure à celle de ceux traités par docétaxel ; inversement, les malades ayant un adénocarcinome bénéficieraient plus du pémétréxed que du docétaxel⁽¹⁷⁾.

Quelle est la place des inhibiteurs de l'EGFR en seconde ligne ?

Les données que nous venons de rapporter montrent qu'il existe une place certaine pour la chimiothérapie de seconde ligne. Le bénéfice pour les patients reste néanmoins modeste, ce qui conduit naturellement à l'exploration de nouvelles pistes, au premier rang desquelles se situent les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs de l'EGF. Le géfitinib a d'abord été évalué dans le contexte d'essais de phase II^(18,19) qui ont semblé suffisamment prometteurs pour conduire à un essai randomisé de phase III comparant le géfitinib au BSC⁽²⁰⁾. Celui-ci a toutefois échoué à montrer un bénéfice au médicament par rapport au traitement de support et le géfitinib a perdu toute indication dans cette situation. Tel n'a pas été le cas pour l'erlotinib lui aussi évalué dans un essai de phase III, l'essai BR-21, conduit par l'Institut National du Cancer Canadien⁽²¹⁾, qui a montré non seulement une amélioration significative de la survie sans progression (2,2 *versus* 1,8 mois pour le bras placebo) mais aussi de la survie globale (6,7 *versus* 4,7 mois, $p < 0,001$). La différence (à vrai dire inattendue) d'efficacité entre les deux médicaments a donné lieu à de multiples controverses et analyses.

Il importe de se souvenir de ce que les patients inclus dans les deux essais de phase III *versus* BSC devaient être considérés comme inaptes à recevoir une autre chimiothérapie^(20,21).

Il s'agit donc là d'une population sélectionnée et seuls des essais spécifiquement dédiés à la comparaison en seconde ligne d'une chimiothérapie à un inhibiteur de TKI de l'EGFR peuvent permettre de définir la place de chacune de ces options thérapeutiques dans la stratégie thérapeutique. Ainsi, l'étude SIGN suggère, car il s'agit d'un essai de phase II, que le géfitinib est aussi efficace que le docétaxel tout en autorisant une meilleure qualité de vie⁽²²⁾. Deux essais de phase III ont tenté de clarifier la situation. L'étude japonaise V-15-32, malgré le fait qu'elle ne montrait pas de différence significative de survie entre le géfitinib et le docétaxel, n'a pu atteindre son objectif principal qui était de montrer la non infériorité de la thérapie ciblée par comparaison avec la chimiothérapie⁽²³⁾.

Au contraire, l'essai INTEREST apporte une réponse plus claire à la question : 1466 patients, traités dans 24 pays, ont été répartis entre le docétaxel et le géfitinib⁽²⁴⁾. La non infériorité du géfitinib par rapport au docétaxel a pu être ici démontrée ; la survie médiane sous géfitinib était de 7,6 mois alors qu'elle était de 8,0 mois après docétaxel ; parallèlement, le taux de survie à un an était pratiquement identique dans les deux groupes (34 *versus* 32%).

Enfin, il était logique de tester l'association d'agents ciblés avec la chimiothérapie, ce qui a été fait avec le vandétanib⁽²⁵⁾ et le bévécizumab⁽²⁶⁾. Cette piste reste à explorer.

Conclusion

Il est donc totalement justifié de proposer un traitement de seconde ligne après progression chez un patient ayant un cancer bronchique non à petites cellules disséminé. Le docétaxel et le pémétréxed sont les deux médicaments retenus dans cette indication. L'erlotinib représente une 3^{ème} option pour le traitement des patients en seconde (ou troisième ligne) thérapeutique. Les résultats de l'essai INTEREST montrent

que le géfitinib, en tant qu'il est le représentant des inhibiteurs de l'EGFR, ne devrait pas être compris comme un moyen d'éviter toute nouvelle chimiothérapie. Le choix du médicament à proposer est donc très ouvert et doit faire l'objet d'une concertation avec le patient. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
2. No authors listed. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
3. D'ADDARIO G, FRÜH M, RECK M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v116-v119.
4. SHEPHERD FA, DANCEY J, RAMLAU R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
5. FOSSELLA FV, DE VORE R, KERR RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
6. QUOIX E, LEBEAU B, DEPIERRE A, et al. Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m²) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 38-44.
7. PFISTER DG, JOHNSON DH, AZZOLI CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353.
8. DI MAIO M, PERRONE F, CHIODINI P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1377-1382.
9. HANNA N, SHEPHERD FA, FOSSELLA FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
10. CULLE MH, ZATLOUKAL P, SÖRENSEN S, et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 939-945.
11. RAMLAU R, GERVAIS R, KRZAKOWSKI M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2800-2807.
12. KRZAKOWSKI M, RAMLAU R, JASSEMI J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2167-2173.
13. DELBADO C, MICHELIS S, SYZ N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-484.
14. HOTTA K, MATSUO K, UEOKA H, et al. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1782-1789.
15. SCAGLIOTTI GV, PARIKH P, VON PAWEL J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
16. CEPPI P, VOLANTE M, SAVIOZZI S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidilate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589-1596.
17. SCAGLIOTTI G, HANNA N, FOSSELLA F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253-263.
18. FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246.
19. KRIS M, NATALE R, HERBST R, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158.
20. THATCHER N, CHANG A, PARIKH, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-1537.
21. SHEPHERD FA, PEREIRA JR, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
22. CUFER T, VRDOLJAK E, GAFAAR R, et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (Iressa) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 401-409.
23. MARUYAMA R, NISHIWAKI Y, TAMURA T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4244-4252.
24. KIM ES, HIRSCH V, MOK T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-1818.
25. HERBST RS, SUN Y, EBERHARDT WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 619-626.
26. HERBST RS, SANDLER A. Bevacizumab and erlotinib: a promising new approach to the treatment of advanced NSCLC. *Oncologist* 2008; 13: 1166-1176.

Prise en charge macroscopique standardisée des pièces chirurgicales ORL en Pathologie : recommandations

MARTIAL CALY, JOSÉ RODRIGUEZ, THOMAS JOUFFROY,
DANIEL POINT, XAVIER SASTRE-GARAU, JERZY KLIJANIENKO

Institut Curie, Paris

résumé

L'histologie des tumeurs malignes de la sphère ORL montre que nous sommes principalement confrontés à des carcinomes de type épidermoïde (95% des cas). Le traitement de ce type de tumeur, souvent diagnostiquée à un stade évolué, nécessite le recours à une chirurgie lourde qui peut s'avérer très mutilante, malgré des protocoles de traitement associant radiothérapie et chimiothérapie⁽¹⁾.

Le but de cet article est de proposer, dans le cadre de la pathologie ORL, des procédures standardisées de prise en charge macroscopique de pièces d'exérèse chirurgicale. Cela permettra de préciser les éléments descriptifs incontournables qui doivent figurer dans le compte-rendu histologique selon des recommandations standardisées.

mots-clés

Pièces opératoires ORL,
Macroscopie,
Procédure,
Standardisation

Introduction

La sphère ORL est complexe par son anatomie, mais actuellement bien repérable par des techniques modernes d'imagerie médicale. Celles-ci sont ainsi capables de définir et circonscrire très précisément une extension tumorale. L'examen macroscopique des pièces opératoires ORL, adapté à l'imagerie, nécessite une standardisation des procédures au sein d'un laboratoire d'anatomopathologie. Il doit permettre une reproductibilité et une simplification de traitement des pièces d'exérèse chirurgicale, en sachant que de nombreux laboratoires utilisent leurs propres procédures ou ne disposent pas de telles procédures.

En termes de référence, nous pouvons retenir l'un des premiers standards de prise en charge des pièces opératoires des VADS rédigé par C. Micheau⁽²⁾.

En amont de cette standardisation, une concertation entre chirurgiens ORL, radiologues et pathologistes est nécessaire afin de définir les attentes de chacun.

Dans la pratique courante d'un centre spécialisé dans le traitement chirurgical des cancers ORL, nous pouvons individualiser deux régions anatomiques donnant lieu à des traitements procéduraux spécifiques :

- Région de la cavité buccale, de l'oropharynx :
 - les pelvesctomies,
 - les glossectomies,
 - les buccopharyngectomies trans-maxillaires,
- Région pharyngolaryngée :
 - les laryngectomies et pharyngolaryngectomies

En outre, les pièces chirurgicales concernant les parotidectomies, les thyroïdectomies et les évidements ganglionnaires suivent le protocole de macroscopie propre à chaque laboratoire de Pathologie.

Le pathologiste qui interprète les coupes histologiques réalisées à partir de telles pièces opératoires doit être capable d'appliquer les bonnes pratiques cliniques et décrire dans son compte-rendu au moins les éléments suivants :

- la pièce opératoire (taille, rapports anatomiques...),
- la tumeur (localisation, taille, aspect macroscopique),
- le diagnostic histologique,
- les paramètres pronostiques (engainement péri-nerveux, embolies vasculaires, croissance tumorale en profondeur, avec aspect « arrondi » ou non)

- la qualité des berges d'exérèse (recoupes séparées et/ou prélevées a posteriori sur la pièce opératoire)
- le statut ganglionnaire (métastases, rupture capsulaire, embolies vasculaires).

Cet ensemble de données concourt à poser le diagnostic pathologique incluant le stade pTNM et donc le pronostic.

Matériel et Méthodes

Prise en charge initiale de la pièce opératoire principale

Les pièces d'exérèse chirurgicale sont réceptionnées par le laboratoire d'anatomopathologie, lieu d'attribution d'un numéro d'identification spécifique (numéro histologique). Les pièces tissulaires fraîches sont systématiquement mesurées, photographiées, puis une description de la lésion tumorale est effectuée durant cette macroscopie à l'état frais. Des prélèvements sont réalisés sur la tumeur et le tissu sain environnant pour conservation en tumorotheque. Toutes ces étapes terminées, la pièce est immergée dans le fixateur (AFA).

Quand les pièces opératoires se composent de régions anatomiques unissant du tissu mou et de l'os (BPTM par exemple), alors une dissection minutieuse entre ses deux tissus est pratiquée en prenant soin de conserver les axes d'orientation pour la découpe à venir. Le tissu mou ainsi recueilli est coupé et inclus en paraffine sans délai pour que le pathologiste puisse l'étudier le plus rapidement possible.

Dans un second temps, une découpe de l'os fixé est effectuée pour documenter histologiquement non seulement un éventuel envahissement tumoral osseux, mais également les limites osseuses chirurgicales, donnant

lieu à un compte-rendu complémentaire. Une décalcification est entreprise sur les sections osseuses ainsi pratiquées pour réalisation de coupes histologiques ultérieures par microtomie. Cette étape de décalcification nécessite de coupler des processus tant chimique (immersion des fragments osseux dans un acide fort) que thermique (chauffage du décalcifiant sélectionné pour favoriser la réaction). Une surveillance régulière est évidemment nécessaire pour évaluer le degré de décalcification de l'os en fonction du temps.

Les exemples de procédures présentées ici sont le fruit d'un consensus multidisciplinaire élaboré par notre Institut. Notre démarche a d'abord consisté à répertorier les différents types de pièces opératoires que nous sommes amenés à prendre en charge au sein du laboratoire de pathologie (laryngectomie, glossectomie par exemple).

Ce travail effectué, nous avons alors sélectionné celles qui nous semblaient autoriser une standardisation du traitement macroscopique. Après écriture d'une procédure technique spécifique à chaque pièce opératoire, nous continuons d'évaluer actuellement la faisabilité technique, l'intérêt et les limites imposées par ces procédures.

Le point commun à toutes les procédures en cours d'expertise à l'Institut Curie est la réalisation de documents photographiques, ponctuant des étapes ciblées de la prise en charge macroscopique. Les photographies ainsi recueillies doivent non seulement apporter au pathologiste un support visuel macroscopique précis en cas de concertation multidisciplinaire, mais également venir enrichir le Dossier Médical Informatisé (DMI) du patient.

Prise en charge des recoupes chirurgicales

Si des recoupes chirurgicales sont adressées séparément, elles donnent lieu à un traitement similaire à la pièce principale.

Dans notre Institution, il a été convenu avec les chirurgiens ORL, que des recoupes, au niveau des limites chirurgicales, sont adressées séparément des pièces opératoires. Ces recoupes, macroscopiquement saines pour le chirurgien, sont systématiquement incluses en totalité au laboratoire de pathologie. Aucune concession ne peut être faite quand à l'appréciation qualitative des marges d'exérèse chirurgicale. Il convient dès lors, pour le pathologiste, de pouvoir étudier microscopiquement ces limites in toto, et d'indiquer si elles sont atteintes ou non dans son compte-rendu histologique. Notons que l'examen anatomopathologique peut également juger d'une réponse histologique à un traitement non chirurgical.

Résultats

Pour illustrer notre propos, nous détaillerons en exemple la prise en charge macroscopique (post-fixation) de 2 types de pièces opératoires ORL, provenant de 2 régions anatomiques distinctes :

> Région de la cavité buccale :

- Exemple : Glossectomie totale (GT) : Des tranches sériées de la langue mobile sont réalisées (*Figure 1, gauche*) dans un premier temps. Les tranches représentatives de la lésion considérée sont photographiées en conservant clairement l'orientation spatiale (*Figure 1, droite*). Il n'est pas nécessaire d'inclure en totalité toutes les tranches, car une seule tranche peut suffire à documenter, par exemple, le franchissement du raphé (ligne médiane) et donc modifier le pTNM. La base de langue est par contre traitée en totalité (*Figure 2*). Il est impératif de pouvoir documenter les limites profondes et inférieures dans leur totalité sur ce type de pièce. Les pelvectomies suivent un schéma procédural similaire.

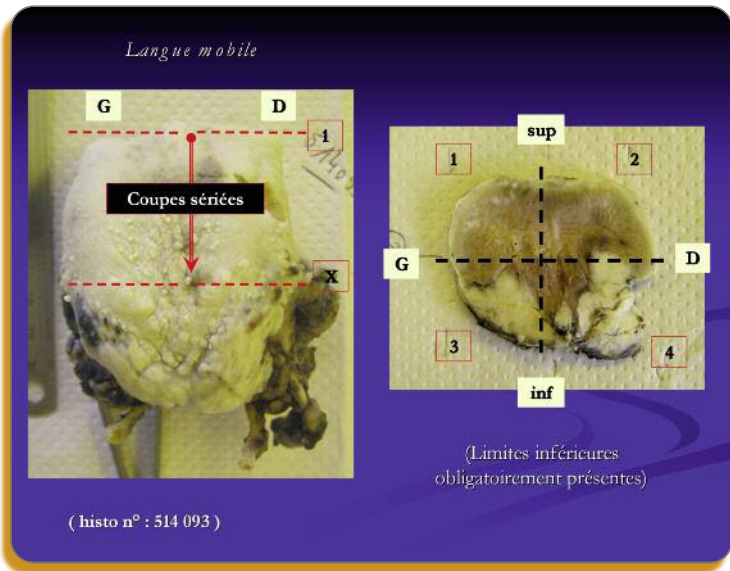


Figure 1 : Glossectomie totale
Langue mobile
Gauche : Vue générale de la pièce avec orientation et descriptif de la réalisation des tranches sériées réalisées.
Droite : Tranche représentative de la lésion, indiquant l'orientation et la numérotation topographique des fragments inclus en cassette pour étude HES.

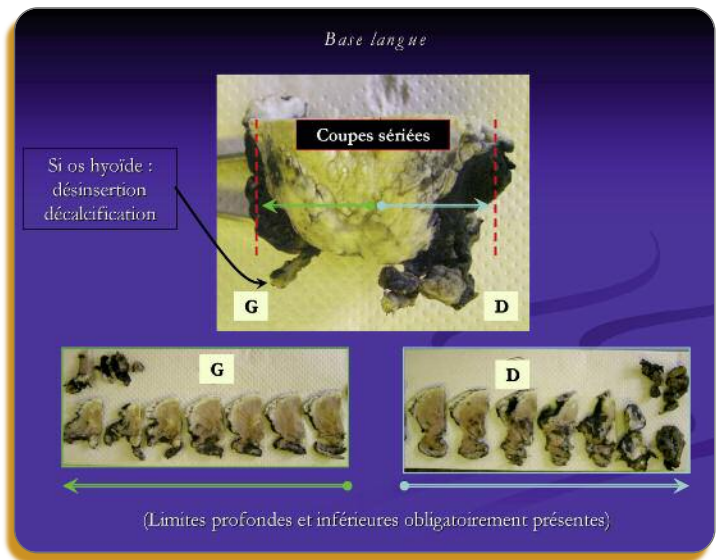


Figure 2 : Glossectomie totale
Base de langue (séparée de la langue mobile)
Haut : Descriptif des sens de découpe de la pièce.
Bas : Résultat final après découpe. Toutes les tranches sont incluses en totalité. Nécessité de repérage des limites chirurgicales.

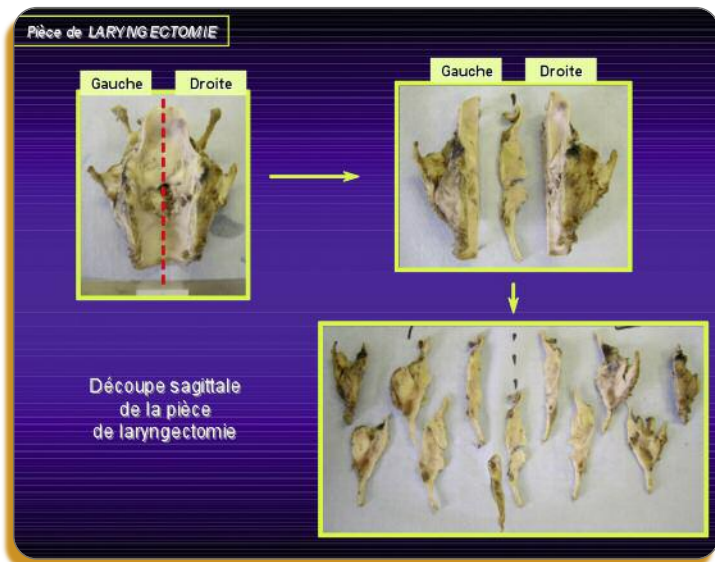


Figure 3 : Laryngectomie totale
Gauche : Vue générale de la pièce avec représentation de la ligne de découpe au niveau de la commissure antérieure.
Droite : Résultat obtenue (épaisseur des tranches : environ 3 mm)

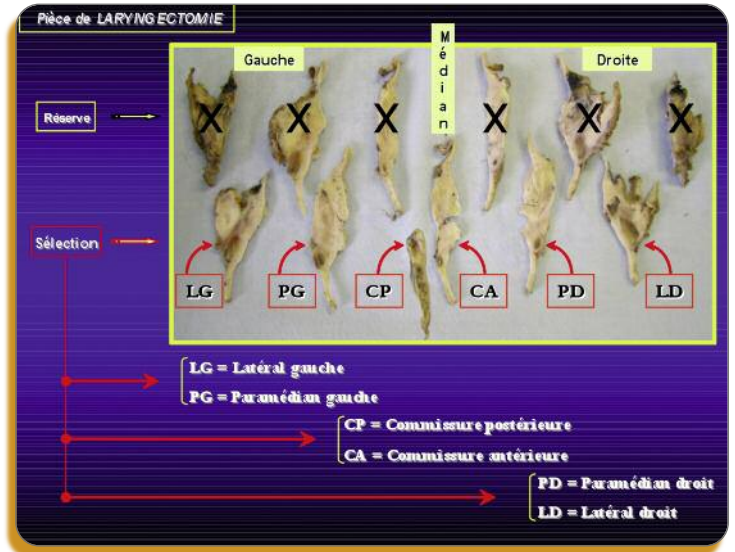


Figure 4 : Laryngectomie totale

> Région pharyngolaryngée :

- Exemple : Laryngectomie totale (LT) : Après orientation et mesure de la pièce de laryngectomie totale (larynx ouvert

longitudinalement au niveau de la commissure postérieure), une description macroscopique de la lésion est effectuée. Notre procédure propose

tout d'abord une découpe sagittale de la pièce de LT, avec réalisation de 6 tranches complètes (Figures 3 et 4) suivant les axes médians (commissures),

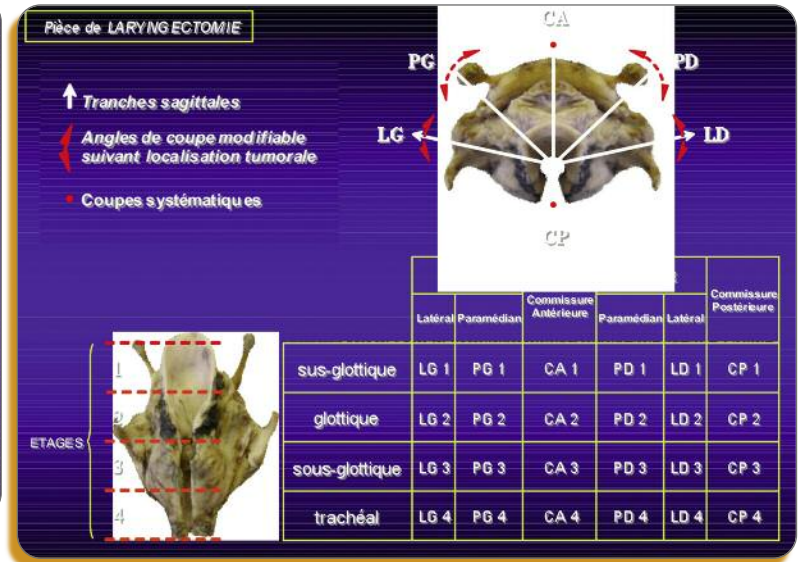
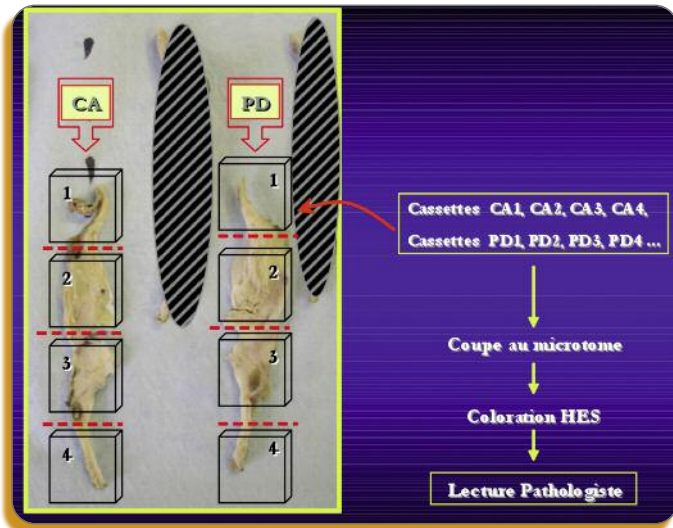


Figure 5 : Laryngectomie totale
Chaque tranche est subdivisée en 4, du haut vers le bas, suivant les étages sus-glottiques, glottiques, sous-glottique et trachéal. Les fragments tissulaires obtenus sont ensuite placés dans des cassettes pour analyse ultérieure en HES. Une décalcification est souvent nécessaire.

Figure 6 : Grille Balistique
Cette grille accompagne chaque pièce de laryngectomie traitée à l'Institut Curie. Son intérêt est double :

- 1- Les techniciens macroscopistes peuvent s'y référer pour l'orientation et situer les étages, mais également indiquer des remarques particulières au pathologiste responsable.
- 2- Le pathologiste identifie, par report sur la grille, les niveaux d'envahissements tumoraux.

paramédians et latéraux (droite et gauche). Ensuite, la macroscopie se poursuit en coupant transversalement (Figure 5) les 6 tranches précédentes selon les 4 étages sus-glottique, glottique, sous-glottique et trachéal. Nous obtenons donc 24 prélèvements, identifiés selon une grille spécifique (Figure 6), qui accompagnera les lames histologiques colorées par HES et interprétées microscopiquement par le pathologiste. Une étape de décalcification (os hyoïde, cartilages thyroïde et cricoïde sièges fréquents de métaplasie osseuse) est systématiquement initiée dans notre procédure, afin de pouvoir réaliser ultérieurement la coupe par microtomie des blocs de tissu inclus en paraffine. Ce qui est remarquable ici, c'est que cette décalcification s'opère après la découpe de la pièce de LT. Ce n'est pas la pièce entière, avant découpe, qui est immergée dans le décalcifiant pour un temps plus ou moins long, comme cela est pratiqué couramment. L'avantage de notre procédure se situe dans une

meilleure appréciation et un meilleur contrôle de l'action du décalcifiant sur les tissus. Aucune difficulté particulière ne se pose à l'application de notre procédure de découpe macroscopique des pièces de LT. La grille spécifique (Figure 6), récapitulant les prélèvements effectués, offre un système balistique très appréciable pour estimer l'étendue de la lésion. Le pathologiste n'a qu'à cocher les cases de la grille pour constater l'envahissement tumoral et ainsi rédiger rapidement son compte-rendu en étudiant de façon optimale l'extension tumorale. Evidemment, des critiques peuvent être avancées quant au système de découpe macroscopique retenu dans notre procédure LT. Nous sommes conscients que certains territoires anatomiques du larynx tels que la loge HTE, les sinus piriformes, les replis ary-épiglottiques, le vestibule sont plus difficilement évaluable en totalité. Cependant, lors de la réalisation des prélèvements, les coupes sagittales latérales et paramédianes sont centrées

sur les zones macroscopiquement envahies. De plus, il faut rappeler que ce type de pièce opératoire n'est pas à visée diagnostic, ce dernier ayant déjà été obtenu lors d'une biopsie antérieure. Le but du pathologiste est ici de pouvoir évaluer l'étendue de la lésion et de donner le pTNM et le pronostic.

Conclusion

Notre processus de standardisation macroscopique a pour objectif d'optimiser la gestion des pièces chirurgicales ORL au laboratoire de Pathologie. Il rentre également dans un cadre très précis de formation et valorisation des techniciens de laboratoire de Pathologie. En effet, certains CLCC, dont l'Institut Curie fait parti, tendent à favoriser la prise en charge macroscopique de pièces opératoires variées par des techniciens spécialement formés. Cet état de fait ne peut que satisfaire tant les pathologistes que les

techniciens. Les pathologistes peuvent ainsi déléguer tout ou partie de la macroscopie, dans la mesure où des procédures techniques ont été mises en place et clairement expliquées. Un temps médical non négligeable s'en trouve libéré de fait. Les techniciens, quant à eux, se trouvent plus impliqués dans le diagnostic, valorisés par la confiance accordée par les pathologistes. Ils disposent d'une qualification professionnelle supplémentaire à mettre en valeur. Notre laboratoire de pathologie a déjà formé plusieurs techniciens pour la prise en charge macroscopique de

pièces telles que les tumorectomies et amputations mammaires ou encore les hystérectomies par exemple. Chaque technicien connaît et suit des procédures définies pour la réalisation des prélèvements tissulaires. Il faut noter que la responsabilité reste toujours du domaine médical. Nous souhaitons donc que les techniciens "macroscopistes" puissent également prendre en charge les pièces ORL qui, après évaluation, s'avèrent autoriser une standardisation procédurale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les auteurs remercient Mme Eliane PADOY et Mr André NICOLAS pour le soutien apporté lors de la rédaction de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Rodriguez J., Jaulerry C., Brunin F., et coll. Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou. Protocole de traitement des cancers cervico-faciaux et ORL. Institut Curie, Section médicale, 1984.
2. Micheau C. Exploration histo-cytologique des tumeurs malignes des voies aéro-digestives supérieures. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Oto-rhino-laryngologie, 20880 A10, 10-1985.

Bulletin d'abonnement Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
- Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Les vaccinations chez les adultes traités pour un cancer

BENJAMIN WYPLOSZ - Unité de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

PIERRE LOULERGUE - CIC vaccinologie, Hôpital Cochin, Paris

Introduction

Bien que l'utilisation de vaccins inertes soit recommandée dans la prévention des maladies infectieuses en oncologie, la couverture vaccinale est souvent insuffisante dans cette population à risque d'infection grave^(1,2,3,4,5,6,7). Cette revue a pour but de synthétiser les données disponibles chez les adultes traités pour une tumeur solide.

Particularités de la vaccination chez les patients traités pour une tumeur solide

▶▶▶▶ Risques infectieux liés aux déficits immunitaires

Les patients recevant une chimiothérapie pour un cancer sont exposés à différents types de déficits immunitaires touchant principalement la peau et les muqueuses (altérations des épithéliums, modifications anatomiques...) et/ou les cellules sanguines (neutropénie, anomalies quantitatives et qualitatives des lymphocytes...). En dehors des neutropénies induites par les chimiothérapies, il est difficile d'évaluer le risque infectieux qui varie selon l'individu lui-même, la présence de comorbidités (malnutrition, diabète, pneumopathie chronique...), la maladie

cancéreuse (nature, extension et évolutivité) et ses traitements (chimiothérapies, radiothérapie, corticothérapie, autres immunosuppresseurs...). L'ensemble de ces conditions explique la morbidité et la létalité des infections en oncologie dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination.

▶▶▶▶ Altération de la réponse vaccinale

Il existe une diminution de la réponse vaccinale chez les patients traités pour un cancer dont l'importance dépend du type de vaccin administré et de la profondeur du déficit immunitaire. Comme il n'existe pas de marqueur prédictif de la réponse vaccinale, seuls des dosages d'anticorps permettent, lorsqu'ils sont disponibles, d'évaluer le statut immunitaire (*Tableau 1*). La mesure des titres d'anticorps permet alors de guider les indications vaccinales, et de décider le cas échéant, d'injections supplémentaires et/ou des rappels.

▶▶▶▶ Tolérance des vaccins vivants et des vaccins inertes

Les vaccins vivants peuvent entraîner chez les sujets immunodéprimés une maladie viscérale liée à une répllication incontrôlée et prolongée de l'agent infectieux vaccinal atténué (*Tableau 1*). Ces vaccins sont donc contre-indiqués chez les malades

atteints de cancer pendant le temps du traitement, et ne peuvent être administrés que 3 à 6 mois après leur arrêt à condition que le patient soit à nouveau considéré comme immunocompétent^(3,5).

Les vaccins inertes peuvent être administrés sans risque aux malades traités pour un cancer avec une tolérance habituellement comparable à celle des immunocompétents (*Tableau 1*)^(1,2,3,4,5). Il est préférable de pratiquer ces vaccinations en dehors d'une corticothérapie par voie générale et de les différer de 2 semaines par rapport à une chimiothérapie ou une radiothérapie. Dans les cas où ce délai n'est pas respecté, une revaccination est souhaitable à un moment plus favorable pour assurer une meilleure protection vaccinale⁽⁵⁾. Dans le doute, il vaut toujours mieux vacciner pour tenter d'obtenir une protection même incomplète que d'annuler une vaccination indiquée en préjugant de son échec⁽⁵⁾.

▶▶▶▶ Vaccination de l'entourage et des soignants

Etant donné les contre-indications des vaccins vivants et les risques d'inefficacité des vaccins inertes, des efforts doivent être déployés pour immuniser l'entourage des malades pour limiter la transmission de maladies transmissibles (vaccination altruiste). Tous les vaccins inertes peuvent être proposés aux

Vaccins	Injections et rappels	Indications
Vaccins inertes du calendrier vaccinal (recommandés)		
Diphtérie* Tétanos* Poliomyélite*	Une injection tous les 10 ans	Population générale, sérologie en routine
Coqueluche	Une injection unique	Population générale
Vaccins inertes à recommandations particulières		
Pneumocoque	Une injection tous les 5 ans	Sujets immunodéprimés, maladies respiratoires, antécédents d'infections à pneumocoques, asplénie fonctionnelle ou anatomique
Grippe	Une injection tous les ans	Sujets immunodéprimés, âgés de plus de 65 ans ou appartenant à un groupe à risque (voir référence 4)
<i>Haemophilus</i> de type B Méningocoques	Une injection tous les 5 ans (15 j avant ou dans les 30 j après une splénectomie)	Asplénie fonctionnelle ou anatomique
Autres vaccins inertes, sans indication habituelle (dont les vaccins des voyageurs)		
Papillomavirus	Vaccination par 3 injections	Femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou avant une transplantation
Hépatite A*	Vaccination par 2 injections, contrôle sérologique	En cas de voyage en zone d'endémie ou après un contage
Hépatite B*	Vaccination par 3 injections, contrôle sérologique	Personne exposée au risque de contamination par le virus de l'hépatite B (voir référence 4)
Rage*	Selon vaccination pré- ou post-exposition, contrôle sérologique	En cas de voyage en zone d'endémie ou après un contage avec animal enragé
Typhoïde	Une injection tous les 3 ans	En cas de voyage en zone d'endémie (contre-indiqué pendant le traitement anticancéreux)
Encéphalite japonaise†		
Encéphalite à tiques	Vaccination par 3 injections	
Vaccins vivants contre-indiqués		
Tuberculose (BCG)	Contre-indiqué	-
Rougeole* Oreillons* Rubéole*	Avis infectiologue	Au moins 3 à 6 mois après la fin des traitements et en l'absence d'immunodépression, recommandés chez les sujets non immuns de l'entourage
Varicelle*	Avis infectiologue	
Fièvre jaune*†	Avis infectiologue	En cas de voyage en zone d'endémie (contre-indiqué pendant le traitement anticancéreux)

Tableau 1 : Vaccinations des adultes traités pour un cancer

* vaccins pour lesquelles une sérologie permet d'évaluer le statut immunitaire;

† vaccins réservés aux centres de vaccinations internationaux agréés.

personnes vivant ou travaillant au contact des malades traités pour un cancer (Tableau 1). Certains vaccins vivants, pour lesquels le risque de transmission de l'agent vaccinal est négligeable, peuvent aussi être administrés à l'entourage (comme les vaccins contre la rougeole ou les oreillons)⁽⁵⁾.

Vaccins recommandés chez les patients suivis pour un cancer

Vaccins du calendrier vaccinal

Comme pour la population générale, les adultes traités pour un cancer doivent être à jour du calendrier vaccinal (Tableau 1)⁽⁴⁾. Ils doivent avoir une vaccination datant de moins de 10 ans contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie. Une injection de coqueluche (contenue dans le vaccin quadrivalent dTcaP) est recommandée chez les adultes, notamment ceux qui sont fréquemment en contact avec des nourrissons⁽⁹⁾.

Vaccins à recommandations particulières chez les adultes traités pour un cancer

> La vaccination contre le pneumocoque

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez les adultes atteints d'un déficit immunitaire (vaccin non conjugué à 23 valences PNEUMO 23®) (Tableau 1)^(1,3,5). Elle peut aussi être recommandée pour une autre indication parfois associée : asplénie fonctionnelle ou anatomique, insuffisance cardiaque ou respiratoire, antécédent d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoques⁽⁴⁾. Des études suggèrent que la réponse vaccinale et la tolérance sont comparables à celles d'une

population témoin quand la vaccination est administrée au moins 2 semaines avant une radiothérapie, une chimiothérapie ou une splénectomie.

> La vaccination contre la grippe

Plusieurs études ont montré une surmortalité liée à la grippe chez les malades traités pour un cancer⁽¹⁻⁶⁾. La vaccination antigrippale est donc recommandée annuellement dans cette population qui cumule souvent d'autres facteurs de risque de grippe grave (âge élevé, défaillance chronique d'organe, etc). La tolérance vaccinale est comparable à celle des sujets immunocompétents mais la réponse vaccinale est diminuée, en particulier lorsque la vaccination est réalisée dans les 2 semaines qui suivent ou précèdent une chimiothérapie.

> La vaccination contre l'*Haemophilus* de type B et les méningocoques

Les risques d'infection invasives graves à *Haemophilus* de type B et à méningocoques sont augmentés chez les malades ayant une asplénie fonctionnelle ou anatomique (splénectomie diagnostique ou pour envahissement tumoral)^(2,4,5,8). Une vaccination est recommandée avec le vaccin anti-*Haemophilus* (ACTHIB®) et le vaccin anti-méningocoque tétravalent (MENVEO®)⁽⁹⁾ au moins 15 avant le geste

chirurgical ou dans les 30 jours post-opératoire quel que soit le statut immunitaire (**Tableau 1**).



Vaccins et voyages

Il est déconseillé aux malades traités pour un cancer de voyager dans des pays où l'hygiène est précaire pendant la durée du traitement et trois à six mois après son arrêt. Passé ce délai, un voyage à l'étranger peut être envisageable chez des malades considérés guéris ou en rémission complète durable, et ne recevant plus de traitement (à l'exception d'une hormonothérapie). Avant d'administrer les vaccinations habituelles des voyageurs, il faudra s'assurer de l'absence d'immunodépression résiduelle (**Tableau 1**). Dans le cas contraire, les vaccinations et les conseils du voyage s'apparenteront à ceux d'autres immunodéprimés comme les transplantés d'organes⁽¹⁰⁾.

Conclusion

Les malades traités pour un cancer sont confrontés à un risque accru de maladies infectieuses dans leur parcours de soins. La maladie cancéreuse et ses traitements les exposent à des états d'immunodé-

pression contre-indiquant les vaccins vivants et expliquant une diminution de la réponse vaccinale aux vaccins inertes. Outre le calendrier vaccinal, un effort doit être fait pour les vacciner opportunément contre la grippe et les infections à pneumocoque, *Haemophilus* et les méningocoques. La vaccination altruiste de l'entourage permet aussi de réduire le risque de transmission de maladies infectieuses. ■

Encadré pour la pratique

- La couverture vaccinale des malades traités pour un cancer est souvent insuffisante.
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués mais les vaccins inertes peuvent être administrés avec une tolérance comparable à celle observée en population générale.
- En raison d'une diminution de la réponse vaccinale, les vaccins doivent être administrés au moins 2 semaines avant ou après un traitement immunosuppresseur.
- La vaccination altruiste de l'entourage permet de diminuer le risque de transmission de maladies infectieuses chez les malades traités pour un cancer.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 11e éd. Washington DC : Public Health Foundation, 2009. Disponible à : <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>
- Agence de la santé publique du Canada. *Guide canadien d'immunisation*. 7e éd. Ottawa (Ont.) : 2006. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php>
- Department of Health. *Immunisation against infectious disease*. 1996 édition. Disponible à : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_113027
- Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations*. Édition 2008. Saint-Denis, coll. Varia.
- Segal BH, Baden LR, Brown AE, et al. *The NCCN prevention and treatment of cancer-related infections clinical practice guidelines in oncology*, 2008. Disponible à : <http://www.nccn.org>.
- Loulergue P, Mir O, Alexandre J, et al. *Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer*. *Ann Oncol*. 2008;19:1658.
- Omlin AG, Mühlemann K, Fey MF, Pabst T. *Pneumococcal vaccination in splenectomised cancer patients*. *Eur J Cancer*. 2005;41:1731-4.
- Arrowood JR, Hayney MS. *Immunization recommendations for adults with cancer*. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1219-29.
- Haut conseil de la santé publique. *Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®*. Disponible à : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcspace20100625_vaccmeninMenveo.pdf
- Wyplosz B, Van der Vliet D, et al; pour le groupe d'étude de la vaccination des immunodéprimés (GEVACCIM). *Med Mal Infect*. 2009 Apr;39:225-33.

La récurrence ou la rechute : rencontre avec le réel de la mort comme éventualité d'une ouverture psychique

MARIE CHAMPANHET, FRANÇOISE PILON

Psychologues cliniciennes, Service de pneumologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

«*Bon, c'est positif*», qu'il me dit. Heureusement que j'ai un diplôme d'interprétariat. Je parle le français usuel mais aussi la langue du Dr GG. C'est un dialecte à part, que j'ai appris à force de fréquenter monsieur le crabologue. Déjà il me l'a fait, le coup du «positif». C'était il y a un mois et demi, à propos de la première biopsie. J'avais eu deux secondes de doute.

Donc là je me méfie, je mets les points sur les i: «*Vous voulez dire que c'est cancéreux ?*»

«*Ben oui !*» qu'il me répond au téléphone. A son intonation, j'imagine qu'il lève les yeux au ciel ou/et qu'il hausse les épaules, me prenant pour une cruche.

La prochaine fois que je le vois en tête à tête, promis, je lui explique. Docteur, faut bannir le mot «positif» de l'annonce. Forcément, ça va être compris de travers. Les gens entendent "TVB", tandis que vous signifiez que les résultats sont +++.

Et voilà comment naissent les malentendus, les faux espoirs, comment grandit le fossé entre le médecin et son malade. Ce qui donne des patients parfois largués. J'en ai vu quelques uns.⁽¹⁾

L'annonce de la récurrence du cancer véhicule une charge d'angoisse pour les patients d'autant plus forte que la maladie est déjà connue et que la rechute est considérée à priori comme

ne présageant rien de bon. Se retrouvent côte à côte et face à face : l'instant que vit le médecin et l'instant que vit le patient. Il n'y a pas d'annonce universelle pour l'un, ni d'état de réceptivité universel pour l'autre.

En guise d'introduction, commençons par nous interroger sur l'origine des mots récurrence et rechute.

Le préfixe « re- » - à valeur itérative et commun aux deux mots - donne l'idée de répétition, de cadence: quelque chose revient, et possiblement de manière lancinante, une chose dont on pressent désormais qu'elle ne nous lâchera plus. On entre dans un cycle dominé par la crainte d'un éternel retour du même-voire du pire, évoquant la fatalité qui martèle ses coups dans les tragédies grecques. Cette répétition peut ouvrir la voie à l'irrationnel d'une malédiction transmise qui viendrait s'abattre sur une lignée et la menacer d'extinction.

Selon le Dictionnaire Historique de la Langue Française⁽²⁾, le mot récurrence vient de l'adjectif «*recidivus* : qui revient, qui retombe, renaissant. » Le terme de renaissant nous place aussi devant ce paradoxe de quelque chose qui renaît et qui est potentiellement mortel. On touche ici à la nature même du cancer où le développement cellulaire porteur de croissance et de vie s'emballe au point de basculer vers un processus mortel : énigme difficilement supportable.

Revenons au dictionnaire: « Le mot récurrence a été introduit par les médecins (Paré) pour désigner la nouvelle apparition d'une affection se manifestant chez un malade **guéri** depuis plus ou moins longtemps ».

Au cœur de cette notion de récurrence se profile l'idée de guérison. A la première annonce du cancer, le patient, souvent, mobilise ses forces dans le but de se débarrasser le plus rapidement possible de ce mal. Tous l'y invitent: famille, médecins, soignants. Ce combat l'empêche d'éprouver la crainte d'un effondrement, révélateur d'une fragilité. Pour l'environnement, l'expression de cette fragilité pourrait mettre en péril l'efficacité des traitements ; ce qui peut amener le patient à refouler ce ressenti. Or la prise de conscience de cette détresse lors de la récurrence révèle l'angoisse profonde qui envahit le sujet confronté à cette maladie mortelle. Dans ce contexte, l'annonce d'une récurrence vient, consciemment ou non, anéantir les espoirs de guérison affichés lors de la première atteinte. Elle peut induire un regard féroce sur les efforts auto-consentis la première fois: comme si on avait fait une erreur de jugement. Perte de confiance en son corps, perte de confiance en ses capacités à faire face à l'inconcevable.

S'il y a ambigüité lors de l'annonce du cancer entre rémission et guérison, tant du côté du malade que du côté du

médecin, à l'annonce de la récidive, seule la rémission est envisagée.

L'angoisse de mort est telle à l'annonce de la récidive que « certaines femmes se résignent à subir cette mutilation (la mastectomie) dans le refus de vivre sous l'emprise d'une angoisse permanente de la récidive⁽³⁾. Ainsi, l'annonce de la récidive va inciter d'une certaine manière le patient à renoncer à cet ancrage en l'espoir de guérison. C'est d'ailleurs le moment où le mot de guérison est en passe de céder la place à celui de rémission auquel A. Paré donnait cette définition: « diminution ou arrêt provisoire des symptômes de la maladie ». Le mot apparaît en français dans l'acception religieuse de « pardon ». (op.cité). La dimension religieuse de ce dernier mot nous conduit à revenir à la définition du mot rechute qui exprime notamment le fait de retomber dans le péché, le vice, l'erreur après avoir voulu s'amender ou se corriger mais aussi le fait de retomber malade.

Si la première attaque cancéreuse pouvait être mise sur le compte du hasard, la deuxième est souvent vécue comme le résultat d'une faute et beaucoup de patients disent se placer dans l'obligation de changer quelque chose à leur vie pour que cela ne se reproduise pas.

Revenons à la fin de la définition du mot récidive : « il a été repris par la langue juridique pour désigner la situation d'un délinquant qui commet une nouvelle infraction. Par extension de ce sens, devenu courant, le mot désigne le fait de commettre une nouvelle fois la même faute (1593) ». (ibid)

Autant la première fois, le patient peut penser lutter contre un ennemi qui lui reste extérieur, autant la deuxième fois, c'est comme si l'ennemi s'était tapi dans une intériorité corporelle et psychique. Le temps de la récidive est celui où la question de la maladie et de ses implications ne peut plus être contournée. On peut assister à un mouvement inverse de la réaction de rejet qu'a

suscitée la première atteinte pour aller vers une dynamique d'appropriation de la maladie pouvant aller jusqu'à engager sa responsabilité propre. Le sujet est confronté à un dilemme: se situer dans le "faire" ou dans "l'être", contacter ses émotions profondes ou les neutraliser. Le point commun aux deux positions étant d'être à chaque fois dans une forme de maîtrise pour survivre.

L'histoire de Mme P. témoigne de ce parcours singulier au moment de la récidive. Cette patiente avait vécu un premier cancer comme un « épiphénomène », un ennemi à vaincre. Elle a traversé cette longue période de lutte avec la conviction d'en sortir victorieuse.

L'annonce de la récidive quelques mois plus tard, déclenche une déception, un découragement, voire même un sentiment de trahison par la maladie, de l'angoisse. Alors, la détresse, la colère, la révolte, peuvent être dirigées contre les soignants. Il faut bien un responsable ! Ici est à l'œuvre un mécanisme de défense : le déplacement. Le travail analytique montre qu'il s'agit, en fait d'une véritable confrontation avec le réel du cancer et de la mort. Cet événement traumatique va révéler un profond mal-être, pouvant aller jusqu'à l'expression d'un sentiment de n'avoir jamais vraiment existé.

C'est une période pendant laquelle l'angoisse de mort domine, renvoyant au moment de l'annonce du premier cancer, moment extrêmement violent, réactivant le trauma de la première annonce, avec un sentiment de « déjà vu ». Cette rechute est équivalente à une perte de contrôle, alors que notre culture affiche un grand besoin de maîtrise. Ceci active une crainte intense de l'abandon : des soignants, des proches, en lien avec un fort sentiment de culpabilité. « Ce que j'ai fait n'a servi à rien. »

La rencontre avec le psychologue sera un moment d'ouverture émotionnelle qui petit à petit conduira cette patiente à un remaniement psychique : prise de

conscience de difficultés anciennes. Ce travail lui permettra un trajet fécond : elle pourra, pour la première fois, poser des mots sur des bouleversements antérieurs et ainsi mettre en mouvement sa pensée. Elle établira une relation entre la détresse liée à l'annonce de la récidive et des moments douloureux de son enfance. Mme P. est venue nous rencontrer dans un moment dépressif intense, confrontée à une violente crainte d'un effondrement. "...La crainte de l'effondrement a trait à l'expérience du passé et aux caprices de l'environnement"⁽⁴⁾. Winnicott signifie que cet effondrement a déjà eu lieu, mais qu'il reste caché dans l'inconscient. Donc le sujet vit dans l'effroi de quelque chose à venir, que l'on peut mettre en relation avec l'angoisse de la récidive. D'où parfois cette réflexion : « Je le savais ! » Le patient est confronté à des difficultés par rapport à des événements anciens qui resurgissent ; ceux-ci sont souvent plus compliqués à appréhender que la situation actuelle. La parole peut servir à mettre de l'ordre dans cette confusion. La permanence du psychologue est un appui indispensable à la personne malade. Le thérapeute, par sa présence, permet au sujet d'éprouver sur un mode tolérable un effondrement en lien avec ses propres failles. En psychanalyse, la répétition d'un symptôme est une reproduction plus ou moins déguisée de certains éléments d'un conflit passé. Les entretiens avec le psychologue montrent que les répétitions ne sont pas toujours négatives. Tout dépend de ce que le sujet fait de ces répétitions, à l'image des variations en musique, à partir d'un thème initial répété menant vers de nouvelles créations.

Des questions surgissent sur le sens de cette récidive : un empêchement à vivre, une interdiction d'exister ou une condamnation à mort ?

Si la rechute ne signifie pas forcément la mort, beaucoup la vivent comme un échec, d'autant plus que la première atteinte a été un combat avec une auto-persuasion d'être le gagnant. La

confrontation au questionnement : « est-ce que je veux encore lutter ou bien est-ce maintenant le temps de mourir ? » est cuisante. Affronter l'éventualité de la mort est probablement la situation la plus angoissante que nous ayons à vivre et les défenses mises en œuvre pour y faire face sont poussées à l'extrême, apparaissant d'emblée comme insuffisantes face à l'angoisse d'éventuelles douleurs, et face à l'angoisse de mourir. Nous sommes en présence d'un trop plein d'émotions qui peut soit ouvrir, soit paralyser un travail psychique. Le rôle de l'environnement est très important : tout ce qui se sera passé lors de la première atteinte sera réactivé de manière exacerbée lors de la rechute. Pour le sujet malade, il est important que sa souffrance soit reconnue. Quelle que soit la violence de l'annonce de la récurrence, le comportement du ou des soignants est essentiel. Le sujet a besoin de se sentir soutenu, accompagné et reconnu (concept de 'holding' développé par D. Winnicott⁽⁶⁾), sinon le sentiment inévitable de solitude sera démultiplié. Si les traitements, l'attitude de l'environnement ont été porteurs la première fois, envisager de recommencer sera peut-être un peu moins insurmontable. Si au contraire l'environnement n'a pas été suffisamment porteur, le sujet malade en viendra parfois à changer de lieu de soins, ne pouvant revivre cette première expérience dans ce lieu là. La rupture de continuité est d'autant plus douloureuse. Le psychologue par sa présence dans un moment de débordement d'émotions, se fait lieu d'accueil pour que les émotions soient élaborées par son propre psychisme et

reviennent au patient sur un mode tolérable. Cette « co-création » permet de faire du lien et de maintenir la pulsion de vie.

Pour les proches, ce moment est terriblement difficile, parfois directement ou non, ils accusent le sujet de n'avoir pas tout mis en œuvre pour guérir, s'appuyant sur des moments de découragement rencontrés lors de la première atteinte. Ceci ne fait qu'accroître la culpabilité tellement présente lorsque le sujet se sent à la charge des autres, ayant perdu une part de son autonomie. Il est difficile d'imaginer à quels vécus de perte, à quels deuils le malade est confronté. Les proches également s'épuisent et craignent de ne pas pouvoir continuer et soutenir la personne malade. Ils sont habités par un sentiment d'impuissance avec une difficulté accrue par rapport à la possibilité de se projeter et de concevoir l'avenir. Il leur est souvent difficile d'admettre un sentiment d'usure lorsque la maladie est devenue chronique. Eux aussi peuvent ressentir un besoin d'étaillage pour se donner la liberté d'exprimer des sentiments marqués par l'ambivalence vis-à-vis de leur proche. Et l'on observe à quel point ces sentiments peuvent être culpabilisants !

Conclusion

Ce temps si douloureux de la rechute a besoin d'un lieu d'accueil spécifique qui permet un étaillage. Alors qu'actuellement beaucoup de forces sont consacrées au malade lors de la première atteinte, on pourrait penser

qu'avec la rechute le patient est dans du « déjà connu », or le travail psychique montre que cet événement peut précisément être le moment fondateur d'un travail d'élaboration qui n'a pu s'enclencher antérieurement. Ceci permet à la personne de retrouver des repères.

« J'aurais aimé être une allégorie du cancer bien portant, me balader dans mon village corse telle une femme sandwich arborant recto verso « J'ai un cancer... et tout va bien ». Ce qui serait une espèce d'oxymore, une juxtaposition de deux propositions antagonistes, mais qui collerait bien à ma réalité présente. Et me permettrait de faire un peu de pédagogie.

Hélas, je me vois obligée de limiter mes ambitions de déambulation.

- « Comment ça va ? »

La question m'a été posée vingt, trente fois depuis quatre jours par des proches ou des lointains, des voisins, des connaissances.

- « Ça... va. Ya eu mieux, y a eu pire. »

C'est ma réponse, rodée, désormais invariable. Je ne me vois pas annoncer d'emblée que rebelote cancer, je ne me vois pas non plus faire comme si de rien n'était. Donc je tends une perche. Que personne n'a saisie. Ça m'étonne.⁽⁶⁾

Les manifestations de l'angoisse de la récurrence sont variées, parfois illisibles, mais toujours présentes. Elles requièrent une attention très particulière des soignants afin de susciter une ouverture psychique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1 K, *histoires de crabe ; Journal d'une nouvelle aventure cancérologique, par MDA. (juin 2009) ; <http://crabistouilles.blogs.liberation.fr/mda/2009/06/index.html>*
- 2 Alain Rey « Dictionnaire Historique de la Langue Française », le Robert, réimpression Mars 2000
- 3 Elise Ricadat et Lydia Taieb: "Après le cancer du sein : un féminin à reconstruire" Albin Michel 2008 P.42
- 4 D.W. Winnicott « La crainte de l'effondrement et autres situations cliniques » Gallimard P.209
- 5 D. W. Winnicott, « Holding And Interpretation: Fragment Of An Analysis », Editeur: Grove/Atlantic Inc
- 6 K, *histoires de crabe ; Journal d'une nouvelle aventure cancérologique, par MDA. ;(juillet 2009)*

La cardiomyopathie de Takotsubo induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase

ROMAIN CORIAT, STANISLAS ROPERT, OLIVIER MIR

Centre d'études et de recours sur les inhibiteurs de l'angiogenèse (C.E.R.I.A.)

Unité d'oncologie médicale, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

▶▶▶▶ Ce qu'il faut savoir

- le syndrome de takotsubo est généralement associé à des douleurs cardiaques de type angine de poitrine
- Il serait lié à une ischémie microvasculaire globale du myocarde.
- Il nécessite l'arrêt définitif du sunitinib
- L'évolution est favorable avec une restitution ad integrum de la fonction cardiaque en 60 jours.
- Cette complication est probablement liée à la fonction anti VEGF du Sunitinib.

Introduction

La cardiomyopathie de Takotsubo a été initialement décrite en 1991 par Dote et al. Ce syndrome se caractérise à la ventriculographie par l'apparition d'une ballonnisation apical ressemblant à un navire japonais (le « subo takot ») qui a la forme d'un piège à poulpes. Ce syndrome a été récemment décrit comme complication du bevacizumab⁽¹⁾.

mots-clés

Inhibiteurs de tyrosine kinase,
Sunitinib,
Tumeur endocrine,
Takotsubo,
Cardiomyopathie

Le syndrome de Takotsubo est généralement découvert lors de douleurs cardiaques de type angine de poitrine associées à une élévation du segment ST ou à une inversion de l'onde T et à une diminution marquée de la fonction ventriculaire gauche systolique à l'échographie. Le tableau est parfois plus discret avec l'apparition d'une dyspnée ou rarement d'une syncope⁽²⁾.

En outre, dans la cardiomyopathie de Takotsubo, la restitution ad integrum de la dysfonction systolique du ventricule gauche est généralement constatée dans les 60 jours qui suivent le début des symptômes⁽²⁾.

Le syndrome de takotsubo se différencie de l'infarctus du myocarde par l'aspect diffus de la dyskinésie. La physiopathologie du syndrome de takotsubo reste inconnue mais pourrait être liée à une ischémie microvasculaire globale du myocarde^(2,3). Nous rapportons un cas de syndrome de Takotsubo induit par le Sunitinib.

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un patient de 70 ans, aux ATCD d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie, pris en charge pour une tumeur endocrine pulmonaire opérée en 1992 avec récurrence hépatique exclusive

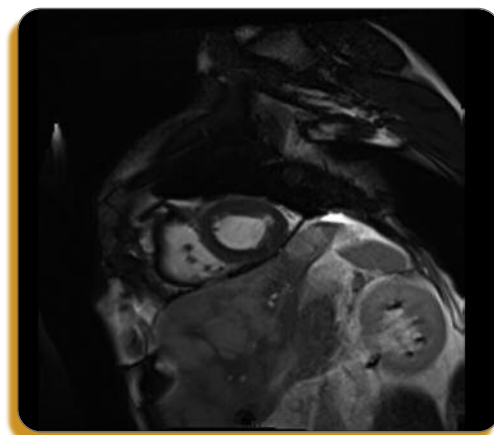


Figure 1 : IRM cardiaque

opérée en 2006. En septembre 2009, lors d'un scanner thoraco abdomino pelvien de surveillance, une récurrence hépatique, péritonéale et pulmonaire a été constatée. Un traitement par sunitinib malate (Sutent®, Pfizer, New York, NY) a été introduit à la dose de 50 mg/jour 4 semaines sur 6. Dans les 3 premières semaines qui ont suivi l'instauration du traitement, le patient a présenté une décompensation cardiaque globale d'installation progressive sans douleur thoracique. Le tableau clinique se caractérisait par une hypertension artérielle systolique nécessitant la mise sous inhibiteur calcique, une asthénie, une dyspnée à l'effort et des oedèmes des membres inférieurs bilatéraux prenant le godet.

L'échographie cardiaque a mis en évidence une mauvaise fonction ventriculaire gauche (FEVG 40%), avec un trouble global de la cinétique myocardique. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque était en accord avec l'échographie et a montré une anomalie compatible avec des troubles de la microcirculation et une diminution de la fraction d'éjection mesurée à 45% (figure1). Il n'a pas été objectivé d'arguments en faveur d'une lésion ischémique intra-myocardique.

Les arguments cliniques et radiologiques ont permis d'éliminer un infarctus du myocarde et de poser le diagnostic de syndrome de Takotsubo induit par le sunitinib. Le tableau cardiaque a nécessité l'arrêt du traitement par Sunitinib. L'évolution a été lentement favorable avec une restitution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche en 2 mois. En revanche, 15 jours après l'arrêt du traitement le patient a présenté un syndrome néphrotique avec une protéinurie à 10g par jour d'évolution lentement favorable. A 5 mois de l'arrêt du traitement par Sunitinib, le patient présente des oedemes des membres inférieurs en rapport avec une insuffisance rénale chronique.

Discussion

Le sunitinib est utilisé pour traiter les patients atteints d'une tumeur stromale (GIST), ou d'un carcinome rénal métastatique. Récemment, le sunitinib a montré une amélioration significative de la survie sans progression versus placebo dans une étude de phase III ayant inclus des patients avec une tumeur endocrine digestive duodéno-pancréatique bien différenciée avancée et évolutive. Le Sunitinib est un inhibiteur de protéine kinase qui agit sur le VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR et sur KIT.

L'efficacité anti VEGF du sunitinib sur la microvascularisation non tumorale est actuellement sous évaluée. Zachary et al ont suggéré que le VEGF pourrait avoir une fonction arterio-protective⁽⁴⁾. Dans une étude récente, un rôle des cytokines inflammatoires et des protéines chimiotactiques dans la cardiotoxicité induite par un traitement antiangiogénique a été évoquée⁽⁵⁾. Drimal et al ont ainsi proposé de corréler l'expression des cytokines inflammatoires dans le plasma avec la cardiotoxicité au cours d'un traitement par anti-VEGF⁽⁶⁾.

Le syndrome de Takotsubo est une complication probablement sous estimée sous anti angiogéniques et souvent confondue avec une décompensation cardiaque. La restitution ad integrum de la fraction d'éjection ventriculaire gauche lors de l'arrêt du traitement anti angiogénique permet de rediscuter une autre thérapeutique mais contre indique la reprise d'un anti-VEGF.

Conclusion

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui présente une activité anti-VEGF validée. Nous rapportons le cas d'un patient ayant présenté à l'issue du 2eme mois de traitement par sunitinib une décompensation cardiaque globale en rapport avec un syndrome de Takotsubo. Le syndrome de Takotsubo apparait précocement et nécessite l'arrêt définitif du traitement par sunitinib. Cette complication, connue sous inhibiteurs du VEGF, pourrait être lié à l'activité anti VEGF du sunitinib. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Franco TH, Khan A, Joshi V, et al: Takotsubo cardiomyopathy in two men receiving bevacizumab for metastatic cancer. *Ther Clin Risk Manag* 4:1367-70, 2008
2. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al: Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 141:858-65, 2004
3. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al: [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol* 21:203-14, 1991
4. Zachary JF, Blue JP, Miller RJ, et al: Vascular lesions and s-thrombomodulin concentrations from auricular arteries of rabbits infused with microbubble contrast agent and exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 32:1781-91, 2006
5. Drimal J, Drimal J, Jr., Drimal D: Hypoxic stress-enhanced expression and release of adrenomedullin (AM) and up-regulated AM receptors, while glucose starvation reduced AM expression and release and down-regulated AM receptors in monkey renal cells. *Physiol Res* 55:535-42, 2006
6. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al: Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99:1232-9, 2007