






# RéfleXions

en Médecine Oncologique

45

mars  
2011  
Tome 8

-  **Savoir prescrire**  
l'Ipilimumab
-  **Innovations thérapeutiques**  
Le Crizotinib
-  **Urgence cancérologique**  
Neutropénie fébrile
-  **Psycho-oncologie**  
Inégalités et cancers :  
les enjeux psychiques
-  **Soins infirmiers**  
L'infirmière de pratique avancée

## Dossier

### Nouvelles urgences en cancérologie



Coordination scientifique :  
**François Goldwasser**

ISSN : 1767-655X



## 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 KLIJANIENKO, 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 TREDANIEL, 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  
Service commercial : Arnaud LACROIX  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI ([la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr))

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> 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 Edito : Les nouvelles urgences en cancérologie — François Goldwasser

## DOSSIER

### NOUVELLES URGENCES EN CANCÉROLOGIE

- 4 Processus décisionnel chez le patient atteint de cancer en défaillance vitale — François Goldwasser
- 13 Prise en charge du patient douloureux aux urgences — Pascale Vinant
- 20 Anti-angiogéniques : urgences chirurgicales et risques péri-opératoires — Wulfran Cacheux
- 26 Urgences néphrologiques sous anti-angiogéniques — A. Servais, B. Knebelmann

### SAVOIR PRESCRIRE

- 29 Savoir prescrire.....l'Ipilimumab — Marie Chaubet et François Goldwasser

### URGENCE CANCÉROLOGIQUE

- 31 Cas clinique : neutropénie fébrile — Emna Elleuch, Mansouria Merad, Sami Antoun

### PSYCHO-ONCOLOGIE

- 33 Inégalités et cancers : les enjeux psychiques. A propos du 27<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Psycho-Oncologie — Hélène de La Ménardièrre, Alexia Raphaël

### SOINS INFIRMIERS

- 35 L'infirmière de pratique avancée — Florence Rabillon

### INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

- 38 Le PF-02341066, crizotinib — François Goldwasser

## 37,39 RENCONTRES...

## 17 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

FRANÇOIS GOLDWASSER

Unité de Cancérologie,  
Groupe hospitalier Cochin Broca Hotel Dieu, Paris.

## Les nouvelles urgences en cancérologie

L'évolution de la prise en charge du cancer s'illustre par des nouveaux traitements mis à disposition des patients et un allongement de la durée de vie en phase métastatique. En écho à ces changements, l'évolution se traduit aussi par de nouvelles complications de la maladie ou des traitements. Le dossier de ce numéro propose d'en aborder quelques-unes parmi les plus fréquentes, ou les plus désarmantes, et les plus récemment apparues pour l'urgentiste.

3 questions fréquentes aux urgences appellent une réponse, que nous proposons dans ce dossier de réactualiser :

- Comment raisonner face à une complication rénale aiguë sous anti-angiogénique ?
- Comment utiliser les antalgiques récents chez un patient atteint de cancer et douloureux ?
- Comment raisonner pour décider de réanimer ou non un patient atteint de cancer ?

Les médicaments anti-angiogéniques voient leurs indications s'élargir progressivement à la majorité des tumeurs malignes métastatiques : A l'efficacité documentée dans les cancers métastatiques colo-rectaux, rénaux, pulmonaires, mammaires, endocrines, ou hépato-cellulaires inopérables, s'est ajoutée récemment l'activité dans les cancers ovariens, thyroïdiens, les paragangliomes, ...

Mes collègues du site Hotel Dieu ont constaté, dans le cadre des urgences cancérologiques de l'Hotel Dieu, que la douleur était un des premiers motifs de venue aux urgences pour un patient atteint de cancer. Paradoxalement, alors que le slogan « zéro douleur » est passé dans les esprits, les cliniciens ont bénéficié de peu de formations dédiées aux antalgiques. Or, c'est dans ce domaine que le nombre de nouveaux médicaments a le plus évolué au cours de ces dernières années. Il existe ainsi de nombreuses options, adaptées au type de douleur et à l'état clinique, en particulier rénal et hépatique, mais ceci nécessite un effort de formation continue non négligeable.

La loi Léonetti (2005), à nouveau « défiée » à l'occasion d'un nouveau projet de loi sur l'euthanasie, demeure très peu connue et très peu appliquée alors qu'elle est logiquement de nature à modifier les conduites en urgence, en fonction des données transmises par le patient ou sa personne de confiance, sur l'objectif du soin et les limites à fixer.

Même si nous nous efforçons de passer d'une médecine de la réaction au problème à une médecine qui anticipe les complications, la prise en charge des urgences cancérologiques demeurera une nécessité, qui impose un partage des connaissances actualisé entre les cliniciens référents du patient et les urgentistes et réanimateurs. J'espère que ce dossier y contribuera.

Bonne lecture !

## ERRATUM

"Dans le dernier numéro de *Réflexions en Médecine Oncologique* (N° 44 Janvier 2011 Tome 8) une page presse Nexavar® était prévue, comportant le visuel sur une page et les mentions légales sur une deuxième page faisant face à la première. Une erreur s'est produite au montage du numéro nous avons oublié de mettre les mentions légales. Nous prions, le Laboratoire Bayer Schering Pharma et nos lecteurs, de nous excuser pour cette erreur. L'annonce-presse Nexavar® paraît dans ce numéro, telle qu'elle doit paraître normalement, en 2 pages : 1 page de visuel et 1 page de mentions légales."

# Processus décisionnel chez le patient atteint de cancer en défaillance vitale

FRANÇOIS GOLDWASSER

*Groupe hospitalier Cochin-Hotel Dieu-Broca, site Cochin. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Professeur en cancérologie à l'Université Paris Descartes.*

## Introduction

La cancérologie est une discipline principalement thérapeutique. La pratique de la cancérologie exige donc une **compétence dans la prise de décision**. Un cancérologue est, pour une grande partie de son activité, un décideur, dans le contexte particulier de l'enjeu vital: décision de la stratégie thérapeutique, décision de mise en œuvre et des conditions de mise en œuvre d'un acte, décision de dire et jusqu'où dire une information diagnostique ou pronostique, décision de poursuivre ou de cesser les traitements anti-tumoraux, décision d'entreprendre un projet de soins palliatifs exclusifs, décision de proposer un essai thérapeutique, et, c'est ce qui nous occupe ici, décision de réanimer ou de ne pas réanimer ou d'arrêter une réanimation entreprise.

- La décision, qui intègre certes des connaissances liées à la maladie, enseignées à la faculté puis sur le terrain, nécessite également une réflexion éthique, délicate, qui elle-même nécessite un minimum de formation théorique mais surtout un exercice régulier de mise en pratique : savoir énoncer le problème, hiérarchiser les problèmes, gérer les contradictions, les risques, faire émerger une solution en argumentant et en faisant vivre une réflexion collective. Elle suppose enfin de toujours mettre en écho le savoir-faire technique (évaluation du rapport bénéfice/risque, recherche de l'action la plus performante vis-à-vis du problème posé) et le sens que cela a pour la personne concernée. La défaillance vitale du patient atteint de cancer doit nécessairement interroger le cancérologue : **était-ce prévisible ? évitable ? Comment mieux faire la prochaine fois ?**

## La défaillance vitale chez un patient atteint de cancer

La décision de réanimer doit être pesée. Le séjour en réanimation est toujours pénible. Cette décision, idéalement, a été anticipée et discutée. Dans l'urgence, il convient de conserver le sang-froid nécessaire pour décider jusqu'où aller. Ceci suppose d'avoir les idées claires sur les causes de défaillance vitale chez le patient atteint de cancer, et de pouvoir hiérarchiser très vite des éléments objectifs essentiels pour la décision. Il est essentiel d'identifier la cause de la défaillance vitale pour évaluer le bénéfice prévisible de la réanimation. La défaillance vitale s'inscrit dans quatre situations distinctes :

- > **la progression tumorale.** Le patient peut décéder de la maladie cancéreuse selon 4 modalités<sup>(4)</sup>: la défaillance d'un organe vital envahi (méninges, cerveau, poumons, foie, péritoine,...), la cachexie, la maladie veineuse thromboembolique, et, très exceptionnellement, en raison d'un syndrome paranéoplasique. Les métastases cérébro-méningées deviennent une cause majeure de décès dans les cancers du sein et du poumon. Les carcinomes péritonéaux sont une grande cause de décès pour les cancers sous-diaphragmatiques. Lorsque la défaillance vitale est directement consécutive à l'envahissement tumoral métastatique, les indications de réanimation sont rarissimes. Deux exceptions notables :

- la défaillance vitale par envahissement métastatique, révélatrice d'un cancer très chimiosensible. Le traitement

anti-tumoral est, dans ce cas, une urgence et peut permettre une survie prolongée voire une guérison (exemple : tumeurs germinales).

- la défaillance vitale par envahissement, au cours d'un cancer incurable, mais dont la défaillance d'organe, peut être surmontée de manière définitive ou prolongée. Dans ce cas, il faut s'assurer que la qualité de vie durant le temps de vie gagné et le mode de décès qui en découlera, demeurent un gain appréciable pour le patient par rapport à l'abstention et à la mise en œuvre alternative de soins palliatifs.

> **La cachexie** est une cause majeure de décès, en particulier dans les tumeurs gastro-intestinales, pulmonaires, rénales, et les sarcomes <sup>(4,5)</sup>. Pour ces derniers, des masses tumorales majeures peuvent être compatibles avec la conservation de la fonction de l'organe envahi mais la cachexie progressive, en partie liée au volume tumoral, provoque le décès. La présence d'une dénutrition sévère rend souvent illusoire le bénéfice d'une réanimation, même si la cause est potentiellement réversible. La cachexie s'associe avec une morbi-mortalité très élevée en cas de réanimation ou de chimiothérapie ultérieure. Elle les rend également moins performante et corrèle avec une survie très courte.

> **La complication iatrogène, médicale ou chirurgicale**

La complication iatrogène fait partie intégrante de la pratique cancérologique, mais en cas de complication grave avec défaillance vitale, elle témoigne d'un échec des processus d'évaluation des risques, et doit aboutir à un enseignement. L'exigence éthique qui doit accompagner l'audace thérapeutique est d'assumer les conséquences et de tirer expérience des erreurs pour ne pas les reproduire. La tendance naturelle est de ne retenir que les succès thérapeutiques éclatants et les catastrophes dramatiques et d'avoir une vue très floue de la réalité de la grande majorité des effets induits. Il est donc indispensable de consacrer des temps collectifs à mesurer les conséquences des décisions prises (RCP « de retour sur décision ») et à des analyses de morbi-mortalité. L'objectif des essais thérapeutiques de phase I l'illustre puisqu'ils visent à identifier les toxicités limitantes dans l'utilisation et donc les conditions d'utilisation optimale du futur médicament <sup>(6)</sup>. En conséquence, une grande partie du savoir-faire thérapeutique consiste à juger de la faisabilité du traitement donc à évaluer objectivement ses risques. Ce savoir-faire repose sur des données de pharmacologie clinique mais également des caractéristiques du terrain. L'état nutritionnel et l'état inflammatoire <sup>(7,8)</sup>, les co-morbidités <sup>(9)</sup> modifient le risque toxique et les procédures de soins sont à adapter. L'augmentation de la durée de vie des patients métastatiques et le vieillissement de la population conduit à revoir, de fond en comble, le risque toxique sur des populations très fragiles. Le cancérologue est donc assez largement amené à prescrire

des traitements à haut risque de toxicité aiguë, et ceci dans l'intérêt du patient, qui souhaite légitimement avoir accès aux plus récentes innovations, même si elles n'ont été validées que chez des patients ni diabétiques ni coronariens, etc... Observer des toxicités aiguës inattendues fait partie du métier, cette expérience est nécessaire à partager. Cette situation clinique, d'utilisation de médicaments d'index thérapeutique très étroit, sur des populations de fragilité croissante, dans des situations cliniques que l'on découvre empiriquement, laisse présager d'une augmentation de l'incidence des complications aiguës toxiques graves. Lorsque la toxicité du médicament est directement responsable de la défaillance vitale et du transfert en réanimation, la culpabilité du médecin prescripteur est forte. Il est important de tenir de cette culpabilité: le médecin prescripteur devra être accompagné, non jugé, pour qu'il puisse participer à la décision sur la poursuite ou l'arrêt de la réanimation le cas échéant. La tendance naturelle du prescripteur qui voit son acte se compliquer ainsi va être de pousser à la réanimation, à la fois parce que cette complication peut être réversible (aplasie fébrile), mais pas toujours (fibrose pulmonaire) et pour gommer ce résultat. Il faut néanmoins replacer cette complication aiguë dans son contexte avant d'éventuellement ajouter une nouvelle erreur d'appréciation (sur le bénéfice de la réanimation) sur une précédente erreur d'appréciation (chimiothérapie chez un patient très dénutri). Ce type d'évènement est l'occasion de proposer des staffs de morbi-mortalité permettant de revoir à tête reposée les dossiers des patients ayant une complication aiguë, non pas pour juger le médecin, mais pour tirer un enseignement utile à tous, pour prévenir de nouveaux accidents analogues: caractéristiques initiales du patient, etc..

> **La décompensation d'une co-morbidité.** Elle est susceptible d'être rapidement réversible et interroge donc le bénéfice d'une réanimation, au cas par cas, en fonction de l'évolution prévisible de cette co-morbidité et du risque vital compétitif avec le cancer concomitant. Notons que la prise en charge en urgence de la co-morbidité, pour juger de la proportionnalité des soins pose le même problème qu'au réanimateur: le cardiologue devant un infarctus du myocarde chez un patient atteint de cancer métastatique va avoir besoin d'être rapidement informé des risques compétitifs de décès pour juger jusqu'où aller (coronarographie ? stent ? stent actif ?).

> **La complication aiguë de cause inconnue**

Lorsque le contexte clinique n'est pas évident, que le tableau clinique prête à discussion, et que le praticien n'a pas accès aux informations médicales, l'absence de donnée formelle va conduire le plus souvent à initier une réanimation en attendant de disposer d'éléments de décision suffisants qu'il convient de réunir au plus vite.

## Faut-il réanimer ? Critères décisionnels

On peut distinguer des critères en rapport avec la maladie tumorale et ses traitements, des critères liés à la défaillance vitale elle-même, ceux-ci vont permettre l'évaluation du rapport bénéfice/risque. D'autre part, des critères liés à la mobilisation du principe d'autonomie, et donc liés à la personne souffrante, et à l'alliance formée avec le médecin au travers de ce qu'elle aura indiqué pour définir un objectif thérapeutique et les limites éventuellement fixées.

**Au total, il s'agit de répondre à 3 questions :**

- Cet évènement est-il REVERSIBLE ?
- Qu'est et que devient L'ESPERANCE DE VIE, sachant cet évènement ?
- Quel est l'OBJECTIF, le SENS, du soin, dans cette situation ?

### ■ Première question : Cet évènement est-il réversible ?

La réponse à cette question suppose de faire le diagnostic de la cause de la défaillance vitale, d'évaluer sa gravité et de connaître l'efficacité et les limites des ressources thérapeutiques pour la surmonter. Le caractère potentiellement réversible de la situation clinique peut être évident (ex : choc hypovolémique sur deshydratation aigue post-chimiothérapie), exclu (ex : méningite carcinomateuse) ou incertain (ex : choc septique). La question aboutit à trois réponses possibles : « oui », « non », ou « je ne sais pas ». Les réponses « Oui » ou « je ne sais pas » conduisent à passer à la seconde question. En revanche, en cas de réponse négative, on entre nécessairement dans un projet alternatif palliatif, sans transfert en réanimation.

### ■ Deuxième question : Quelle est l'espérance de vie du patient ?

Evaluer l'espérance de vie a longtemps été considéré comme un exercice hasardeux, sans intérêt, de médecin immodeste et « apprenti sorcier ». Cette évaluation, lorsqu'elle a lieu, est souvent entachée de grossières erreurs. D'une part, les médecins tendent à surestimer l'espérance de vie de leur patient. D'autre part, ils ignorent et intègrent peu, dans leur pratique clinique, les critères validés. Il ressort des études cliniques que les médecins surestiment la survie de leur patient<sup>(12,13)</sup>. L'espérance de vie avant la complication aigue est essentielle à appréhender et donne lieu aux écarts d'analyse les plus lourds de conséquence. L'âge n'est pas un critère sans passer au filtre de l'espérance de vie dans l'état antérieur. Ainsi, un patient de 24 ans, atteint d'un cancer du pancréas

métastatique, a une espérance de vie médiane de 6 mois au diagnostic. Son âge n'y change rien et n'est pas un argument pour le transfert en réanimation mais est un facteur de souffrance soignante et de confusion dans la décision. De même, le fait que le patient allait très bien avant d'aller très mal n'est pas un argument pour penser qu'il tirera un bénéfice de la réanimation si l'on n'estime pas l'espérance de vie avec l'accident aigu.

Le fait d'être jeune n'est pas un argument en soi pour penser que la réanimation sera profitable. L'âge du patient est une allusion à ce qu'eut été son espérance de vie sans maladie mais c'est l'espérance de vie avec maladie qu'il convient d'évaluer. De plus, on peut opposer qu'une personne âgée, peut elle-aussi attendre du médecin qu'il donne la même valeur à sa vie : 6 mois de plus durent 6 mois, que l'on ait 25 ans ou 85 ans. C'est donc un rappel à l'ordre permanent que de souligner que ce n'est pas l'âge mais l'espérance de vie avec la maladie et les possibilités de réversibilité de sa situation clinique, qui doivent guider une proposition de transfert en réanimation. Il est important de forcer le médecin à réfléchir en permanence à cette question, à la verbaliser (lors des transmissions entre collègues pour la garde), et à l'écrire dans le dossier médical.

Les équipes de phase I et de soins palliatifs ont chacune évalué séparément les critères les plus performants pour évaluer l'espérance de vie d'un patient atteint d'un cancer incurable. Pour inclure un patient dans une étude de phase I, son espérance de vie est très probablement supérieure à 3 mois s'il a une activité correspondant à un performance status inférieur à 2, moins de 2 sites méastatiques, un taux de LDH plasmatiques normal, et une albuminémie supérieure à 35 g/l<sup>(14,15)</sup>. Symétriquement, les équipes d'oncologie et de soins palliatifs observent que la survie est d'autant plus courte que le performance status est de 3 ou plus, qu'il existe plus de 2 symptômes en rapport avec le syndrome tumoral, que l'albuminémie est basse, la C-reactive protéine (CRP), et les LDH élevées, qu'il existe une lymphocytopenie<sup>(16,17)</sup>.

En association aux scores validés dont on vient d'évoquer les paramètres retrouvés de manière reproductible, et qu'il est indispensable d'intégrer objectivement dans le raisonnement, on peut également évoquer l'évaluation de l'espérance de vie au travers de trois interrogations successives :

►►►►

### Quelle est l'espérance de vie liée au status de la pathologie maligne du patient ?

Répondre à cette question suppose de connaître :

- la survie habituelle de la pathologie maligne du patient, à un stade donné.
- l'impact pronostique de chaque localisation métastatique, sachant qu'il varie d'une tumeur primitive à l'autre. En effet, une



atteinte métastatique, par exemple hépatique, peut être un évènement précoce ou tardif, et peut être associé avec une chimiosensibilité commune ou rare. Ainsi, des métastases hépatiques de cancer de vessie ont un pronostic inférieur à 1 an tandis que des métastases hépatiques de cancer colique s'accompagnent sous traitement d'une survie médiane supérieure à 2 ans.

- Le status actuel du syndrome tumoral chez ce patient : maladie en régression, stable plus de trois mois, ou en progression.
- L'impact pronostique de l'effet des traitements antérieurs. La probabilité d'effet ultérieur d'un traitement est d'autant plus faible que le traitement précédent s'est accompagné d'un effet peu intense sur le syndrome tumoral, et qu'il a été de courte durée.
- L'arsenal thérapeutique résiduel et sa validité dans le contexte clinique du patient. Ainsi, on peut dire qu'il reste des moyens de contrôler la maladie si, non seulement il reste des médicaments actifs non préalablement utilisés, mais également qu'ils ont une efficacité avérée au stade de la maladie actuelle.

▶▶▶▶

### Quelle est l'espérance de vie liée à l'état nutritionnel et inflammatoire constaté ?

Un syndrome inflammatoire et une dénutrition témoignent constamment d'une rupture d'équilibre entre la croissance tumorale et la survie de l'hôte. C'est un élément de grande gravité et de grande valeur pronostique. Les stigmates biologiques précèdent les conséquences cliniques (amaigrissement, amyotrophie, cachexie) : élévation de la CRP et chute de l'albuminémie.

Souvent négligés au point d'être absents du dossier médical, ils permettent d'évaluer objectivement la survie. Notre équipe et d'autres ont développé des scores pronostiques qui s'appuient sur les mêmes paramètres : PS, albuminémie, CRP, LDH, leucocytose, lymphocytose<sup>(15-17)</sup>.

▶▶▶▶

### Intègre-t-on l'impact, sur ces deux facteurs, de la réanimation elle-même, pendant laquelle la pathologie maligne va poursuivre sa progression et l'état nutritionnel se dégrader.

L'entrée en réanimation n'est bien entendu pas une fin en soi, même si elle soulage le stress momentanément. La question essentielle est de savoir ce que sera plausiblement la vie après la réanimation, en terme quantitatif et qualitatif. L'exercice est délicat mais il faut au moins garder en perspective que le patient sortira de réanimation avec un état clinique et biologique plus altéré. Le cancérologue sur-estime volontiers la survie du patient<sup>(12,13)</sup>, le réanimateur surestime les chances de succès de la réanimation sur ce terrain, et les deux perdent souvent de vue l'impact du séjour en réanimation sur la survie restante.

Ainsi, la question de la poursuite de la réanimation d'un patient intubé-ventilé, qui a par ailleurs un cancer métastatique, une amyotrophie quadricipitale franche, une albuminémie à 15 g/l et une lymphocytopénie inférieure à 800/mm<sup>3</sup>, est pensée différemment si le staff a bien à l'esprit que la survie du patient, au sortir de la réanimation, est inférieure à 2 semaines !

### Evaluer l'espérance de vie du patient

- Quel est le status de la maladie tumorale : en rémission, sous contrôle, en progression ?
- Quel est l'état nutritionnel et inflammatoire du malade ?
- Que devient l'espérance de vie en cas de séjour en réanimation 1 semaine ?

### ■ Troisième question : Que veut-on privilégier dans cette situation ?

Cette question en contient deux : quel est l'objectif accessible médicalement, et quel sens a-t-il pour le patient.

> **Quel est l'objectif du traitement ?** Trois réponses et seulement trois sont possibles : Guérison, ou gain en survie, ou confort exclusif. Le progrès médical se traduit par une augmentation des situations compatibles avec un impact sur la survie tandis que le nombre de patients guéris varie peu. Il est indispensable que le cancérologue s'impose un effort continu de clarté envers lui-même et envers le patient, sur l'objectif thérapeutique, tout au long de la prise en charge du patient. L'objectif thérapeutique est souvent confus. Le cancérologue confond souvent un projet dont l'objectif est curatif, la possibilité d'un gain en survie, et le bénéfice potentiel de poursuivre un traitement anti-tumoral. Il va souvent réduire la réflexion à une « phase curative » qui comprendrait un traitement anti-tumoral et une « phase palliative » qui n'en comprendrait pas. Ceci est parfaitement incohérent car en médecine, **la notion de « phase curative » n'a pas de sens**. Si une maladie est curable, il n'existe pas d'autre phase que la période de soins qui s'achève avec la guérison, le soin est borné dans le temps. *A contrario*, s'il n'est pas possible d'emblée de définir, calendrier en mains, la fin de la période de traitement et le début de la surveillance post-thérapeutique, il ne s'agit pas d'un traitement curatif. Ce point est essentiel à clarifier au moment de discuter le bénéfice à attendre d'une réanimation.

Ci-dessous, est proposé un dialogue imaginaire -mais réaliste -concernant un patient qui arrive aux urgences, suivi pour un cancer pulmonaire métastatique avec d'emblée atteinte hépatique et cérébrale, et qui présente un choc septique.

- **Le cancérologue** : « il faut réanimer ce patient car il est en phase curative »

- **le réanimateur** : « tu veux dire que tu peux le guérir ? »
- **le cancérologue** : « Non, mais le patient n'a pas reçu de taxanes ni de platines, deux médicaments majeurs dans sa maladie et on peut donc envisager de contrôler encore sa maladie »
- **le réanimateur** : « tu veux dire que les taxanes et les platines augmentent dans des essais cliniques la survie de patients atteints de ce cancer en présence de métastases hépatiques et cérébrales ? »
- **le cancérologue** : « Non, les patients étaient très sélectionnés, mais on ne sait jamais, et le patient est demandeur »
- **le réanimateur** : « tu veux dire que le patient, informé que la situation est palliative, préfère explicitement des soins lourds et contraignants plutôt que l'on se concentre sur son confort ? »
- **le cancérologue** : « Non, pas explicitement »

On passe donc, au début du dialogue, d'une situation qui eut imposée une réanimation (maladie curable) à une situation en réalité palliative avec défaillance du dialogue médecin-malade comme racine entretenant une demande médicale unilatérale de soins disproportionnés. En effet, les médecins en France, accordent encore une place insuffisante au principe d'autonomie. Le principe d'informer du diagnostic de maladie grave vient tout juste d'entrer dans les mœurs. Le principe d'évoquer le pronostic ou l'objectif thérapeutique accessible et de discuter avec le patient ce qui compte le plus pour lui dans cette situation, n'est pas encore acquis...D'où le point suivant.

> **Quel est le sens du projet médical pour le patient** ou, à défaut, pour sa personne de confiance ? Le patient peut fixer des limites très en deçà des possibilités médicales. Dans ce cas, imposer une réanimation devient de l'obstination déraisonnable. Ainsi, le fait qu'il reste des médicaments anti-tumoraux non-reçus par le patient ou des manœuvres de réanimation ou de support faisables, ne signifie pas qu'il faut les prescrire. Encore faut-il s'assurer qu'elles sont ressenties comme une aide, et qu'elles vont tendre vers un mieux-être.

Peut-on définir la futilité ou l'obstination déraisonnable dans ce contexte et décider de ne pas réanimer ? Il est difficile de trouver une définition générale de la futilité mais quelques situations ont été distinguées<sup>(18-20)</sup>.

- la futilité quantitative lorsque l'intervention médicale ne peut pas atteindre l'objectif fixé ;
- la futilité qualitative lorsque la qualité de vie est trop mauvaise pour que l'action envisagée s'accompagne d'un bénéfice ;
- la futilité liée au pronostic : l'imminence du décès rend la démarche inappropriée ;
- la futilité liée à une condition léthale : la maladie sous-jacente est incompatible avec une survie prolongée.

En France, la loi Léonetti a permis de définir la futilité, ou

obstination déraisonnable (anciennement dénommée acharnement thérapeutique), par rapport au sens que la prestation médicale a pour le patient. Autrement dit, tout acte médical améliorant un processus morbide n'est pas un soin, il ne le devient que s'il est vécu comme une aide. Dans le cas contraire, il s'agit d'obstination déraisonnable. Notons, qu'alors, l'expression « refus de soins » est un oxymore...qui traduit le refus du médecin à envisager qu'un acte qu'il juge bon puisse ne pas avoir de sens pour le patient.

Cependant, le principe d'autonomie a également des limites. Il est précieux de connaître l'avis du patient quant à son désir de vivre à tout prix ou son acceptation d'une mort prochaine. Il n'est cependant pas adapté de ne tenir compte que de son avis : si tout le monde, angoissé par sa mort prochaine, veut être réanimé, mais sans aucune chance de bénéfice objectif, aucune capacité de service de réanimation ne pourra y faire face tandis que des patients seraient en réanimation sans bénéfice pour eux et que ces services ne seraient pas en mesure de recevoir des personnes ayant une bonne indication d'hospitalisation en réanimation. L'avis du patient ne peut donc avoir un intérêt que dans son refus, indiquant alors que le médecin, par définition, s'obstine, en allant au delà de la volonté du malade, créant un écart insupportable entre le projet de vie du malade et l'action médicale. Mais, il n'est pas rare, que « l'obstiné » ne soit pas le médecin mais soit le malade ou un membre de son entourage. Ce n'en est pas moins inapproprié, et la même attitude de refus s'impose<sup>(19-20)</sup>. Ainsi, l'obstination déraisonnable est un écart entre la perception de la réalité qu'a l'un des acteurs (le médecin, le malade ou l'entourage) par rapport à la réalité. Le médecin, doit s'efforcer de réduire cet écart, en écoutant le patient....et réciproquement. Rappelons que la décision d'absence de réanimation n'est pas autorisation d'absence de soins : elle implique la mise en place immédiate de soins palliatifs.

## Faut-il réanimer ? La prévention du dilemme

Il n'est pas possible d'éviter toutes les situations de défaillance vitale et de les prévenir. Une partie d'entre elles sont de survenue aléatoire, du fait de la maladie ou des limites de nos moyens de prédire la faisabilité des traitements. Cependant, dans beaucoup de cas, il est possible d'éprouver de la colère en raison de l'absence totale de réflexion d'amont rendant une situation, qui eut pu être simple, devenir artificiellement compliquée. C'est pourquoi, trois démarches doivent tenir le médecin en alerte et refonder l'action médicale :

- > **appréhender la complexité**
- > **penser la trajectoire**
- > **envisager l'imprévisible**



Ces points sont illustrés dans le **tableau 1**.

La responsabilité médicale est de faire pour le mieux, non seulement ici et maintenant, mais surtout dans la pensée projective du parcours de soin, de la trajectoire. Il s'agit de ne pas penser l'instantané mais le scénario dans son déroulement possible, en anticipant ou cadrant ce qui peut l'être pour que ce parcours se passe au mieux. Cela suppose de passer d'une culture de la réaction (« appelez en cas de fièvre ») à une culture de la prévention (existe-t-il des risques élevés de neutropénie fébrile et des moyens de les réduire ?) et de l'anticipation (faut-il prévoir pour ce patient une organisation, un suivi, un lieu particulier, étant donné le risque élevé de neutropénie fébrile ?). Cela suppose donc de penser *a priori* le pire et d'envisager comment y faire face.

Une illustration du propos se rencontre tous les soirs dans tous les services : le médecin de contre-visite fait une transmission au médecin de garde au cours de laquelle on entendra volontiers des détails sur un patient grave puis, pour un patient dont l'état clinique ne justifie aucune inquiétude particulière, stable, dont le motif de venue est un soin programmé « va bien, RAS ». Bien entendu, si celui-là fait une complication aigue, imprévue, le médecin de garde sera démuni, faute d'information et de réflexion d'amont sur cette situation qui n'a pas été envisagée. Le médecin de garde ne doit donc pas demander seulement quels patients posent problème en prévision de la nuit mais également quelle est la conduite à tenir pour ceux qui ne posent pas problème, s'ils viennent à en poser un.

En pratique, le contenu du dossier médical doit comporter trois informations écrites, essentielles, les trois absents de la transmission médicale au médecin de garde du patient atteint de cancer « qui va bien » :

- > **l'objectif thérapeutique**
- > **le status réanimatoire (qui lui-même, on l'a vu, intègre l'espérance de vie)**
- > **l'information donnée au patient et à sa famille**

	Le cancérologue	L'urgentiste ou le réanimateur
appréhender la complexité	<p>- <b>penser le patient dans sa globalité</b>, associer à l'évaluation du syndrome tumoral ; l'évaluation et le suivi attentif de l'état psychosocial, de l'état nutritionnel, l'évaluation gériatrique et des co-morbidités</p> <p>- <b>réduire les risques</b> : consacrer un temps à l'évaluation pluriprofessionnelle du risque thérapeutique</p> <p>- <b>Mieux appréhender l'ambivalence</b> des patients par la discussion collective des patients incurables (« au-delà de la médecine fondée sur les preuves »), en intégrant des expertises oncologiques, palliatives, de psychologie et les paramédicaux qui connaissent le patient</p>	Discussion avec le médecin référent, le patient, la famille, sur l'objectif thérapeutique, les limites.
penser la trajectoire	<p>- mettre en place les conditions d'une détection précoce des complications (réseau, suivi à domicile, appels téléphoniques, consultations d'intercure, etc.)</p> <p>- Proportionner la médicalisation du lieu d'intercure et de vie en fonction du risque</p> <p>- Définir avec le patient un contrat d'objectif. Evoquer avec le patient les conduites à tenir en cas de complication</p> <p>- Ne pas hyper-investir la chimiothérapie pour éviter la chimiothérapie de trop sans désespérer.</p> <p>- Introduire précocement auprès des patients incurables sous anti-tumoraux l'équipe de soins palliatifs pour qu'elle soit intégrée de manière dédramatisée, sans rupture de prise en charge.</p>	<p>- s'interroger sur la qualité et la quantité de vie pendant et au sortir de réanimation et non pas uniquement sur la réversibilité éventuelle de la défaillance observée</p> <p>- Prévoir la structure d'aval adaptée dès l'admission</p>
envisager l'imprévisible	Re-interroger régulièrement dans le dossier médical l'objectif thérapeutique actuel, le status réanimatoire, mentionner l'information transmise au patient et à la famille.	- disposer de tel cellulaire du cancérologue référent de l'établissement pour pouvoir dialoguer en urgence pour une décision difficile

**Tableau 1 :** Appréhension par le cancérologue et le réanimateur de la complexité, de la trajectoire et de l'imprévisibilité, du parcours de soin du patient atteint de cancer

Ces éléments de connaissance de la situation sont essentiels pour pouvoir décider dans l'urgence (**Figure 1**). Initier un traitement, ce n'est pas seulement prescrire un traitement anti-tumoral, mais répondre à ces trois questions et le mentionner dans le dossier médical. Chaque changement de traitement, chaque consultation doit re-interroger ces trois données et les renseigner à l'intention de tous les intervenants potentiels. L'absence de clarté sur ces trois points suggère une absence de clarté de réflexion du médecin référent, qui va se transformer en manque de transparence dans le dossier médical (faute d'arguments) puis en confusion et impréparation dans l'action urgente. Ne pas renseigner ces éléments, c'est aussi laisser

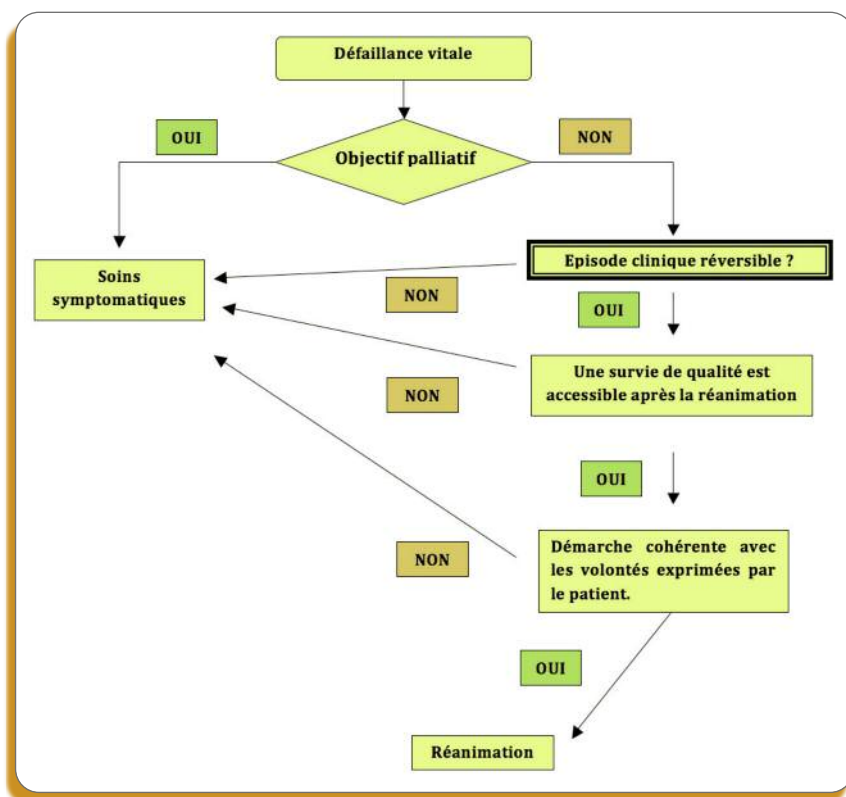


Figure 1 : Algorithme Décisionnel

Transfert en Réanimation d'un patient atteint de cancer

un jeune médecin, interne souvent, répondre à ces points, seul, la nuit. L'enjeu est tel qu'il ne saurait reposer sur l'impression d'un médecin et une expression orale mais doit être validé par le médecin référent, figurer dans le dossier médical, de manière argumentée (possibilité d'interrogation rétrospective sur la pertinence de cette position).

Ex : « En cas de choc septique, étant donné que l'espérance de vie est estimée à moins d'un mois en raison du PS et des critères biologiques, on recommande des soins sur place sans transfert en réanimation. » **Tout patient hospitalisé ou non doit voir figurer dans son dossier médical la conduite à tenir en cas de complication aigue inopinée.**

### Aspects cybernétiques : la nécessité de points de contrôle dans le parcours de soins

Actuellement, et tout particulièrement en situation de cancer incurable, la pratique médicale solitaire est commune, conduisant le cancérologue à s'interroger seul, en consul-

tation, sur l'intérêt de la poursuite de la chimiothérapie, ou de l'arrêt, sur le bon moment, sur les alternatives à envisager. Dans un contexte émotionnel fort, le patient est alors exposé à 4 dangers : une poursuite déraisonnable de la chimiothérapie, toxique mais sans bénéfice, conduisant à une obstination déraisonnable, un arrêt prématuré des chimiothérapies, le nonaccès à l'innovation thérapeutique, le nonaccès aux soins palliatifs <sup>(1,21)</sup>. On pourrait ajouter un 5e risque, indépendant de la proposition de soins, l'absence de réflexion anticipée pour accompagner l'aggravation clinique et limiter les situations de gestion de crise. Cependant, il est possible de réduire la fréquence de survenue de ces complications en mettant en place des « points de contrôle » (« checkpoints »), réguliers, au cours du parcours de soins, pour s'interroger sur les risques et anticiper les procédures adéquates. Nous avons créé à Cochin deux réunions hebdomadaires qui ont une fonction de point de contrôle dans le parcours de soins :

> **La Réunion de concertation pluridisciplinaire d'évaluation du risque toxique :** discussion avant la réalisation d'une chimiothérapie des risques de surexposition au médicament ou d'hypersensibilité en raison de facteurs de vulnérabilité. Elle aboutit à valider la

procédure proposée en RCP de cancérologie spécialisée sous une forme inchangée, ou de modifier les posologies standard, ou de faire une substitution de médicament, ou de renforcer les conditions habituelles de suivi, ou d'influencer le lieu d'intercure, voire de renoncer au traitement et de proposer l'abstention de chimiothérapie. Ce temps d'évaluation pluriprofessionnelle de la complexité clinique du patient est un temps essentiel car la RCP de cancérologie spécialisée (spécialiste d'organe, chirurgien, cancérologue) raisonne sur des critères liés à la maladie sans que tous les éléments de jugement de la faisabilité du traitement soient réunis. Toutes les expertises pour en juger ne sont pas présentes pour participer à la discussion (cardiologue, gériatre, ..).

> **La Réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée à la maladie cancéreuse chronique**

La pratique médicale solitaire et l'ambivalence du patient et de son entourage favorisent des erreurs d'appréciation et de décision. La collégialité ne dispense pas le médecin d'une décision personnellement assumée, mais s'avère une condition pour améliorer la vision globale du patient et réduire les erreurs de décision. Evoquer la situation des patients incurables, tandis qu'ils ont encore une chimiothérapie, introduire

précocement l'équipe de soins palliatifs, permettre des double-regard sur la situation clinique, permet de décider à meilleur escient du bien-fondé d'une chimiothérapie en phase avancée, de pouvoir proposer des alternatives structurées, d'anticiper les situations de crise.

## L'impact du discours médical : une responsabilité du oncologue dans le déroulement du parcours de soins <sup>(1,19)</sup>

L'équipe mobile de soins palliatifs peut difficilement intervenir efficacement si le patient pense que le traitement est curatif. L'arrêt des chimiothérapies n'est possible que si leur positionnement dans le discours et la relation le permet sans désespérer. Ces deux aspects, possibilité d'organiser un accompagnement clinique palliatif, anticiper les crises, et interrompre la chimiothérapie à bon escient, dépendent de la relation médecin-malade. C'est pourquoi, nous invitons à :

- S'engager sur un **contrat d'objectifs**, et n'initier les soins que lorsque points de vue du médecin et du malade se sont rejoins : Guérison ? Contrôle de l'évolutivité de la maladie et survie ? Amélioration de la condition présente, maîtrise des conséquences cliniques, traitement exclusivement palliatif ? Ceci impose au patient des deuils difficiles mais le médecin honnête se distingue du charlatan par le souci d'aider au travers d'une relation qui permet d'appréhender la réalité au plus juste, non de faire rêver et de donner des illusions. Ne pas donner d'illusions, n'est pas contradictoire avec le souci de préserver un espoir d'amélioration mais celui-ci doit être réaliste. La première consultation comporte donc une part de pédagogie : le médecin apprend au patient ce qu'est un cancer incurable. L'objectif du soin est alors, ni curatif, ni exclusivement palliatif, c'est un compromis, à la recherche d'une survie de qualité.

- Prendre le temps de **positionner les limites** de chaque action médicale en prenant soin de ne pas créer de dépendance entre un type de soin et l'espoir du malade.

Justifier l'utilisation de la chimiothérapie par la gravité de la maladie ou restreindre l'action médicale sur la maladie au traitement anti-tumoral est la source principale de l'obstination déraisonnable : Une fois que le patient est convaincu (à tort) que la chimiothérapie est *tout* le traitement et le *seul* traitement, en cas d'aggravation, il est très difficile au praticien de justifier de ne plus y avoir recours sans créer un sentiment d'abandon ou de résignation, et un désespoir. La chimiothérapie agit sur le syndrome tumoral. Avoir une action sur les autres syndromes de la maladie est tout aussi essentiel y compris pour la survie (cachexie, syndrome veineux thrombo-embolique, préservation des fonctions essentielles, ...). Pour prévenir ce

malentendu fréquent, il est essentiel que le oncologue prenne le temps, au début de la prise en charge thérapeutique d'élargir le champ d'action des soins d'emblée, au delà des seuls anti-tumoraux, afin que leur interruption ne soit pas ressentie comme un abandon. Lors des consultations nombreuses au cours du parcours du patient, il est commun que l'échange médecin-malade se réduise à parler de l'efficacité et de la tolérance de la chimiothérapie. Or, il est essentiel de ne pas donner le sentiment que la chimiothérapie est le seul trait d'union entre le médecin et le malade.

## Conclusion : Persévérer à améliorer compétence relationnelle et prise de décision

La relation médecin-malade est complexe et l'améliorer doit être un objectif du clinicien pour poursuivre son effort continu d'amélioration des pratiques. Elle passe par les discussions partagées avec psychologue et équipe de soins palliatifs, évoquer avec l'équipe les situations difficiles, y compris de manière informelle, un apprentissage des enjeux et des effets. Ceci a conduit à proposer également un ouvrage permettant aux cliniciens de trouver des repères théoriques et pratiques sur ce sujet<sup>(22)</sup>. **Travailler en équipe**, en facilitant l'intégration au lit du malade d'acteurs de soins de compétence différente et en créant des moments de réflexion collégiale. Le bénéfice de cette approche a été récemment démontré par un essai randomisé<sup>(23)</sup>. **La modestie**, est une condition pour évoquer ses propres difficultés et travailler en équipe et non en solitaire, de quitter le modèle encore très présent du médecin tout-puissant pour tendre vers celui d'un être humain, soignant, ouvert à la souffrance de l'autre, et qui l'aide dans une relation personnalisée qui l'engage individuellement, mais conscient de ses limites, et prenant appui sur le groupe.

Améliorer les processus de prises de décision passe par des allers-retour entre l'évaluation clinique au lit du malade et la discussion en groupe : réunion pluridisciplinaire de oncologie spécialisée, à laquelle nous avons ajouté les RCP dédiées au risque toxique et au suivi du patient incurable, pour **introduire des temps d'évaluation de la complexité et de vision projective sur ce qui peut advenir dans un souci permanent d'anticipation**. Elle est facilitée par l'introduction d'outils simples dans l'observation médicale visant à aider le praticien à s'interroger au bon moment et faciliter ses décisions. Dans cette optique, la logique du **tableau de bord** est intéressante. Elle permet au clinicien de voir facilement la variation dans le temps de paramètres clés, que l'analyse rapide dans le temps contraint de la consultation, pourrait dissimuler. Par exemple, nous conseillons de joindre au suivi des cibles

tumorales un tableau pour alerter le clinicien en fonction de l'évolution de l'état nutritionnel. Elle lui permet de se re-interroger sur l'objectif du projet médical, l'espérance de vie, et si besoin déclencher des actions anticipées.

Les passages en réanimation sont un sujet logique d'études pour les réunions de morbi-mortalité au sein d'un service de cancérologie. Faire le constat des causes et des résultats est également intéressant pour faire un staff entre services de cancérologie et services de réanimation. L'objectif est d'apprendre par l'expérience ce que la médecine fondée sur les preuves ne peut offrir. Chaque médecin devrait savoir

combien de patients sont passés en réanimation cette année, en conséquence directe de ses prescriptions, si cela était évitable rétrospectivement par l'analyse de l'état clinique et biologique au moment de la mise en route du traitement, et quelle fut la conséquence du passage en réanimation (bénéfice ou non). Cependant, ces outils ne dispenseront jamais de l'exigence éthique, mobilisée dans la rencontre avec le patient et dans l'animation des réunions de concertation <sup>(24)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Goldwasser F (2007) La décision médicale en cas de cancer incurable. In : *Ethique, Médecine et Société. Sous la direction de E Hirsch, espace éthique. Ed Vuibert. pp 723-733*
- 2- Goldwasser F (2008) La cancérologie clinique : entre exigence d'efficacité et devoir d'humanisme. *Psycho-oncologie* 2 (4) : 210-16
- 3- Trédaniel J, Blay J-Y, Goldwasser F, et al. (2005) Decision making process in oncology practice: is the information available and what should it consist in ? *Crit Rev Oncol Hematol* 54(3):165-70
- 4- Warren S (1932) The immediate causes of death in cancer. *Am J Med Sci* 184:610-15
- 5- Nelson K, Walsh D, Sheehan F (1994) The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 12:213-25
- 6- Goldwasser F, Gross-Goupil M, Tiguaud J-M, et al. (2000) Dose escalation of CPT-11 in combination with oxaliplatin using an every two weeks schedule: a phase I study in advanced gastrointestinal cancer patients *Ann Oncol* 11: 1463-70
- 7- Alexandre J, Gross-Goupil M, Nguyen M-L, et al. (2003) Evaluation of the nutritional and inflammatory status of cancer patients to assess the risk of severe hematologic toxicity of antineoplastic regimens. *Ann Oncol* 14(1):36-41
- 8- Alexandre J, Rey E, Girre V, et al. (2007) Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study. *Ann Oncol* 18(1):168-72
- 9- Mir O, Alexandre J, Roptert S, et al. (2005) Combination of gemcitabine and oxaliplatin in urothelium cancer patients with severe renal or cardiac comorbidities. *Anti-Cancer Drugs* 16(9):1017-21
- 10- Mir O, Roptert S, Alexandre J, Goldwasser F (2009) Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol* 20(5):967-70
- 11- Lorient Y, Boudou-Rouquette P, Billemont B, et al. (2008) Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib. *Ann Oncol* 19(11):1975.
- 12- Parkes EM (1972) Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. *BMJ* 2:29-31
- 13- Glare P, Virik K, Jones M, et al. (2003) A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 327:195-200
- 14- Janisch L, Mick R, Schilsky RL et al. (1994) Prognostic factors for survival in patients treated in phase I clinical trials. *Cancer* 74:1965-73
- 15- Ang J, Arkenau H, Olmos D, et al. (2008) 90-day mortality rate in cancer patients treated within the context of phase I trials: Can we identify patients who should not go on trial? *J Clin Oncol Proceedings* 26:2510
- 16- Durand JP, Vinant-Binam P, Alexandre J, et al. (2004) Decision-making in incurable cancers : A retrospective analysis of 150 patients entered into the CTRL algorithm of Cochin. *Journal of Clinical Oncology Proceedings* 22 (14S), 8226
- 17- Ripamonti CI, Farina G, Garassino MC (2009) Predictive models in palliative care. *Cancer* 115(13 Suppl):3128-34
- 18- Halevy A, Brody BA (1996) A multi-institution collaborative policy on medical futility. *JAMA* 276:571-6
- 19- American Medical Association (AMA) (1992) Council on Ethical and Judicial Affairs: Decisions bear the end of life. *JAMA* 267:2229-33
- 20- Brett AS, McCullough LB (1986) When patients request specific interventions: Defining the limits of the physician's obligation. *N Engl J Med* 315:1347-51
- 21- Goldwasser F (2004) les essais de phase I en cancérologie. *Enjeux éthiques. Thérapie* 59(4):431-433
- 22- la relation médecin-malade en cancérologie. De la théorie à la pratique. (2010) Sous la direction de F Goldwasser. Ed JBH Santé. 2010.
- 23- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et coll. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* : 363 : 733-742, 2010.
- 24- Goldwasser F (2009) La diffusion de la réflexion éthique constitue un préalable à tout progrès. In : *Face aux fins de vie et à la mort. Ethique, société, pratiques professionnelles. 3e édition augmentée. Sous la direction de E Hirsch, espace éthique. Ed Vuibert. pp 322-324*

# Prise en charge du patient douloureux aux urgences

PASCALE VINANT

Unité fonctionnelle de médecine palliative  
Groupe hospitalier Cochin-Hôtel-Dieu

## résumé

La prévalence élevée de la douleur au cours du cancer, la complexité des facteurs en jeu et l'évolutivité de la maladie rend inéluctable le recours aux urgences des patients pour une douleur non contrôlée. Il peut s'agir d'une complication ou d'une évolution liée à la maladie, d'une insuffisance ou d'une inadaptation du traitement antalgique, d'une douleur en lien avec les traitements (mucite, œsophagite, neuropathie...) ou d'une douleur d'une tout autre cause, dans environ 10 % des cas (hernie discale, zona ...). La prise en charge aux urgences a deux objectifs : la recherche de l'étiologie et la mise en place d'un traitement antalgique adapté. S'assurer des conditions du suivi du patient après son départ des urgences est essentiel.

## mots-clés

Douleurs  
Urgences  
Antalgiques  
Opioïdes

La prévalence de la douleur au cours du cancer est élevée<sup>(1)</sup>, plus d'un malade sur deux, quelque soit le stade de la maladie, présente des douleurs. Elle augmente avec l'évolution de la maladie pour atteindre 70 % des patients en phase avancée. La prise en charge de la douleur doit pleinement faire partie de la prise en charge oncologique, cependant des situations d'urgences sont inévitables en raison du caractère parfois aigu ou rapidement évolutif des douleurs. En complément de la recherche de l'étiologie de la douleur, une prise en charge symptomatique adaptée aux urgences est un enjeu important. En effet, la persistance d'une douleur non contrôlée peut engendrer une véritable situation de détresse chez le patient et l'entourage et constitue à ce titre une urgence en soi. L'objectif aux urgences est donc autant de déterminer la cause que d'instituer un traitement symptomatique efficace. La disparition des douleurs, « l'EVA 0 » n'est pas toujours un objectif atteignable, en particulier en cas d'implication d'un mécanisme neurogène, les traitements adaptés n'étant pas d'efficacité immédiate.

## Rappel sur les caractéristiques de la douleur du cancer

La douleur au cours du cancer se présente le plus souvent comme une douleur de fond associée à des accès douloureux paroxystiques (ADP)<sup>(2)</sup> spontanés ou provoqués. Les ADP sont définis comme l'augmentation transitoire des intensités de douleur sur un fond de douleur contrôlée en lien avec un facteur déclenchant

Les entredoses sans titration : dose proportionnelle au traitement de fond (figure 5)		
Morphine	Séfredol	10 – 20 mg
	Acti-Skénan	5 – 10 – 20 – 30 mg
	Oramorph Blister	10 mg – 30 mg – 100 mg
	Oramorph solution	20 mg par ml – 1 gtte = 1.25 mg
Les entredoses avec titration : Les différentes formes de Fentanyl « rapide »		
Fentanyl	Abstral : sublingual	Début 100 µg
	Instanyl : intranasal	Début 50 µg
	Effentora : transmuqueux (fosse canine) et sublingual	Début 100 µg

Tableau 1 : Les opioïdes d'action rapide



(mobilisation, repas, soin ...) ou sans facteur déclenchant. Le traitement d'une douleur de mécanisme nociceptif comprendra ainsi un traitement de fond pris régulièrement et des entredoses qui ont pour objectif de soulager les ADP prévisibles ou non. La multiplicité des ADP nécessite des approches thérapeutiques particulières : pompe d'analgésie autocontrôlée par le patient, Fentanyl d'action rapide en entredose (**Tableau 1**).

## Evaluer la douleur

En complément de l'anamnèse précise de la maladie tumorale, de son stade évolutif, des différents traitements reçus, l'objectif de l'étape d'évaluation est de rassembler l'ensemble des données qui vont permettre de comprendre les mécanismes et facteurs en jeu dans le tableau douloureux et d'adapter le traitement antalgique. En dehors des éléments usuels, topographie, profil évolutif, symptômes associés, on prêter une attention particulière à l'évaluation de l'intensité de la douleur, aux mécanismes impliqués dans la douleur (excès de nociception ou neurogène) et aux traitements antalgiques en cours.

### ►►►►

#### L'intensité

Les échelles d'évaluation validées sont utilisées : échelle visuelle analogique ou échelle numérique. En cas de difficulté avec ces échelles, on proposera l'échelle verbale (douleur absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense). On évalue de manière différentielle la douleur de fond et la douleur des ADP. Le caractère insomniant de la douleur est systématiquement demandé, signe de gravité, associé soit à des intensités de douleur élevées soit à un syndrome anxio-dépressif.

### ►►►►

#### Mécanismes : identifier un mécanisme neurogène

Un mécanisme neurogène est impliqué dans 30 à 50 %<sup>(3)</sup> des cas, fréquemment intriqué à une composante par excès de nociception (douleur de mécanisme mixte). La composante neurogène peut se démasquer secondairement après la mise en place du traitement efficace de la composante nociceptive. L'implication d'un mécanisme neurogène sera identifiée par un faisceau d'arguments. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de retrouver :

- Des douleurs spontanées de type : brûlure, déchirement, étai, broiement, prurit douloureux, sensation de froid.

- Des accès douloureux fulgurants : décharges électriques, élancements, coups de poignards.
- Des paresthésies et dysesthésies décrites à type de fourmillements, picotements, lourdeurs, engourdissements.
- Une allodynie : l'existence de douleurs provoquées par des stimulations non douloureuses (frottement d'un vêtement, effleurement, froid ou chaud, mobilisation). L'examen clinique confirmera l'allodynie à l'effleurement (plumeau, coton), au froid et au chaud.
- L'examen clinique recherchera des troubles sensitifs : hypoesthésie au tact, au froid, au chaud, ou au contraire, une hyperesthésie ou une hyperalgésie, plus rarement une hyperpathie.

Les douleurs et signes neurologiques sont présents dans un territoire neurologique systématisé (trunculaire, plexique, radiculaire ou central). Les douleurs neurogènes peuvent être d'origine tumorale ou secondaire au traitement (post chirurgicale, post radique, chimiothérapie par alcaloïdes, sels de platine, taxanes), parfois séquellaires (plexite par fibrose post-radique). Les douleurs peuvent se manifester de manière retardée par rapport au mécanisme causal. Le questionnaire<sup>(4)</sup> d'aide au diagnostic d'une douleur neurogène DN 4 (**Figure 1**) complète l'identification d'une douleur neurogène.

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

	Oui	Non
1 - Brûlures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4 - Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 - Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8 - Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 - Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10 - Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Oui = 1 point      Non = 0 points      Score sur 10 :  
Douleur neurogène probable si DN 4 > 4/10

Figure 1 : Le DN 4 : un outil d'aide au diagnostic d'une douleur neurogène



- 1) Proportionnelles à la dose du traitement de fond
- 2) 1/6 à 1/10 de la dose totale de la dose de fond
- 3) Si entredoses de morphine et traitement de fond par un autre opioïde, passer par le calcul de la DEMO.
- 4) Prescription toutes les 4 heures

Exemples : Traitement de fond par morphine LP 90 mg par deux  
Entredoses de morphine : 20 à 30 mg

Traitement de fond par Oxycodone LP 60 mg par deux  
Entredoses d'oxycodone : 15 à 20 mg

Traitement de fond par Durogésic 250 µg/h  
DEMO = 600 mg  
Entredoses de morphine : 60 à 100 mg

DEMO : dose équivalente de morphine orale

Figure 2 : Calculer la posologie de l'entredose d'opioïde par voie orale en dehors du fentanyl

►►►►

### Les traitements antalgiques en cours

Les différents traitements antalgiques reçus seront évalués : efficacité antalgique (pourcentage de soulagement de 0 à 100 %), durée du soulagement, effets secondaires, raison d'abandon d'antalgiques, modalités de prise (horaire et nombres de prise). Les problèmes d'observance ou d'inadéquation du traitement antalgique : absence de traitement d'une composante neurogène, doses d'opioïdes insuffisantes, entredoses non adaptées au traitement de fond (Figure 2) doivent être identifiés.

## Etiologies

Il peut s'agir d'une complication ou d'une évolution liée à la maladie, d'une insuffisance ou d'une inadaptation du traitement antalgique encore fréquente<sup>(6)</sup>, d'une douleur en lien avec les traitements (mucite, œsophagite, neuropathie..) ou d'une douleur d'une tout autre cause, dans environ 10 % des cas (sciatalgie sur hernie discale, zona ...).

La présence d'une nouvelle douleur ou d'une modification récente de la douleur sans cause identifiée va faire rechercher en premier lieu une complication liée à la maladie: tassement vertébral, fracture ou lésion osseuse pré-fracturaire (douleur intense à la mise en charge), épidurite, compression médullaire (douleur majorée par le décubitus, radiculalgie, signes neurologiques) hydronephrose, épanchement pleural, péricardique, syndrome occlusif ou sub-occlusif (douleur spasmodique intense), pancréatite, perforation digestive, rétention d'urine. La douleur peut être révélatrice d'une évolution tumorale loco-

- 1) Mauvaise observance (réticence aux opioïdes, peur des effets secondaires, crainte de la tolérance, incompréhension des modalités d'administration, diminution de doses, oubli de prise ...)
- 2) Douleur instable
- 3) Posologie insuffisante, entredoses inadaptées par rapport au traitement de fond, erreur d'équianalgésie lors d'une rotation d'opioïde.
- 4) Malabsorption pour la voie orale : vomissements, résection digestive grélique étendue, grêle radique, diarrhées profuses ou pour la voie transdermique : patch de fentanyl décollé (sueurs).
- 5) Mécanisme neurogène non traité
- 6) Composante cognitive ou anxio-dépressive impliquée dans la douleur

Figure 3 : Facteurs de non soulagement d'une douleur connue non liés à la progression tumorale

régionale ou à distance ou en lien avec une complication du traitement. En dehors de ces étiologies, il faut penser aux autres causes de persistance d'une douleur (Figure 3).

## Le traitement d'une douleur nociceptive par les opioïdes

En présence d'une douleur nociceptive, le traitement symptomatique repose sur les antalgiques périphériques, les opioïdes et les co-antalgiques en respectant les recommandations<sup>(6)</sup>.

►►►►

### Initier un traitement par opioïde

En cas d'échec ou d'insuffisance du palier 1 et 2, ou d'EVA > 6, le recours aux opioïdes est indiqué. Dans le cadre des urgences, les protocoles usuels de titration intraveineuse en morphine s'appliquent avec les mêmes modalités<sup>(7)</sup>. En cas de douleur persistante, le relais sera pris soit par une voie parentérale continue en cas de voie orale impossible (vomissements, syndrome occlusif, troubles de la conscience...), soit par un opioïde de palier 2 ou 3 par voie orale en fonction de l'intensité de la douleur.

►►►►

### Adapter le traitement d'un patient recevant déjà des opioïdes forts

#### > Une titration en morphine adaptée au traitement en cours

La persistance de douleurs en lien avec une posologie insuffisante d'opioïde doit conduire à réadapter la dose. La titration intraveineuse en morphine reste pertinente mais les modalités doivent être adaptées<sup>(8)</sup>. La dose administrée de morphine en bolus IV doit prendre en compte la posologie par 24 H00 de l'opioïde de base. La dose du bolus préconisé est calculée sur la base de 1/30 de la dose de base calculée en DEMO : dose équivalente de morphine orale. Il faut donc connaître les

DCI	Coefficient	Estimation de la dose de morphine
Morphine orale	1	Etalon
Oxycodone orale	2	10 mg d'oxycodone orale = 20 mg de morphine orale
Fentanyl	100	25 µg par heure = 60 mg par 24h de morphine orale
Hydromorphone	7.5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine	30	0.2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine

Tableau 2 : Table de conversion des opioïdes.

équianalgésies entre opioïdes (Tableau 2) et toujours se ramener à la DEMO. Des tables d'équi-analgésie préétablies peuvent \* faciliter les calculs. Un exemple est proposé (Figure 4).

La dose ainsi calculée est réadministrée au bout de 20 à 30 minutes si le soulagement est insuffisant. La surveillance des scores de sédation et ventilation est effectuée toutes les 15 minutes pendant la titration et dans l'heure suivante. Le relais sera pris soit par une voie parentérale continue en cas de voie orale impossible, en respectant les coefficients de conversion par voie parentérale (Figure 5), soit en réadaptant la dose de l'opioïde de base.

### > Le patient sous Oxycodone

La titration peut être réalisée par oxycodone injectable. La dose de l'entredose en intraveineuse se calcule sur la base de 1/20 de la dose totale d'oxycodone orale par 24h00.

On rappelle qu'il existe une équianalgésie entre la morphine et l'oxycodone par voie parentérale. L'oxycodone n'est pas plus puissante que la morphine mais beaucoup plus biodisponible.

▶▶▶▶

### Les co-antalgiques

Les AINS ont une efficacité antalgique pour les douleurs de métastases osseuses, cependant en dehors des contre-indications classiques, il faut tenir compte des contre indications spécifiques en lien avec certaines chimiothérapies (chimiothérapies thrombopéniantes, sels de platine, méthotrexate) et de toutes les situations à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. Les corticoides ont un rôle antalgique dans les situations de compression nerveuse, d'hypertension intracrânienne, de méningite carcinomateuse, de carcinose péritonéale. Le rapport bénéfice-risque nécessite d'être évalué dans chaque situation.

▶▶▶▶

### Situations particulières

> **Le patient sous Fentanyl transdermique** arrivant aux urgences avec une douleur non contrôlée pose des problèmes

Le patient reçoit un traitement de fond par Durogesic 125 µg /h. Il présente une recrudescence des douleurs nociceptives par progression tumorale.

#### Démarche :

- 1) Calculer la DEMO : durogesic 125 µg /h = 300 mg de morphine orale
- 2) Calculer le bolus IV = DEMO des 24 h00 / 30 = 10 mg morphine IV

DEMO : Dose équivalente de morphine orale

Figure 4 : Exemple de titration chez un patient recevant déjà des opioïdes.

**Morphine orale des 24H / 3 = Morphine IV continue**

**Oxycodone orale des 24h00 / 2 = Oxycodone IV continue**

**Morphine IV = Oxycodone IV**

Figure 5 : Les relais par voie parentérale

particuliers. En effet, il faut au moins 12 heures pour que le taux plasmatique de Fentanyl atteigne une valeur analgésique lors de tout changement de dose. En cas de douleurs mal équilibrées, on procédera à une titration adaptée en morphine IV. Dans les cas de douleurs intenses nécessitant plusieurs entredoses, il peut être préférable de faire un relais du Fentanyl® transdermique par morphine IV continue. On respectera un délai de 12 h00 entre l'ablation du patch et le relais par la morphine parentérale en administration continue.

### > Le patient substitué par Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste opioïde et ne peut être associé à aucun antalgique opioïde faible ou fort, l'interaction entraînant une diminution de l'effet antalgique du morphinique, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. En cas de douleurs par excès de nociception persistante et d'insuffisance d'efficacité du paracétamol, du néfopam, et des AINS s'ils ne sont pas contre indiqués, il est nécessaire d'arrêter la Buprénorphine et de faire un relais par des opioïdes agonistes, si besoin par titration. La classique période de wash out ne peut pas toujours être respectée en cas de douleurs intenses. Le patient sera adressé rapidement à une consultation spécialisée pour la poursuite de la prise en charge et relais de la substitution par méthadone.

\* Table d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception. (fédération des activités de soins palliatifs et soins de support du CHU de Grenoble). Accessible sur le site : [sfap.org](http://sfap.org), rubrique documentation, guides et recommandations.

## Le traitement d'une douleur neurogène

L'identification d'une composante neurogène est essentielle pour comprendre la persistance de la douleur, néanmoins un traitement rapidement efficace sera rarement obtenu en raison du délai d'action des thérapeutiques usuelles (antidépresseur spécifique : IRSS - Tricycliques et antipépileptiques).

Les patients doivent en être informés. Certaines molécules : néfopam, tramadol peuvent avoir une action immédiate et permettent ainsi d'attendre l'efficacité des autres traitements.

Les traitements locaux (Lidocaïne en patch : Versatis®) peuvent être indiqués en cas de territoire limité.

Un traitement spécifique pourra être débuté chez le patient rentrant au domicile, si le temps d'explication est suffisant, le choix entre IRSS et antipépileptiques se fait en fonction de l'existence de plusieurs facteurs (effets secondaires prévisibles, dépression associée). En cas de douleurs de mécanisme mixte, et de nécessité d'un palier 3, l'oxycodone est la molécule à utiliser préférentiellement ayant montré une efficacité sur la douleur neurogène.

## En cas de retour à domicile après le passage aux urgences

On s'assurera que le patient pourra avoir accès au traitement prescrit. En fonction de la date et de l'heure de sortie des urgences, il peut être nécessaire d'avancer des médicaments au patient. Les règles de prescription des opioïdes seront respectées (chevauchement, toute lettre, durée le plus souvent limitée à 28 jours).

Une réévaluation dans les 24-48 h00 doit être conseillée au patient, il peut s'agir en fonction des modalités d'organisation de la prise en charge du patient, du médecin généraliste, des réseaux de ville, du cancérologue, d'équipes spécialisées en douleur et médecine palliative. L'existence de facteurs identifiés de difficulté dans le soulagement : antécédents d'addiction, composante neurogène, douleur instable, problème d'observance, existence de facteurs de vulnérabilité psycho-sociale, syndrome dépressif, doit inciter au recours à une prise en charge dans une consultation spécialisée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1) Van den Beuken-van Everdingen MHJ : "Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years." *Annals of Oncology* 2007; 18: 1437-1449
- 2) Pellat J, Hodaj H, Guez M, Alibeu J. Diagnostic et traitement des accès douloureux paroxystiques dans la douleur cancéreuse. *Douleurs*, 2006; 7: 295-301.
- 3) Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, Chandler S, Payne R. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Pall Care* 2003; 19: 115-118.
- 4) Bouhassira D, Attal N and Alchaar H. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005; 114 : 29-36.
- 5) Breivik H, Cherny N, Colett B, De Conno F, Filbet M, Foubert A.J, Cohen R. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009; 20(8):1420-33.
- 6) Rostaing-Rigattieri S, Rousselot H, Krakowski J, Theobald S, Collin E, Vuillemin N et al. Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. *Bull cancer* 2003; 90: 795-806.
- 7) Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, Bouchara A, Bendahou M, Humbert B et al. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. *Am J Emerg Med* 2008; 26 : 676-682.
- 8) Langlade A, Delorme T, Navez ML, Delorme-Morin C. Douleurs aiguës chez un patient atteints de cancer : prise en charge dans un service d'accueil des urgences. *Douleurs* 2009; 10 : 6-15.

## Bulletin d'abonnement RéfleXions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

► Déductible de vos frais professionnels

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 €
Étranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....



## Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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.

# Anti-angiogéniques : urgences chirurgicales et risques péri-opératoires

## résumé

Les thérapies ciblant le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sont devenues aujourd'hui des molécules indispensables dans l'arsenal des traitements de nombreuses tumeurs solides tel que le cancer colorectal, le cancer du rein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein et le glioblastome. Le VEGF est crucial dans le processus de l'angiogenèse et de la cicatrisation. Il paraît donc logique que l'inhibition du VEGF interfère avec le processus de cicatrisation. Cette inhibition expose les patients bénéficiant d'une chirurgie à des défauts de cicatrisation. La chirurgie réalisée chez les patients traités par des antiangiogéniques semble être associée à moins de complications péri-opératoires lorsqu'un délai approprié est institué entre l'acte chirurgical et l'arrêt des thérapies ciblant le VEGF. Certains effets secondaires, tels que les perforations digestives et les hémorragies, nécessitent une prise en charge chirurgicale urgente devant prendre en compte « l'atmosphère anti-angiogénique » ambiante. Les effets secondaires sont aujourd'hui bien connus et les situations à risque mieux identifiées. Les données, concernant l'utilisation des thérapies ciblant le VEGF et leurs effets sur les complications péri-opératoires, sont aujourd'hui encore éparpillées et issues d'analyses rétrospectives et de l'analyse observationnelle de cohortes de patients traités par ces thérapies ciblées, en particulier pour le bevacizumab. Les recommandations actuelles prennent essentiellement en compte le type de tumeur opérée et le type d'agent ciblé administré. Il paraît nécessaire de poursuivre prospectivement l'étude de la tolérance de ces agents anti-angiogéniques durant la période péri-opératoire, dans les études cliniques actuelles et futures, afin de définir des recommandations précises d'utilisation.

WULFRAN CACHEUX

Département d'oncologie médicale et de chirurgie viscérale,  
Institut Curie, Paris

## Introduction

Trois principaux agents anti-VEGF, utilisés en monothérapie ou en association à la chimiothérapie cytotoxique, ont été approuvés en France par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : le bevacizumab, un anticorps monoclonal ciblant le VEGF circulant, le sunitinib et le sorafenib, des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITKs). Le bevacizumab est utilisé principalement en association à la chimiothérapie, tandis que le sunitinib et le sorafenib sont utilisés en monothérapie. Ces molécules ont des caractéristiques particulières et des profils de toxicités bien spécifiques. Le recours plus fréquent à la chirurgie et l'utilisation plus fréquente de ces molécules dans la prise en charge du cancer nécessitent pour les chirurgiens et les oncologues une connaissance précise de la pharmacologie des antiangiogéniques et de leurs effets sur la physiologie de la cicatrisation et de la régénération tissulaire post-opératoire. Les effets secondaires des thérapies ciblant le VEGF mettent rarement le pronostic vital en jeu mais les toxicités peuvent être sévères. Il s'agit principalement d'hémorragie, de perforation intestinale, de thrombose veineuse/artérielle et de retards de cicatrisation. Ces complications concernent essentiellement les chirurgiens car elles modifient les procédures chirurgicales et nécessitent parfois des interventions urgentes et non programmées sous anti-angiogéniques.

## Biologie du VEGF et des drogues antiangiogéniques

Les VEGFs (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et PLGF) sont une famille de glycoprotéines qui interagissent avec les récepteurs à tyrosine kinase de type VEGFR (VEGFR1 et VEGFR2, VEGFR3) et les neuropilines (NP-1 et NP-2). Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF-A inhibant son interaction avec ses récepteurs (principalement le VEGFR2) et empêchant l'activation du VEGFR2 dans les cellules endothéliales. Le sunitinib et le sorafenib sont des inhibiteurs directs de l'activité tyrosine kinase des VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3 mais aussi des PDGFR et autres récepteurs. Il en résulte une inhibition de l'angiogenèse physiologique et tumorale. En effet les conséquences sont une

réduction de la perméabilité vasculaire, une inhibition de la prolifération associée à une induction de l'apoptose des péricytes et des cellules endothéliales, une inhibition de la migration des cellules endothéliales, une induction de la vasoconstriction vasculaire, une réduction du recrutement des progéniteurs hématopoïétiques et enfin une toxicité directe sur les cellules tumorales. Les conséquences de cette inhibition expliquent largement les risques hémorragiques et de perforation digestive. De plus la mise en place du tissu de granulation indispensable à la cicatrisation est dépendante de l'angiogenèse et on peut comprendre l'importance du timing d'interruption des anti-angiogéniques avant tout acte chirurgical. Ce timing doit prendre en compte la demi-vie de l'anti-angiogénique administré et son mécanisme d'élimination (**Tableau 1**). Sur les données actuelles de pharmacocinétique, il est communément admis que le bevacizumab doit être interrompu 6-8 semaines avant une éventuelle chirurgie colorectale. Pour les autres sites opératoires et pour les ITKs, il y a beaucoup moins de données qui permettent de définir des intervalles de temps entre l'arrêt de la thérapie anti-angiogénique et l'éventuelle chirurgie.

## La chirurgie urgente non programmée

### Bevacizumab

Les 2 principales situations nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente chez des patients traités par le bevacizumab sont la perforation digestive et l'hémorragie digestive. Ces complications sont liées à l'ischémie tumorale par la destruction du réseau vasculaire péri-tumorale et la nécrose des cellules tumorales.



### Les perforations digestives

Il est maintenant établi que le bevacizumab augmente le risque de perforation digestive chez les patients traités et ceci quelque soit le type de tumeur traitée<sup>(1)</sup>. Cette complication met en jeu le pronostic vital et s'associe à un risque élevé de mortalité<sup>(2)</sup>. Les mécanismes physiopathologiques responsables de cette complication sont nombreux et la liste non exhaustive. La perforation peut survenir au niveau du site tumoral mais aussi à distance du fait de facteurs locaux favorisants et des caractéristiques propres au bevacizumab ; ceci pouvant expliquer les difficultés diagnostiques et parfois le retard thérapeutique. La précocité du diagnostic en cas de perforation conditionne le pronostic en évitant l'évolution vers le sepsis grave souvent fatal chez ces patients immunodéprimés par les traitements

Anti-angiogénique	Indications	Élimination	Demi-vie
<b>Bevacizumab</b> (Ac monoclonal)	Glioblastome Cancer colorectal Cancer du sein Carcinome bronchique non à petites cellules Carcinome rénal à cellules claires	Catabolisme protéolytique endocellulaire	20 jours
<b>Sunitinib</b> (ITK)	Carcinome hépatocellulaire Carcinome rénal à cellules claires	hépatique	24-48h
<b>Sorafenib</b> (ITK)	GIST Carcinome rénal à cellules claires	hépatique	40-60h

Tableau 1

antitumoraux concomittants administrés. L'étude observationnelle BRITe<sup>(3)</sup> a mis en évidence que les perforations digestives survenaient précocement après un temps médian de traitement par bevacizumab de 2,1 mois. Une méta-analyse récente<sup>(2)</sup> incluant 12294 patients issus de 17 essais randomisés contrôlés a évalué le risque de perforation à 0,9% (IC 95% 0,7-1,2) chez les patients traités par bevacizumab (tous types de tumeur confondus), avec un risque relatif par rapport à la population non traitée par bevacizumab estimé à 2,14 (IC 95% 1,19-3,85) et un taux de mortalité de 21,7% (11,5-37,0). Le risque de perforation variait avec le type de tumeur et la dose de bevacizumab. En effet, le risque relatif était plus élevé pour les patients recevant du bevacizumab à une dose supérieur à 5mg/kg/semaine (R=2,67, IC 95% 1,14-6,26), et pour les patients avec une tumeur colique (RR=3,10, IC 95% 1,26-7,63) ou rénale (RR=5,67 IC 95% 0,66-48,42). Dans 50% des cas, la perforation survenait chez des patients avec la tumeur primitive en place, une carcinose péritonéale associée ou une pathologie diverticulaire sous-jacente.

Les autres facteurs favorisant clairement reconnus aujourd'hui sont l'existence d'une diverticulite/abcès diverticulaire, des antécédents multiples de chirurgie abdominale, la survenue d'une colite médicamenteuse secondaires aux cytotoxiques (5-Fluorouracile et taxanes), la survenue d'un ulcère gastroduodénal et l'existence d'une tumeur obstructive/sténosante. Il existe d'autres facteurs de risque potentiels tels que la réalisation d'une endoscopie dans le mois qui précède l'initiation du traitement par bevacizumab, un antécédent d'irradiation pelvienne, l'administration d'une corticothérapie au long cours ou la mise en place d'une prothèse digestive (**Tableau 2**).

La physiopathologie spécifique de la carcinogenèse rénale, qui implique fortement le VEGF, peut, à elle seule, expliquer le risque plus élevé de perforation digestive en cas de cancer du rein ; l'utilisation concomittante de l'interferon et la diminution de la clearance rénale du bevacizumab dans les suites de la



**Facteurs de risque de perforation digestive sous bevacizumab**

- dose bevacizumab > 5mg/kg
- localisation tumorale colorectale ou rénale
- carcinose péritonéale
- diverticulose, diverticulite ou abcès diverticulaire colique
- colite médicamenteuse (5-FU ou taxanes)
- ulcère gastroduodénal
- tumeur obstructive ou sténosante
- endoscopie réalisée dans le mois précédent le traitement par bevacizumab
- irradiation pelvienne antérieure
- corticothérapie au long cours
- prothèse digestive en place

Tableau 2

néphrectomie (fréquemment réalisée au stade initial du traitement avant l'introduction des thérapies antitumorales) étant susceptibles d'augmenter aussi ce risque de perforation. Les modalités de prise en charge de ces perforations digestives sont encore aujourd'hui mal définies mais il est certain que le radiologue est indispensable au diagnostic. Il conditionne de plus le pronostic par la précocité du diagnostic et l'identification des situations à risque (abcès diverticulaire, syndrome occlusif, épanchement péritonéal), et oriente les décisions thérapeutiques par l'identification éventuelle du site de perforation. Une seule analyse rétrospective de 1442 patients traités par bevacizumab a étudié les thérapeutiques de la perforation digestive survenue chez 24 patients (1,7%)<sup>(4)</sup>. Neuf présentaient une tumeur primitive en place et 8 une carcinose péritonéale. Le temps médian de survenue de la perforation était de 71 jours après l'initiation du bevacizumab en situation post-opératoire. Le pourcentage de décès a 30 jours et à 60 jours du diagnostic de la perforation étaient respectivement de 12,5 et 30%. Sur les 24 patients, 3 patients traités médicalement sont décédés précocement et seuls 6 patients (dont 1 après échec du traitement médical) ont bénéficié d'une chirurgie compliquée dans un cas d'une fistule digestive. Les patients restants ont bénéficié d'un traitement médical par antibiothérapie et pour 7 d'entre eux d'un drainage percutané. Cette étude a pu mettre en évidence, malgré un effectif faible, des alternatives possibles à la chirurgie chez des patients probablement bien sélectionnés. Ces alternatives doivent être d'autant plus discutées que la chirurgie urgente chez des patients sous traitement par bevacizumab se compliquent de défauts de cicatrisation, empêchant la réalisation d'anastomose et imposant le plus souvent la mise en place de stomies. Il paraît évident que les patients avec une carcinose péritonéale et une espérance de vie de moins de 30 jours ne doivent pas bénéficier de prise en charge chirurgicale mais d'un traitement médical exclusif (antibiothérapie voire drainage radiologique).

**L'hémorragie**

Le risque d'hémorragie grave (grade 3 et 4) a été estimé à 3,7% dans une analyse poolée de 5 essais contrôlés incluant 1745 patients (versus 1,8% dans le groupe contrôle), ce risque étant plus élevé en cas de prise concomitante d'aspirine (quelque soit la dose)<sup>(5)</sup>. Cette analyse incluait différents types de tumeurs primitives traitées par bevacizumab. Ce risque semblait plus faible en cas de tumeur primitive colorectale (2,5%). Dans les tumeurs bronchopulmonaires, le risque hémorragique, exclusivement d'origine pulmonaire, est plus élevé et met plus fréquemment en jeu le pronostic ; il est estimé à 5% voire 10% si l'on inclut les carcinomes épidermoïdes pulmonaires, qui sont aujourd'hui une contre-indication à la prescription de bevacizumab (de même que les tumeurs médiastinales ou les patients ayant présenté un épisode d'hémoptyisie avant l'initiation du traitement).

Le risque hémorragique existe aussi pour les tumeurs rénales (risque estimé à 3,3%) et dans les tumeurs du système nerveux central (environ 3%) traitées par le bevacizumab.

Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse récente poolant plus de 12000 patients, le bevacizumab augmentant le risque hémorragique avec un risque relatif de 2,48 (IC 95% 2,2-5,7)<sup>(6)</sup>. Il n'existe aucune donnée actuelle dans la littérature sur les modalités thérapeutiques chirurgicales de prise en charge de ces événements hémorragiques. On peut se douter qu'elles sont bien sûr dépendantes de la gravité de l'hémorragie et de son retentissement cardiovasculaire, avec parfois un recours possible à la radiologie interventionnelle en cas de lésions hémorragiques pouvant bénéficier d'une embolisation artérielle (métastases hépatiques par exemple) ou de contre-indication opératoire.

**■ Sorafenib et sunitinib**

Les complications à type de perforation digestive peuvent survenir en cas de traitement par sunitinib ou sorafenib avec un rationnel physiopathologique proche de celui du bevacizumab. Le risque de perforation (>5%) est élevé dans le cadre du traitement des GIST. Les perforations surviennent au site tumoral primitif ou métastatique, beaucoup plus fréquemment en cas de progression tumorale et pour des tumeurs en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par sunitinib. Ce risque semble identique en cas de traitement par sorafenib en 2<sup>ème</sup> ligne. Pour les cancers du rein, le risque perforatif semble moins élevé, de l'ordre de 2% sous sunitinib ou sorafenib. Le risque hémorragique est élevé et identique pour le sunitinib ou le sorafenib, avec des incidences d'hémorragie grade 3-4 de l'ordre de 7 à 9%, quelque soit la localisation de la tumeur traitée (GIST ou carcinome rénal)<sup>(7)</sup>. Ce risque semble d'autant plus élevé que la maladie tumorale est évoluée.

Dans le carcinome hépatocellulaire, le risque hémorragique est difficile à évaluer car la cirrhose sous-jacente compliquée



d'hypertension est un facteur de risque majeur de saignement. Il n'y aucune étude traitant de la prise en charge chirurgicale de ces complications mais on peut se douter que les modalités sont identiques à celle survenant sous bevacizumab avec une « ambiance antiangiogénique » moins prolongée du fait de demi-vies plus courtes du sunitinib et du sorafenib.

En cas de recours chirurgical, il est nécessaire d'évaluer précisément la gravité du sepsis ou de l'hémorragie mais il est aussi indispensable d'avoir une information exhaustive du statut oncologique du patient : performans status et pronostic du patient, objectif du projet thérapeutique en cours et données récentes d'évolution de la maladie tumorale sous traitement. En effet, ce statut oncologique conditionnera les choix thérapeutiques en fonction des constatations per-opératoires qui seront différents si la perforation ou l'hémorragie est secondaire à une progression tumorale ou à l'efficacité antitumorale de l'antiangiogénique utilisé en association ou en monothérapie.

## Les complications chirurgicales au décours d'une chirurgie programmée

### ■ Cancer colorectal et métastases hépatiques

Le bevacizumab est le seul anti-angiogénique utilisé dans le cadre du traitement du CCRm qui a démontré, dans plusieurs études, son efficacité en association à la chimiothérapie cytotoxique en augmentant la survie globale et la survie sans progression chez les patients traités. Le bevacizumab est utilisé en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique à visée palliative lorsque la maladie tumorale ne présente pas d'indication chirurgicale. Le traitement est alors administré soit en continu jusqu'à progression ou soit de façon intermittente avec l'initiation de pause thérapeutique. Il peut être administré en situation pré-opératoire dans le cadre du CCRm potentiellement opérable en vue de tester la chimiosensibilité de la maladie tumorale et de diminuer la taille des lésions opérables, dans le but de faciliter la chirurgie carcinologique. Il s'agit dans cette situation exclusivement de lésions métastatiques hépatiques associées. Il peut être ensuite poursuivi en post-opératoire en cas de maladie tumorale résiduelle ou à visée pseudo-adjuvante. Les principales complications rapportées sont les défauts de cicatrisation dont les conséquences sont multiples : fistules digestives, cutanées, hépatobiliaires, et les infections de paroi ou abdominales. A ceci s'ajoutent les perforations digestives et les hémorragies. Certaines de ces complications mettent en jeu le pronostic vital et nécessitent parfois une prise en charge chirurgicale urgente.

	Types d'études analysant les complications du bevacizumab administrés en pré-opératoire d'une chirurgie pour métastases hépatiques	Délai d'arrêt du bevacizumab avant chirurgie	% complications post-opératoires
Gruenberger et al.	Analyse prospective (n=56)	5 semaines	21%
Kesmodel et al.	Analyse rétrospective (n=81)	58 jours	49%
Reddy et al.	Analyse rétrospective (n=39)	10 semaines	44%
Okines et al.	Analyse observationnelle (BEAT) (n=225)	64 jours	62.5%

Tableau 3

### ▶▶▶▶ Bevacizumab en traitement pré-opératoire

Aucune étude n'a mis, à ce jour, en évidence une augmentation significative de complications chirurgicales hépatiques dans les suites d'une hépatectomie après utilisation du bevacizumab à visée pré-opératoire. Plusieurs équipes ont rapporté, rétrospectivement voire prospectivement, sur de petits effectifs, leur expérience de la chirurgie hépatique après traitement par bevacizumab (Tableau 3)<sup>(8)</sup>. Les délais d'interruption du bevacizumab avant la chirurgie variaient de 5 à 10 semaines et les taux de complications post-opératoires de 21 à 62%. Il n'existait pas de corrélation entre le délai d'interruption du bevacizumab et le taux de complications, ni de différence significative avec les groupes contrôles ne bénéficiant pas du bevacizumab. De plus, malgré de faibles effectifs disponibles à partir des études, le bevacizumab ne semble pas augmenter le taux de complication en cas de résection de la tumeur primitive digestive dans le même temps. Il n'existe pas à ce jour de recommandations bien définies et bien précises du délai nécessaire à l'interruption du bevacizumab avant chirurgie. Une interruption du bevacizumab 6-8 semaines avant la chirurgie hépatique n'augmente pas significativement le taux de complications post-opératoires après chirurgie hépatique sur les données de 3 études rétrospectives<sup>(9)</sup>. Raccourcir ce délai à 5 semaines ne repose que sur les résultats d'une étude prospective monocentrique chez des patients sélectionnés et ne peut donc pas être recommandé à ce jour.

### ▶▶▶▶ Bevacizumab en traitement post-opératoire

Les données actuelles des complications liées au bevacizumab administré après chirurgie dans le cadre de CCRm sont issues de 3 principales études. Il s'agit principalement de complications liées au défaut de cicatrisation. Une étude rétrospective<sup>(9)</sup>, poolant les données d'un essai de phase 2 et d'un essai de phase 3, rapportait 13% de complications post-opératoires

dans le groupe traités par bevacizumab versus 3,4% dans le groupe sans bevacizumab (p non significatif), soit une majoration de 10% du risque de complications. En effet 75 patients traités par bevacizumab nécessitaient une intervention chirurgicale pour complications post-opératoires contre 29 dans le bras sans bevacizumab. Le pourcentage de complications était plus élevé chez les patients opérés en cours de traitement par bevacizumab ou chez ceux ayant repris le bevacizumab dans un délai compris entre 31 et 60 jours suivant la chirurgie, aucune complication ne survenait après un délai de plus de 60 jours. Le pourcentage de complications survenant précocement (soit dans les 30 jours suivant la chirurgie) et tardivement (soit au-delà des 30 jours suivant la chirurgie) étaient identiques. Les 2 autres études, BRITe<sup>(3)</sup> et BEAT<sup>(10)</sup>, sont observationnelles. Elles rapportent des taux de complications post-opératoires de l'ordre de 3-5% sous bevacizumab, avec environ 80% de complications survenant dans les 60 jours suivant la chirurgie.

En situation adjuvante, le taux de complications post-opératoires survenant sous bevacizumab est de l'ordre de 1,7% versus 0,3% dans le groupe contrôle (p<0,01)<sup>(11)</sup>. Mais les données de l'étude n'ayant pas mis en évidence de différence significative en survie globale, le bevacizumab n'est pas actuellement recommandée en situation adjuvante.

L'ensemble de ces travaux montrent que les complications post-opératoires sous bevacizumab dans le CCRm sont de l'ordre de 5%, que le traitement soit administré en situation pré- ou post-opératoire. Ce risque est plus élevé en comparaison avec les patients ne bénéficiant pas de bevacizumab. Les différences ne sont pas statistiquement significatives car il s'agit d'analyses rétrospectives ou observationnelles qui n'avaient pas pour but de mettre en évidence une telle différence. De plus, il faut savoir qu'il n'existe pas de définition bien stricte des complications cicatricielles rendant encore plus compliquées l'analyse de ces données. Enfin, on peut s'apercevoir que les complications peuvent survenir tardivement parfois plus de 1 mois après la chirurgie et que la vigilance des praticiens doit rester en alerte durant cette période. Il n'existe pas de recommandations sur le délai de reprise du bevacizumab en situation post-opératoire dans le CCRm, mais il paraît préférable de maintenir un délai d'au moins 6 semaines avant la reprise de l'antiangiogénique.

## ■ Autres localisations

### ▶▶▶▶

#### Sein

Il existe peu de données sur les complications chirurgicales liées au bevacizumab administré en situation adjuvante ou néo-adjuvante. Il est classiquement prescrit en association aux taxanes en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique pour les

cancers du sein Her2 négatifs. Quelques études, avec de très faibles effectifs, ont rapporté des taux de complications pouvant atteindre 30%. Il s'agit principalement de complications cicatricielles cutanées à type de défauts cicatriciels ou de saignement dans les suites de la chirurgie carcinologique mammaire ou d'une chirurgie de reconstruction. Les recommandations d'intervalle libre de bevacizumab sont actuellement de 28 jours avant et après chirurgie en l'absence de troubles cicatriciels<sup>(8)</sup>.

### ▶▶▶▶

#### Cancer du rein

Le bevacizumab en association à l'interféron, le sorafénib et le sunitinib sont les molécules classiquement prescrites dans le traitement du cancer du rein. Dans les essais, 95% des patients ont bénéficié d'une chirurgie rénale plusieurs mois avant le début du traitement antiangiogénique. Il existe donc peu de données sur les complications péri-opératoires induites par ces thérapies ciblées. En raison des très bons résultats de ces nouvelles thérapies en terme de survie sans progression, de taux de réponse objective voire de survie globale, la chirurgie de la tumeur primitive rénale s'oriente aujourd'hui vers une politique d'épargne du néphron avec la réalisation fréquente de néphrectomies partielles. En cas de chirurgie rénale, il semble y avoir plus de toxicité et complications chirurgicales si les antiangiogéniques sont administrés en pré-opératoire. Il n'existe pas de différence en situation post-opératoire. Pour le bevacizumab, le délai d'interruption en cas de chirurgie et dans les suites d'une chirurgie sont respectivement d'au moins 6 semaines et d'au moins 28 jours. De façon empirique les délais restent identiques pour le sunitinib et le sorafénib malgré des demi-vies beaucoup plus courtes. Les modalités d'utilisation de ces ITK en période post-opératoire sont en cours d'évaluation en situation adjuvante pour les tumeurs rénales de mauvais pronostic<sup>(8)</sup>.

### ▶▶▶▶

#### Cancer du poumon

Le seul antiangiogénique ayant l'AMM dans le traitement du cancer du poumon est le bevacizumab. Son utilisation est associée à une augmentation du risque hémorragique. Il y a peu de données en terme de complications chirurgicales liées à l'administration de bevacizumab en péri-opératoire en cas de chirurgie pulmonaire. Quelques études, sur de petits effectifs de patients, rapportent un pourcentage de complications chirurgicales plus élevé en comparaison au groupe contrôle en cas d'administration pré-opératoire. Ceci reste bien-sûr à démontrer sur de plus grandes cohortes. L'administration en post-opératoire et en situation adjuvante ne montrent peu ou pas de différence, les patients étant largement sélectionnés avant l'inclusion et les datas étant très éparpillées. Les délais d'interruption du bevacizumab sont identiques aux autres localisations tumorales<sup>(8)</sup>.

## Conclusion

Les antiangiogéniques sont devenues des molécules incontournables dans la prise en charge de nombreux cancers. Les complications médicales et chirurgicales sont aujourd'hui bien connues et spécifiques de chaque classe d'antiangiogéniques. Il paraît nécessaire d'individualiser l'administration de ces molécules après avoir identifié les potentiels facteurs de risque de complications chez les patients destinés à être traités. Sur la base d'études rétrospectives avec souvent de faibles effectifs analysés, ces molécules semblent augmenter le taux de complications en comparaison avec les patients n'en bénéficiant pas. Les complications chirurgicales sont parfois de diagnostic difficile et mettent souvent en jeu le pronostic vital, particulièrement pour les hémorragies et les perforations digestives.

La principale complication au décours d'un geste chirurgical est le défaut de cicatrisation. Les approches multidisciplinaires permettent de préciser plus précocement leurs diagnostics et de définir en urgence les modalités thérapeutiques adaptées au patient et à sa pathologie. Ces complications peuvent survenir en cours de traitement mais parfois tardivement après un acte chirurgical. Leurs utilisations au sein de notre arsenal thérapeutique ne semblent pas encore optimisées. Les recommandations d'utilisation sont en effet empiriques en raison du manque d'études ayant pour objectifs d'analyser la morbi-mortalité secondaire à l'administration de ces thérapies ciblées et la prise en charge des complications nécessitant un recours chirurgicales. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):559-68.
- Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(5):487-94.
- Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et coll. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRIT). *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5326-34.
- Badgwell BD, Camp ER, Feig B, et coll. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2008;19(3):577-82.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et coll. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(16):1232-9.
- Hapani S, Sher A, Chu D, et coll. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* 2010;79(1-2):27-38.
- Rutkowski P, Ruka W. Emergency surgery in the era of molecular treatment of solid tumours. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):157-63.
- Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, et coll. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care. *Lancet Oncol.* 2010;11(4):373-82.
- Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et coll. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):173-80.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, et coll. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1842-7.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et coll. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3385-90.

## RÉFÉRENCES de l'article de la page 26

## Urgences néphrologiques sous anti-angiogéniques

- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf.* 2001;24(1):19-38.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-36.
- Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem.* 2003;278(15):12605-8.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):186-93.
- Motzer RJ, Basch E. Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet.* 2007;370(9605):2071-3.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2505-12.
- Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol.* 2007;18(10):1745-7.
- Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):203-18.
- Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):177-8.
- Bollee G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):682-5.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- Mir O, Coriat R, Ropert S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs.*
- Dirix LY, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol.* 2007;18(6):1121-2.
- Izzedine H, Sene D, Hadoux J, et al. Thrombotic microangiopathy related to anti-VEGF agents: intensive versus conservative treatment? *Ann Oncol.* 2012;23(2):487-90.

# Urgences néphrologiques sous anti-angiogéniques

AUDE SERVAIS ET BERTRAND KNEBELMANN

Service de Néphrologie, Hôpital Necker; APHP;  
Université Paris Descartes, Paris

## résumé

Les patients traités par agents anti-angiogéniques sont susceptibles de se présenter dans un service d'urgences avec un tableau de dysfonction rénale. En effet, ces traitements sont susceptibles de présenter des effets indésirables néphrologiques à type de protéinurie, d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle. Parmi les toxicités rapportées, la plus sévère est la micro-angiopathie thrombotique. Selon l'intensité de l'atteinte, le traitement devra être interrompu et un traitement antihypertenseur débuté, per os ou par voie parentérale. La place d'un traitement intensif à base de perfusions de plasma frais congelé ou d'échanges plasmatiques est discutée dans les microangiopathies thrombotiques.

## mots-clés

Hypertension artérielle  
Microangiopathie thrombotique  
Protéinurie  
Insuffisance rénale aiguë

## Introduction

De manière générale, les patients atteints de cancers ont un risque accru de survenue d'une insuffisance rénale. Le vieillissement physiologique et la présence de co-morbidités (diabète, hypertension artérielle, néphrectomie) influencent aussi la fonction rénale. Dans certains cas, la pathologie cancéreuse peut provoquer une obstruction sur les voies urinaires, une atteinte directe du parenchyme rénal ou une anomalie métabolique (hypercalcémie, hyperuricémie par syndrome de lyse, syndrome hépato-rénal)<sup>(1)</sup>. De même, l'utilisation d'agents anti-cancéreux, dont certains sont néphrotoxiques, peut conduire à dégrader la fonction rénale des patients atteints de cancers. De manière plus spécifique, le VEGF joue un rôle particulièrement important dans le maintien de la structure des glomérules (podocytes, capillaires fenestrés) et de la fonction de "barrière" glomérulaire. Il est indispensable à l'intégrité de l'épithélium fenestré des capillaires glomérulaires et à la prévention du passage des protéines dans les urines<sup>(2,3)</sup>.

## Toxicité des inhibiteurs de l'angiogénèse

Initialement peu rapportées ou imparfaitement décrites, les atteintes rénales apparaissent progressivement comme une toxicité commune aux inhibiteurs de l'angiogénèse. Les molécules ciblant le VEGF circulant, (bévacizumab, VEGF Trap), ou les récepteurs du VEGF, (sunitinib sorafenib, etc.), sont susceptibles de présenter des effets indésirables néphrologiques à type de protéinurie, d'insuffisance rénale et fréquemment d'hypertension artérielle<sup>(4-9)</sup>. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, la dose cumulée (bevacizumab notamment) et la masse grasse. Parmi les toxicités rapportées, la plus sévère est la micro-angiopathie thrombotique (MAT)<sup>(9,10)</sup>. Cliniquement, les MAT associent une hypertension artérielle, une protéinurie, pas forcément abondante, et souvent une hématurie. Il peut exister une atteinte extrarénale notamment neurologique centrale, digestive, cardiaque, pancréatique. Biologiquement, il existe souvent une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'une hémolyse intra-vasculaire. L'atteinte rénale peut être isolée sans signes d'hémolyse périphérique<sup>(10)</sup>.

## Conduite à tenir aux urgences

La chronologie et les modalités du traitement par anti-VEGF seront soigneusement notées. De plus, les patients recevant un traitement anti-angiogénique sont susceptibles de présenter de multiples co-morbidités et facteurs de risques de toxicités néphrologiques.

### ■ L'interrogatoire et l'examen clinique

L'interrogatoire doit préciser les antécédents néphrologiques et urologiques, notamment un rein unique, une pathologie rénale chronique, un diabète, les antécédents vasculaires (hypertension artérielle, athérome, sténose des artères rénales) et infectieux (hépatite C, VIH).

L'apparition d'une dysfonction rénale aiguë nécessite de rechercher un facteur déclenchant: la prise de médicaments potentiellement néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, injections d'iode) ou susceptibles de déclencher une réaction immunoallergique (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-vitamine K), avec la chronologie; un épisode infectieux, en particulier une pyélonéphrite aiguë; une situation à risque de déshydratation, en particulier diarrhée ou vomissements, prescription de diurétiques. L'examen clinique complet à orientation réno-vasculaire s'attardera principalement sur la mesure de la pression artérielle au repos, la recherche d'œdèmes des membres inférieurs et/ou d'une surcharge pulmonaire. Un ECG sera réalisé, surtout en cas d'hyperkaliémie > 6 mmol/l.

### ■ Examens biologiques

▶▶▶▶

#### Fonction rénale

Le premier paramètre à examiner est la fonction rénale. Le dosage de la créatininémie est un examen simple à effectuer en urgence mais elle dépend d'un certain nombre de facteurs tels que l'âge, le sexe et la masse musculaire. L'examen de la fonction rénale de base du patient repose sur l'évaluation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) par des formules basées sur la mesure de la créatininémie et des paramètres individuels: formule de Cockcroft et de manière plus fiable formule du "Modification of Diet in Renal Disease", MDRD, simplifiée (Tableau 1)<sup>(11)</sup>. En effet la formule de Cockcroft est inutilisable en cas

de cachexie ou d'obésité, chez les sujets très âgés (plus de 80 ans) et est peu précise quand le DFG est proche de la normale. Ces formules permettent d'évaluer la fonction rénale de base et ne s'appliquent cependant pas pour le diagnostic d'une insuffisance rénale aiguë. La mesure de la créatininémie dans un service d'urgences permet de diagnostiquer l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale en se référant aux mesures antérieures si elles sont disponibles. La gravité d'une atteinte rénale aiguë est estimée par le score RIFLE (risk, injury, failure, loss et end-stage renal disease) ou le score AKIN acute renal injury network) (Tableau 2)<sup>(12)</sup>.

▶▶▶▶

#### Sédiment urinaire: protéinurie et hématurie

La recherche d'une protéinurie ou d'une albuminurie mesurée sur échantillon (g/mmol créatinine urinaire) permet d'explorer l'intégrité de la barrière glomérulaire. Elle devra dans un premier temps être recherchée en urgence à l'aide d'une bandelette urinaire qui détectera aussi l'existence ou non d'une hématurie.

Nom	Equation
<b>Cockcroft-Gault</b>	CrCl (ml/min) = $\{[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)} \times \text{constante}\} / \text{Scr} (\mu\text{mol/l})$ constante = 1,23 si homme ou 1,04 si femme
<b>MDRD</b>	DFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = $186 \times (\text{Scr}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femme}) \times 1.212 (\text{si africain-américain})$
CrCl, clairance de la créatinine; Scr, créatinine sérique; DFG, débit de filtration glomérulaire	

Tableau 1 : Equations permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaires en pratique clinique.

RIFLE		AKIN		RIFLE et AKIN diurèse
Stade	Créatinine/DFG	Stade	Créatinine/DFG	
R	Augmentation Scr $\geq 50\%$ ou diminution DFG $> 25\%$	I	Augmentation Scr $> 50\%$ ou $> 0.3 \text{ mg/dl}$	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 heures
I	Augmentation Scr $\geq 100\%$ ou diminution DFG $> 50\%$	II	Augmentation Scr $\geq 100\%$	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 12 heures
F	Augmentation Scr $\geq 200\%$ ou diminution DFG $> 75\%$ ou Scr $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$ avec augmentation $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ *	III	Augmentation Scr $\geq 200\%$ ou Scr $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$ avec augmentation $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ * ou dialyse	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures
L	Perte de fonction rénale complète (dialyse) $> 4$ semaines	III		
E	Insuffisance rénale terminale (dialyse) $> 3$ mois			
AKI	Réduction de fonction rénale rapide (1-7 jours) et persistante ( $> 24$ heures)		Rapide (en 48 heures) réduction de la fonction rénale définissant le stade Ib	
RIFLE, risk, injury, failure, loss and end-stage kidney disease; AKIN, acute renal injury network; CrCl, clairance de la créatinine; Scr, créatinine sérique; DFG, débit de filtration glomérulaire. *Pour convertir les mg/dl en $\mu\text{mol/l}$ , multiplier par 88,4.				

Tableau 2 : Définitions RIFLE et AKIN



	1	2	3	4	5
<b>Atteinte rénale aiguë</b>	Augmentation de la créatininémie > 0,3 mg/dl; créatinine 1,5-2x au-dessus de la normale	Créatininémie 2-3 x au-dessus de la normale	Créatininémie > 3x la normale ou supérieure à 4,0 mg/l; hospitalisation indiquée	Effet mettant en jeu le pronostic vital; recours à la dialyse	Décès
<b>Protéinurie</b>	1+ ou < 1,0 g/jour	2+ ou 1,0 à 3,4 g/jour	> = 3,5 g/jour		
<b>Hypertension artérielle</b>	Asymptomatique, augmentation transitoire (<24h) > 20 (diastolique) ou PA > 150/100 mmHg	Augmentation récurrente ou persistante (>24h) > 20 (diastolique) ou PA > 150/100; une monothérapie peut être indiquée	Recours à 2 ou plus drogues antihypertensives ou traitement plus intensif que précédemment	Mise en jeu du pronostic vital (crise hypertensive)	Décès

Pour convertir les mg/dl en µmol/l multiplier par 88,4. PA, pression artérielle

**Tableau 3 :** Critères des effets indésirables néphrologiques du National Cancer Institute

Les différentes toxicités des médicaments anti-cancéreux sont gradées selon les critères du National Cancer Institute (NCI-CTC). De fait, l'altération aiguë de la fonction rénale est gradée en fonction du niveau de la créatinine plasmatique. Le degré de protéinurie est défini également en 4 stades dont l'interprétation clinique est cependant discutable (**Tableau 3**).

## Prise en charge des principaux effets indésirables néphrologiques communs aux anti-angiogéniques

### ■ Hypertension artérielle

Elle survient dès les premiers jours ou dans les premières semaines. Il existe un risque de microangiopathie thrombotique associée, de leucoencéphalopathie postérieure réversible, d'oedème aigu du poumon, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. L'évaluation de la gravité repose sur l'intensité (PAS ≥ 180 mmHg, PAD ≥ 110 mmHg), la recherche de signes cliniques tels que des céphalées, un syndrome confusionnel. Il est recommandé de réaliser un fond d'oeil. Le clinicien recherchera des signes de micro-angiopathie thrombotique. En cas d'atteinte modérée (grade 1, PAS = 140-159 mmHg, PAD = 90-99 mmHg), il est possible de maintenir le traitement antiangiogénique sous surveillance clinique de la pression artérielle et biologique hebdomadaire. La prescription d'un traitement par inhibiteur calcique non inhibiteur du CYP 3A4 (par exemple félodipine ou amlodipine) sera nécessaire cependant <sup>(13)</sup>. En cas de protéinurie, il conviendra de prendre un avis néphrologique avant la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2. En cas d'atteinte de grade 2 ou d'hypertension non contrôlée sous bithérapie, un avis néphrologique devra être pris et dans

ce cas se discutera l'interruption du traitement antiangiogénique. En cas d'atteinte sévère (grade 3, microangiopathie thrombotique, insuffisance rénale aiguë), le traitement devra être interrompu et le patient hospitalisé en urgence. Le traitement de l'HTA repose alors sur un antihypertenseur de type nicardipine, par voie parentérale en cas d'atteinte viscérale (rénale, cardiaque, neurologique, MAT) ou de fond d'oeil grade 3 ou 4. Il conviendra d'atteindre une pression artérielle inférieure à 160/100 mmHg rapidement sans chercher cependant à la normaliser trop brutalement. En cas d'hypertension artérielle maligne (fond d'oeil grade 3 ou 4), une hydratation par sérum physiologique pourra être nécessaire. Un traitement de type inhibiteur

de l'enzyme de conversion sera débuté dans un second temps. Récemment, l'efficacité des dérivés nitrés (isosorbide dinitrate) a été montrée dans ce type d'indication <sup>(14)</sup>. Dans le cas particulier de la MAT, il convient d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. L'usage prudent d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion se discutera après évaluation de la volémie (risque d'hypovolémie). La place des apports en plasma frais congelé et des échanges plasmatiques n'est pas établie. En l'absence d'une cause immunologique (Ac anti ADAMTS 13, anti facteur H, ...) les échanges plasmatiques ne semblent pas indiqués. De fait, une étude récente sur un petit nombre de patients ne montre pas de bénéfice des EP en cas de MAT <sup>(15)</sup>. Le pronostic de ce type de MAT est plutôt bon après arrêt du traitement <sup>(15)</sup>.

### ■ Insuffisance rénale aiguë

Il est nécessaire de rechercher des signes de gravité immédiate tels que des troubles ioniques (kaliémie en particulier) ou une surcharge pulmonaire. De principe, on recherchera une cause obstructive (échographie rénale) en relation ou non avec la pathologie tumorale. On éliminera une insuffisance rénale fonctionnelle en cas de diarrhée ou vomissements avec recherche de signes de déshydratation extracellulaire (pression artérielle, protidémie, hématoците, ionogramme sanguin et urinaire avec NaU, Na/K U, Urée U /UréeP). De même que précédemment, les signes d'hémolyse ou l'existence d'une protéinurie avec hématurie sera recherchée. La prise en charge immédiate consistera à interrompre le traitement antiangiogénique ainsi que les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. Le patient doit être hospitalisé et un avis spécialisé doit être pris. ■

Conflits d'intérêts : aucun  
références en page 25



# Savoir prescrire...l'Ipilimumab

MARIE CHAUBET ET FRANÇOIS GOLDWASSER

Cancérologie, Groupe hospitalier Cochin Hotel Dieu Broca, AP-HP, Paris.

L'ipilimumab est un anticorps anti CTLA-4, dont l'efficacité a été prouvée dans le traitement des mélanomes avancés en 2<sup>ème</sup> ligne <sup>(1)</sup>. Il a été développé en clinique par les Laboratoires BMS, et est actuellement disponible en ATU uniquement.

## Mécanisme d'action

Lors de la rencontre de la cellule présentatrice de l'antigène avec le lymphocyte T, la molécule B7 située à sa surface peut se lier au lymphocyte soit par le récepteur CD28 soit au CTLA4. Le CD28 entraînera une activation du lymphocyte tandis que le CTLA4 inhibera l'activation du lymphocyte T (cf schéma).

D'action immunomodulatrice, l'ipilimumab est un anticorps humanisé monoclonal anti CTLA4. En empêchant la fixation du CTLA4 sur B7, l'ipilimumab favorise l'activation du lymphocyte T et stimule la réaction immunitaire antitumorale. Ce mode d'action explique le potentiel thérapeutique mais aussi les effets secondaires de type auto-immun. <sup>(2)</sup>

## Pharmacologie

L'ipilimumab a une longue durée de vie : demi-vie : 366H <sup>(3)</sup> pic plasmatique 240H <sup>(4)</sup>. Etant un anticorps, n'est éliminé ni au niveau hépatique, ni au niveau rénal, cependant son administration n'a pas été testé chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

## Effets indésirables

Du fait de son mécanisme d'action, il présente des effets indésirables immunologiques (60% des cas dans les essais). A noter que dans de nombreux essais, ils sont corrélés à une bonne réponse au traitement <sup>(2)</sup>. Ceux-ci pouvant être graves, il faut connaître les signes d'alerte imposant une prise en charge spécifique et un arrêt du traitement. Les toxicités les plus fréquentes sont <sup>(5)</sup>:

- gastro-intestinales (diarrhée, colite, rectorragie, cas de perforation digestive)
- hépatiques (augmentation des transaminases)
- cutanées (rash, cas décrits de nécrolyse épidermique)
- neurologiques (neuropathie, cas de syndrome de Guillain Barré)
- endocriniennes (insuffisance surrénale aiguë ou chronique)

La conduite à tenir dépend de la gravité des effets secondaires comme résumé ci-dessous. Il faut bien sûr d'abord éliminer une cause autre qu'immuno-

▶▶▶▶

## Effets indésirables modérés

(grade 1-2) : Traitement symptomatique, introduction d'une corticothérapie orale à 1mg/kg en cas de diarrhée ou colite persistant plus de 5-7 jours, traitement des rash par antihistaminiques et dermocorticoïdes, ajout d'une corticothérapie orale si persistance plus de 1 à 2 semaines.

Dans certains cas, on devra suspendre le traitement et ce jusqu'à résolution ou retour à une toxicité grade 1. Le traitement sera alors poursuivi selon le schéma prévu initialement sans rattraper les doses annulées.

Effets indésirables modérés nécessitant de suspendre le traitement	
Gastro-intestinal	Diarrhée ou colite non contrôlées par le traitement médical (grade 1-2 persistant plus de 5 à 7 jours ou récidivant)
Hépatique	ALAT ou ASAT > 5N, bilirubine > 3N
Cutané	Rash cutané grade 3 ou prurit étendu/intense
Neurologique	Neuropathie motrice modérée inexpliquée, faiblesse musculaire ou neuropathie sensitive durant plus de 4 jours

▶▶▶▶

## Effets indésirables sévères

Corticothérapie haute dose (2mg/kg), si c'est insuffisant on peut être amené à ajouter d'autres traitements immuno-suppresseurs en milieu spécialisé.

Effets indésirables sévères nécessitant un arrêt définitif du traitement	
Gastro intestinal	diarrhée ou colite grade 3-4
Hépatique	ALAT ou ASAT > 8N, bilirubine > 5N
Cutané	Rash de grade 4 (menaçant le pronostic vital y compris le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique) ou prurit de grade 3 (gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale)
Neurologique	Neuropathie sensitive ou motrice grade 3 ou 4

## Indication

Actuellement disponible uniquement en ATU, l'ipilimumab a montré une efficacité dans un essai de phase III <sup>(1)</sup> pour des mélanomes métastatiques ou localement évolués chez les patients en progression après une thérapie antérieure.

## Posologie et mode d'administration

Le protocole d'administration est celui de l'essai de phase III<sup>(1)</sup> : quatre injections de 3mg/kg en 90 minutes toutes les 3 semaines puis réévaluation par imagerie en fin de traitement.

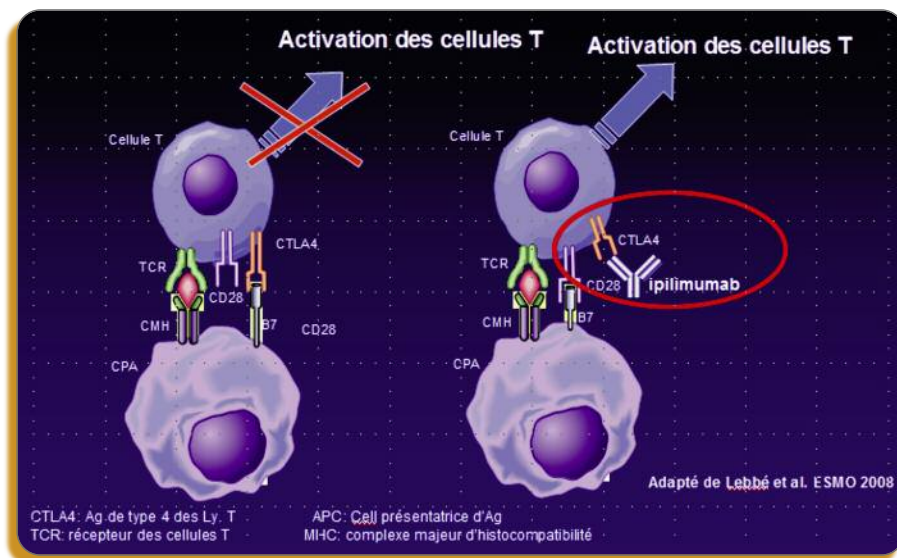
Il existe parfois des réponses retardées après progression initiale, toute progression doit donc être confirmée par une nouvelle imagerie après 4 à 6 semaines. De même, même en cas de progression clinique, le traitement ne doit pas pour autant être arrêté et l'ensemble des 4 injections doit être réalisées.

Le schéma ne prévoit que 4 injections ensuite le traitement est arrêté. Si une réponse initiale ou une stabilité de plus de 3 mois est observée, alors le traitement peut être repris lors d'une nouvelle progression.

## Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication formelle hormis une hyper sensibilité à l'un des constituants.

Des précautions doivent être prises en cas de maladie auto-immune ou de pathologie nécessitant un immunosuppresseur (greffe d'organe), l'ipilimumab pouvant activer la pathologie sous-jacente. L'ipilimumab peut donc être administré si la pathologie immune est contrôlée. Le choix d'administrer l'ipilimumab doit tenir compte de la gravité de la maladie immune réactivée versus le rapport bénéfique attendu.



## En pratique

▶▶▶▶

### Pour le médecin

L'ipilimumab

- est un médicament actif dans le traitement des mélanomes avancés en deuxième ligne
- d'action immunomodulatrice, il a des toxicités auto-immunes pouvant être sévères, une prise en charge rapide et adaptée permet de réduire le risque de complication (environ 1% de décès toxique)
- la surveillance doit être clinique (cutanée, digestive, neurologique)
- et biologique (bilan hépatique à chaque cycle)

- l'efficacité est parfois retardée (possiblement après progression tumorale initiale), si la tolérance le permet poursuivre le traitement jusqu'à 4 cycles même en cas de progression clinique.

▶▶▶▶

### Pour le patient

Importance de l'éducation :

- signaler rapidement des diarrhées abondantes, de selles sanguinolentes ou des douleurs abdominales (risque de perforation)
- de même pour une éruption cutanée étendue ou un prurit invalidant
- prévenir le patient que l'efficacité peut être retardée ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Jun 14.
- 2) Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist*. 2008;13 Suppl 4:16-25.
- 3) Sanderson K, Scotland R, Lee P et al. Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):741-50.
- 4) Weber JS, O'Day S, Urban W et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5950-6.
- 5) Phan GQ, Yang JC, Sherry RM et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8372-7.

# Cas clinique : neutropénie fébrile

## Messages forts

- Neutropénie fébrile = urgence thérapeutique
- La fièvre est le signe le plus constant. Les signes fonctionnels sont souvent atténués du fait d'une faible réaction inflammatoire
- La prise en charge adéquate repose sur un bon interrogatoire, un bon examen clinique et une évaluation correcte du risque infectieux
- L'utilisation de la vancomycine et les aminosides n'est pas systématique et restent réservés à certaines situations

**M**me N.L âgée de 35 ans, suivie depuis 6 mois pour un cancer du sein gauche sous chimiothérapie (Taxotère), consulte aux urgences pour une fièvre à 39°C apparue il y a 4 heures. A l'interrogatoire rien n'est retrouvé en dehors d'une asthénie. Sa 2<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie a eu lieu il y a 8 jours.

> **L'examen clinique** trouve une patiente en bon état général, une tension artérielle à 120/70 mmHg, un pouls à 90 battements/mn. L'examen cardiopulmonaire et abdominal est normal. La voie veineuse centrale est propre. Pas de lésions cutanées, pas de mucite.

## > Les données biologiques

- Globules blancs à 1200 éléments/mm<sup>3</sup>, PNN à 300 éléments/mm<sup>3</sup>, Hb à 10 g/dl, plaquettes à 90000
- Fonction rénale et bilan hépatique : normaux
- CRP à 90 mg/l

## Questions

### Question 1 :

**Quels bilans complémentaires demandez-vous devant cette neutropénie fébrile ?**

### Question 2 :

**Supposons que le bilan infectieux initial est normal, quelle est votre**

EMNA ELLEUCH, MANSOURIA MERAD, SAMI ANTOUN

Service des urgences ; Institut Gustave Roussy, Villejuif-Paris



**conduite thérapeutique ? Justifiez votre réponse**

### Question 3 :

**Supposons qu'il s'agit du deuxième épisode de neutropénie fébrile et que le premier ayant conduit la patiente en réanimation pour un état de choc septique. Maintenez-vous la même conduite à tenir ? Justifiez votre réponse**

### Question 4 :

**Supposons que la patiente se présente au moment de sa consultation en état d'obnubilation, avec extrémités froides, une polypnée, une tension artérielle à 80/50 mmHg et un pouls à 130 battements/mn. Quelle sera votre conduite ?**

## Réponses et commentaires

### Question 1 :

Radio thorax : à la recherche d'un foyer de pneumopathie

ECBU : à la recherche d'une infection urinaire sachant qu'une bandelette urinaire négative n'élimine pas l'éventualité d'une infection urinaire car les leucocytes peuvent être absents à la bandelette du fait de la neutropénie

Deux séries au moins de prélèvements simultanés d'hémoculture sur voie veineuse centrale et par voie périphérique qui permettra par mesure de la différentielle de pousser d'incriminer ou non une infection sur cathéter

### > Commentaires :

- Tous ces examens doivent être systématiques même en l'absence de point d'appel clinique. En effet, la symptomatologie clinique est pauvre du fait d'une faible réaction inflammatoire<sup>[1]</sup>

### Exemple :

- la pyurie n'est présente que dans 11 % des infections urinaires
- les expectorations ne sont présentes que dans 8 % des pneumopathies
- La radiographie pulmonaire est faite systématiquement ; si elle est normale et le patient présente une symptomatologie respiratoire même minime, le scanner thoracique doit être systématique. En effet la radiographie pulmonaire standard est normale dans 50% des cas d'authentiques pneumopathies<sup>[2]</sup>
- Une imagerie abdominale (échographie et/ou scanner) doit être systématique au moindre signe d'appel (douleur abdominale, légère sensibilité à la palpation, une défense..).
- Des prélèvements cutanés sont systématiques en cas de porte d'entrée
- Les recherches particulières virales ou fongiques (CMV, aspergillose..) par sérologies, PCR ou recherche d'antigènes ne seront pratiquées que devant une orientation clinique.

### Question 2 :

On propose de traiter le patient en ambulatoire, par une antibiothérapie par voie orale, à démarrer en urgence, après avoir écarté une allergie médicamenteuse.

L'association amoxicilline-acide clavulanique + ciprofloxacine est recommandée<sup>[1]</sup>.

#### Justificatif :

La décision thérapeutique dépend de l'évaluation du risque infectieux qui repose sur des scores. Plusieurs scores ont été établis : **Score de MASCC 2001 et le score de l' IDSA et le score de talcott**. Le score de **MASCC** reste cependant le plus utilisé<sup>[3]</sup>.

#### Classification **MASCC** (faible risque si > 20).

< 60 ans	2
Ambulatoire	3
Pas de symptômes de NF	5
Symptômes modérés de NF	3
Pas d'hypotension (>90mmHg)	5
Pas de deshydratation	3
Pas de BPCO	4
Tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique antérieure	4

Notre patiente a un score > 20 donc le risque infectieux est présumé faible. Le traitement ambulatoire est donc possible. Il faut néanmoins s'assurer avant tout traitement ambulatoire de :

- un entourage présent au cours de la période de neutropénie
- la bonne compréhension du traitement
- une bonne tolérance digestive du traitement par voie orale
- la possibilité de se rendre très rapidement à l'hôpital en cas d'apparition de signes de gravité.

#### Question 3 :

L'antécédent d'une neutropénie fébrile avec hospitalisation en réanimation témoigne de la gravité de l'infection. Donc au cours de l'épisode actuel, on ne peut pas opter pour un traitement en ambulatoire, l'hospitalisation s'impose. Une antibiothérapie à large spectre, par voie intra-veineuse, couvrant le *Pseudomonas aeruginosa*, doit être débutée en urgence. Toutefois, on doit récupérer la documentation bactériologique au cours de l'épisode antérieur de neutropénie fébrile qui conditionnera le choix du traitement empirique.

En tout cas dans la situation clinique de notre patiente il n'y a pas d'indication au rajout de la vancomycine (pas de point d'appel cutané, pas de signes en faveur d'une infection du cathéter, pas d'état de choc septique) ni d'un aminoside (absence d'un état de choc septique). On propose donc de la mettre sous cefepime ou ceftazidime (si antécédent d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou d'un bacille à gram négatif sécréteur d'une pénicillinase) ou carbapénème (si antécédent d'une infection par une bactérie sécrétrice d'une bêta-lactamase à spectre étendu) par voie intra veineuse.

#### Question 4 :

Il s'agit d'un tableau grave d'un état de choc septique. La prise en charge comporte :

- le traitement du choc septique : remplissage et si besoin cathécholamines
- démarrer rapidement après les hémocultures une antibiothérapie à large spectre associant une bêta-lactamine à activité anti *Pseudomonas aeruginosa* + un aminoside + vancomycine
- surveillance de la tension artérielle,

pouls, diurèse, état respiratoire et neurologique.

Dans cette situation, il est obligatoire de couvrir par notre antibiothérapie le *Pseudomonas aeruginosa* et les cocci à Gram positif résistants aux bêta-lactamines.

#### > Les indications de l'association d'un aminoside sont :

La prescription des aminosides est limitée aux défaillances hémodynamiques et aux antécédents bactériologiques documentés pour leur activité rapidement bactéricides et leur synergie avec les bêta-lactamines. En l'absence de défaillance hémodynamique, la bithérapie associant bêta-lactamine et aminoside n'apporte pas de bénéfice sur la mortalité<sup>[4]</sup>.

#### > Les indications de la vancomycine sont<sup>[1]</sup> :

- Défaillance hémodynamique
- Colonisation connue antérieure à staphylocoque méthicilline résistant
- Suspicion d'infection sur cathéter veineux central ou autre point d'appel cutané
- Mucite sévère

La **Figure 1** récapitule le choix de l'antibiothérapie empirique initiale selon le risque infectieux<sup>[1]</sup>.

Conflits d'intérêts : aucun  
Références en page 34

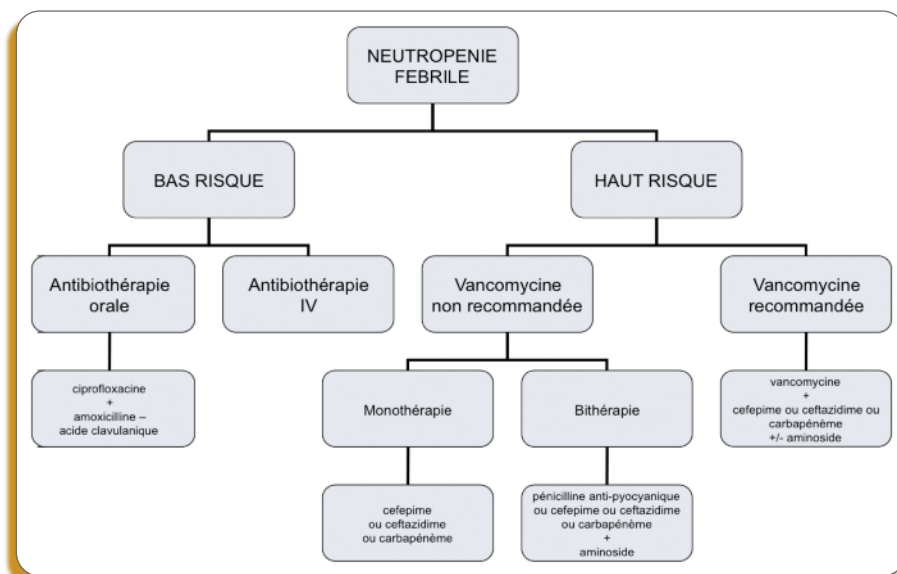


Figure 1

# Inégalités et cancers : les enjeux psychiques

A propos du 27<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Psycho-Oncologie

**HÉLÈNE DE LA MÉNARDIÈRE**

*psychologue clinicienne, Unité d'oncologie médicale, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Paris*

**ALEXIA RAPHAËL**

*psychologue clinicienne, Institut Paoli-Calmettes, Centre Régional de Lutte Contre Le Cancer, Marseille*

« L'actualité du Plan Cancer 2 réaffirme l'intérêt en Santé Publique de prendre en compte les inégalités sociales face aux cancers et dans l'après maladie. A cette perspective sociale de l'inégalité en santé, la psycho-oncologie intègre les enjeux psychiques préexistants et ceux propres au temps de la maladie cancéreuse. La réalité subjective renvoie aux différences individuelles, aux disparités. Dès lors, de quelle égalité parle-t-on ?

Comment les patients, leurs proches perçoivent-ils l'inégalité des chances devant la maladie ? (...) Comment prendre en compte les sentiments d'injustice, de révolte des patients et des proches dans cette distribution du hasard ? Comment prendre en compte ces perceptions dans la collaboration avec les équipes médicales, et les soutenir ? Cancers rares, cancers professionnels, engagent-ils de la même manière l'effort de la collectivité, la communauté scientifique ? La souffrance psychique propre aux groupes exposés aux risques ou désignés par la maladie orpheline, doit-elle susciter des prises en charge plus spécifiques ? »

*Nicole Pélacier, Editorial du Congrès*

Le plan cancer 2 a mis les projecteurs sur les inégalités que le 27<sup>ème</sup> congrès organisé par la Société Française de Psycho-oncologie a eu l'occasion de définir, de rappeler, de souligner tant du point de vue de l'accès aux soins que de la prévention mais aussi en fonction des pathologies (orphelines, rares).

## ■ A propos de l'inégalité dans l'accès aux soins

**Plus les personnes malades sont isolées socialement ou géographiquement moins la prise en charge est optimale.**

Ainsi, la filière de soin constitue un élément déterminant pour la survie.

L'éloignement du lieu de soin est un handicap majeur, et ce particulièrement pour les personnes âgées ; ou encore, la pauvreté du lieu de résidence est associée à une réduction de probabilité d'être opéré en milieu spécialisé. Guy Launoy précise que l'éloignement d'un centre spécialisé de plus de 46 kilomètres diminue de 50% la prise en charge.

Il en va de même en ce qui concerne la **prévention**. En effet, l'accès au dépistage est corrélé au niveau d'éducation, aux revenus et au fait d'être en couple. Ce sont les personnes les plus exposées, les plus vulnérables qui ne se rendent pas aux dépistages organisés. Par exemple, l'augmentation

du tabac et l'interdiction de fumer ont permis aux cadres d'arrêter de fumer tandis que le chômeur continue à y consacrer 32% de son budget.

**La désocialisation et la dépression accroissent les disparités.** La dépression est statistiquement corrélée à la diminution de la survie. De plus, le diagnostic de dépression est particulièrement complexe compte tenu du télescopage de certains symptômes.

La maladie mentale est un facteur d'inégalité face au cancer. Ainsi l'espérance de vie diminue de 20 % chez les personnes schizophrènes (Sophie Domaison, équipe mobile de psycho-onco à Clermont Ferrand).



Aussi, Isabelle Merckaert a abordé la question des repérages précoces comme étant un véritable enjeu. Il s'agit que les équipes soignantes soient formées et que les patients soient informés des interventions psychosociales existantes, mais aussi des conséquences psychosociales du cancer. L'objectif visé est d'éviter la chronicité des difficultés sociales mais aussi la trop grande activation de la détresse émotionnelle. L'absence de la prise en charge de l'état psychique est à considérer comme un facteur constitutif d'inégalité de l'accès aux soins.

### ■ A propos des tumeurs rares

Jean Yves Blay, président de l'EORTC à Lyon.

Les tumeurs rares sont de l'ordre de 3 pour 100 000 par an. La personne malade est vulnérable compte tenu de l'attente d'un diagnostic, de la méconnaissance de la maladie, de l'isolement que cela génère. 60% des diagnostics de sarcomes sont incorrects. Par ailleurs, on observe que de plus en plus de tumeurs sont destinées à être rares, par exemple, on sait aujourd'hui qu'il existe des dizaines de types de cancer du sein ou de cancer du côlon.

Le cancer rare a pour caractéristique un enjeu vital, un délai à l'identification du problème, une difficulté d'accès aux équipes spécialisées et un difficile accès à l'innovation.

La rareté implique donc souvent l'inégalité. Toutefois, les questions d'anticipation et de révélation y sont spécifiques, une approche systématique somatique et psychologique

caractérise ce champ pouvant être un précieux modèle pour les services de cancérologie.

### ■ Et après la maladie ? : « de la guérison au sentiment de guérison »

Il est indispensable de garder en mémoire que guérison physique et guérison psychique ne sont pas synchrones. En effet, le temps réel et le temps psychique ne se superposent pas. Le sentiment de guérison est un état, un éprouvé, une sensation. Il n'est pas réductible à la notion de rémission. A distance des traitements, les études rendent compte de la persistance d'un sentiment de vulnérabilité, de la peur de la récurrence et d'une angoisse de mort omniprésente. La rémission du cancer peut être l'occasion pour certains patients d'une détresse émotionnelle ainsi que d'une désadaptation psychologique (syndrome de Lazare). Le retour à la santé est à la fois un soulagement mais peut être aussi générateur d'angoisse (syndrome de Damoclès). La probabilité de se sentir guéri augmente avec le score de qualité de vie psychique et physique.

### ■ L'enjeu serait de construire de manière pluridisciplinaire la question de la subjectivité à chaque étape de la maladie.

Ainsi, la présence d'un « psy » dans un service d'oncologie, comme nous l'a rappelé Martine Derzelle invite à ce que la personne malade existe comme sujet dans un univers technique. Le psy est là

pour aider le patient à intégrer le cancer comme un fragment d'une histoire singulière, le soutenir dans ses ressources, et l'aider à vivre malgré et après la maladie.

L'idée n'étant surtout pas d'un psy pour tous ni pour chacun ! Martine Derzelle nous met en garde quant à la psychologisation de notre société... Les individus peuvent résoudre leur souffrance avec ou sans le psy à leur chevet.

### ■ Pour conclure Qui veut de la différence ?

Ce 27<sup>ème</sup> congrès organisé par la SFPO nous invite à prendre conscience de l'existence d'un véritable enjeu concernant la réduction des inégalités sociales en matière de santé. Celle-ci constitue à part entière un impératif éthique car l'injustice sociale tue à grande échelle. Néanmoins, ces deux journées nous invitent nous autres soignants à une certaine méfiance devant la tentation de l'égalitarisme dans une ambiance de totalitarisme. Il convient donc de prendre conscience de cette égalité illusoire. Si seulement la réduction des inégalités pouvait réduire celle-ci...

Il est indispensable de penser à la différence, mais aussi aux moyens d'améliorer l'accès aux soins à tous. Pour cela, la formation des équipes soignantes et l'information sont indispensables. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Retrouvez les abstracts du congrès dans *Psycho-Oncol.* 2010 4 :289-303

## RÉFÉRENCES de l'article de la page 31

- 1- Walter T.H, Donald A, Gerald P.B et coll. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* 2002 ; 34 :730-751
- 2- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et coll. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805.
- 3- Jean K, Marianne P, Edward B. R et coll. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *JCO* 2000; 18:3038-3051
- 4- Paul M, Soares.WK, Leibovici L. et coll. betalactam monotherapy vs betalactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta analysis. *BMJ* 2003 ; 326: 7399 : 1111

## Cas clinique : neutropénie fébrile



# L'infirmière de pratique avancée

FLORENCE RABILLON

Infirmière - Direction des soins - Unité de cancérologie, Groupe Hospitalier Cochin Hotel Dieu Broca

Aujourd'hui, devant le vieillissement de la population, la prise en charge pluridisciplinaire du patient et la diminution annoncée du nombre de médecins, la répartition des rôles entre les professionnels de santé est devenue une préoccupation majeure, la notion même de compétence étant au cœur de tous les débats.

Suite au rapport du Pr Y. Berland de mars 2003 concernant : « la coopération des professions de santé : le transfert de tâches et de compétences », quatorze expérimentations ont pu être lancées par arrêté du 13 décembre 2004 et du 30 mars 2006 suite à l'article 131 de la loi du 9 août 2004 « relative à la politique de santé publique ».

Ces expérimentations ont été menées dans différents services :

- Réalisation d'actes techniques par l'infirmière pour des patients atteints de tumeur de la prostate à l'Institut Mutualiste Montsouris
- Rôle de l'infirmière dans la chimiothérapie à l'hôpital de jour d'oncologie médicale de la Pitié-Salpêtrière
- Suivi de la dialyse en centre par une infirmière à l'Hôpital Général de Lisieux
- Rôle de l'infirmière clinicienne en hépato gastro-entérologie pour le suivi de patients atteints d'hépatite C à l'hôpital Henri Mondor
- Réalisation d'explorations fonctionnelles digestives par une infirmière à l'Hôpital Claude-Huriez à Lille
- Réalisation d'échocardiographies par un professionnel paramédical à l'Hôpital « La Timone » à Marseille

Elles ont ainsi permis la conclusion suivante : « **la faisabilité en toute sécurité pour les patients de la délégation de tâches dans les domaines et contextes abordés** ». L'exercice de la profession d'infirmière et son rôle propre sont ainsi devenu précurseur dans la définition même des limites concernant la délégation et/ou transferts de tâche entre professionnels de santé. En effet, pour fonder l'expertise infirmière, plusieurs critères sont apparus incontournables.

Ainsi, le retour des expérimentations de 2004 à 2007 ont permis de définir les qualités requises par le professionnel expérimenté :

- Des qualités relationnelles vis-à-vis des patients et des médecins
- De la rigueur, de la finesse d'analyse, du discernement, une attention soutenue

- Le goût et le sens des responsabilités
- Une curiosité intellectuelle et une appétence pour la formation
- La motivation à s'investir dans de nouvelles fonctions : volonté, engagement, investissement personnel
- Dans les actes techniques, un intérêt indispensable pour la technicité
- En cas de recrutement interne, il faut que le professionnel ait un capital de confiance et de crédit professionnel auprès de ses collègues et des médecins
- Une capacité à faire face à une mission qui peut s'avérer difficile (charge de travail, poids des responsabilités, multiplicité et simultanéité des sollicitations et des situations à traiter)
- Une personnalité pour tenir avec l'autorité suffisante sa position vis-à-vis d'un grand nombre d'interlocuteurs
- Avoir conscience de son rôle et de

## Avis des professionnels sur le niveau d'expérience requis :

Intitulé	Expérience pressentie
L'IDE en chimiothérapie à l'hôpital de jour d'oncologie médicale	3 ans en cancérologie (en hospitalisation conventionnelle et en hôpital de jour)
L'IDE référente en neuro-oncologie	5 ans en neuro-oncologie
Le rôle d'une assistante en pathologie prostatique	2 ans dans un service d'urologie
IDE clinicienne en hépato-gastro-entérologie	Expérience professionnelle « bienvenue » une expérience reconnue comme infirmière et dans le domaine spécifique « de quelques années »
Infirmière experte en hémodialyse	5 ans en dialyse minimum
Rôle du diététicien dans la prise en charge du diabète	Expérience professionnelle requise en raison du volet éducation thérapeutique (un certain vécu avec les patients)
Échocardiologie	Pas d'expérience antérieure (IDE ou MER), même si une connaissance pratique en cardiologie est un plus

Source : CNEH (Centre National d'Expertise Hospitalière)

ses limites, savoir se remettre en question

- Une capacité de travailler en collaboration

Le guide méthodologique Tome 1 de juillet 2010 de l'HAS concernant les conditions de succès et retour sur les expérimentations de 2004 à 2007 précise :

« Au-delà de la stricte acquisition de compétences, la nouvelle fonction de professionnel de santé expert requiert d'**être accompagnée**, d'être portée par une logique de tutorat, où la transmission des savoirs et savoir-faire soutient et prend en compte l'appropriation des nouvelles dimensions du rôle ».

En effet, les coopérations et transferts de tâche ce sont développées et sont devenu simultanément une priorité pour répondre aux besoins de santé de la population, mais aussi, elles favorisent d'autres organisations au sein même des services et notamment, concernant la coopération entre médecin/infirmière. Les médecins, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux, ont toujours tenu un rôle de supervision avec les internes. Par contre, la supervision d'un autre professionnel de santé expérimenté reste une démarche innovante dans leur pratique. Cependant, il paraît impossible qu'« un transfert de tâche » puisse être réalisable si l'acquisition par le professionnel de santé expert ne se fasse pas par la voie de la pratique clinique et sous la responsabilité d'un médecin référent. Suite aux expérimentations, il est précisé que cette formation-accompagnement doit se faire en fonction de certaines modalités : période d'observation de la pratique médicale, études de cas, période de mise en pratique en présence du médecin, période de mise en pratique autonome avec contrôle *a posteriori* par le médecin. Seulement, les médecins intervenant au cœur même

de ces organisations n'ont pas adopté la même attitude, certains refusant complètement le principe, d'autres la supervisant si étroitement (parfois en refaisant systématiquement l'examen) que l'intérêt même de la délégation s'est trouvé questionné. Ces pratiques montrent à quel point ce type de délégation ne peut se faire sans l'accord et la contribution des médecins. D'autre part, un enjeu de taille est mis à contribution, la part de légitimité des paramédicaux face à la profession médicale. En effet, une partie de cette légitimation repose également sur la confiance que le médecin place dans la capacité de l'infirmière à recueillir ou pas les informations médicales et à dépasser ainsi ses fonctions habituelles.

Au point de départ de cette nouvelle collaboration, la formation des paramédicaux, autant en terme d'acquisition de nouveaux savoirs que dans l'acceptation d'exercer de manière différente un métier. La collaboration ne pourra se faire que si la place de chacun des professionnels est perçue à sa juste valeur, il ne s'agit pas de former les infirmières comme des « externes » ou comme de « petits médecins », mais bien d'optimiser les acquis et connaissances d'un professionnel de santé après plusieurs années d'expérience au sein même d'une spécialité. La nouvelle réforme LMD (pour « Licence-Master-Doctorat ») semble pouvoir répondre à cette évolution, car elle désigne à la fois une mobilité dans la formation des professionnelles de santé, mais aussi, entre les disciplines. L'ouverture d'un nouveau master au mois de novembre 2009 à l'EHESP (l'Ecole des Hautes Etudes de Santé Publiques) en partenariat avec l'université de Marseille Méditerranée correspond au profil tant attendu de l'infirmière de pratique avancée. Prenant exemple sur les pays anglo-saxons, il offre une nouvelle perspective pour les infirmières de recevoir à la fois une formation alliant les sciences médicales et les sciences infirmières.

### Caractéristiques de la fonction d'infirmières de pratique avancée :

Dans son domaine d'activité spécifique, l'infirmière de pratique avancée aborde les situations de soins des patients et de leur entourage sur une perspective infirmière.

Elle dispense des soins infirmiers experts dans un domaine spécifique

Elle est en outre habilitée à dispenser des soins dans le domaine du diagnostic et de la prescription selon les modalités de supervision médicale (protocole, prescription anticipée...) fixées par la réglementation encadrant son exercice professionnel

Elle inscrit son action en complémentarité avec celle des autres professionnels de santé et du secteur social composant l'équipe interdisciplinaire

L'infirmière de pratique avancée est une infirmière DE qui a validé une formation universitaire de 2ème cycle alliant sciences médicales et sciences infirmières.

Source : Réseau de pratique avancée, Conseil International des Infirmières (2002)

Par le biais de cette formation, l'infirmière retrouve une posture légitime dans la collaboration et une complémentarité entre médecin et infirmière. La loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire) dans l'article 51 participe également à l'élaboration de cette complémentarité en permettant l'élaboration de protocole de coopération. Une nouvelle organisation des soins, de prise en charge et des modes d'exercice partagés pourront ainsi se développer et répondre aux besoins de santé de la population. Il est bien précisé par la loi que le professionnel n'interviendra que « dans les limites de ces connaissances et de son expérience ». Comme la recherche, les

coopérations devraient tirer les soins courants vers le haut et permettre ainsi l'ouverture de nouvelles perspectives, l'amélioration et la continuité des soins et une véritable culture commune aux métiers médico-soignants.

Tout le monde reconnaît l'intérêt de la formation continue et de la spécialisation, mais peu de gens s'intéressent à l'expérience clinique. Au regard des pratiques avancées et d'une formation universitaire reconnue comme le master de Sciences Cliniques Infirmières, il va résulter une reconnaissance de l'expérience clinique au niveau infirmier et même, une expertise. Si l'on prend l'exemple de la cancérologie, habituellement, c'est le médecin qui reconduit la chimiothérapie après avoir vu la numération de formule sanguine. Dorénavant, une infirmière de pratique avancée (toujours dans le cadre d'un projet médical bien défini) peut avoir des compétences dans ce domaine et faciliter ainsi l'organisation et le suivi des malades en chimiothérapie. Les travaux de Yann Bourgueil en 2005 dans Question d'Economie de la Santé IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) montrent que les soins primaires ou soins ambulatoires peuvent être un lieu privilégié pour la pratique avancée infirmière avec la prévention, l'éducation, la coordination des soins.

**Définition adoptée en 2002 par le Conseil International des Infirmières concernant les infirmières de pratique avancée :**

« L'infirmière de pratique avancée, ou infirmière spécialiste : experte, est une infirmière diplômée d'Etat ou certifiée qui a acquis les connaissances théoriques et le savoir-faire nécessaires aux prises de décisions complexes, de même que les compétences cliniques indispensables à la pratique avancée de son métier, pratique dont les caractéristiques sont déterminées par le contexte dans lequel l'infirmière sera autorisée à exercer. Une formation de base de niveau maîtrise (Master's Degree) est recommandée »

Aujourd'hui, l'infirmière de pratique avancée exerce dans les pays anglo-saxons et aux USA où le partage des tâches et des compétences dans le domaine de la santé, ne se pose pratiquement plus. Il est temps de concentrer nos efforts vers une telle évolution du métier d'infirmière et veiller à son expansion dans de bonne condition, car elle participe et s'intègre parfaitement à la triple mission de soins, recherche, et enseignement des Centres Hospitaliers Universitaires. Pour aider

les professionnels de santé à rédiger des protocoles de coopération éligibles au titre de l'article L. 40 11-2 du code de la santé publique et faciliter ainsi leurs instructions par l'ARS (L'Agence Régionale de Santé) et la HAS. Un guide méthodologique tome 2 « Elaboration d'un protocole de coopération – Article 51 de la loi HPST » est mis à la disposition des professionnels de santé à l'adresse suivante :

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- BERLAND Y., BOURGUEIL Y., juin 2006, « Cinq expérimentations de coopérations et de délégations de tâches entre profession de santé », Rapport, 135 p.
- BOURGUEIL Y., MAREK A., MOUSQUES J., juin 2005, « La participation des infirmières aux soins primaires dans six pays européens en Ontario et au Québec », bulletin d'information en économie de la santé, n°95, 12 p.
- POUTOUT G., AUGÉ P., CABE MH., et al, février 2008, « Réalisation d'une étude sur l'évaluation qualitative des expérimentations de coopération entre professionnels de santé », Rapport Final, 108 p.
- HAUTE AUTORITE DE LA SANTE, juillet 2010, Coopération entre professionnels de santé, « Conditions de succès et retour sur les expérimentations de 2004 à 2007 », Guide Méthodologique - Tome 1, 40 p.
- BENNER P., De novice à expert, excellence en soins infirmiers, Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 252 p.
- VASSEUR R., plan stratégique de l'AP-HP 2010/2014 « Groupe évolution des métiers et des coopérations », Rapport, 46 p.

## R E N C O U T R E S . . .

### Un nouveau traitement dans la prise en charge du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) chronique de l'adulte : Revolade® (eltrombopag)

**Le Laboratoire GlaxoSmithKline annonce la mise à disposition de sa nouvelle spécialité, Revolade® (eltrombopag)**, indiquée chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). REVOLADE® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Revolade® est le 1<sup>er</sup> agoniste du récepteur à la thrombopoïétine (TPO-R) par voie orale visant à augmenter la production de plaquettes et représente une nouvelle alternative thérapeutique dans la prise en charge de patients atteints de PTI chronique réfractaires aux traitements conventionnels.

Revolade® a fait l'objet d'un développement clinique large dans le PTI.

Il augmente significativement le taux de plaquettes médian dès la 1<sup>ère</sup> semaine. La réponse plaquettaire est maintenue tout au long de la période de traitement (études TRA100773B et RAISE).

Il réduit significativement les saignements : réduction de 76 % du risque relatif de saignement (étude RAISE).

Il réduit significativement les traitements concomitants et le recours aux traitements de secours (étude RAISE).

La commission de la Transparence considère que Revolade® partage l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) de NPLATE® dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

D'après une conférence de presse de GSK

## Le PF-02341066, crizotinib

FRANÇOIS GOLDWASSER - Cancérologie, GH Cochin

Le **crizotinib** est une molécule développée par les laboratoires Pfizer. Sa formule chimique est  $C_{21}H_{22}N_2O$  et son poids moléculaire est de 450,34 Daltons. Il s'agit d'un **inhibiteur sélectif des sites tyrosine kinases des récepteurs c-Met/hepatocyte growth factor (HGFR) et ALK (« anaplastic lymphoma kinase »)**. Le **crizotinib** inhibe également la phosphorylation de leurs variants, produit du gène HGFR muté et protéine de fusion ALK, à la fois *in vitro* et *in vivo*. Le gène ALK est situé sur le chromosome 2, en 2p23.1. Son réarrangement, par inversion du bras court du chromosome 2, ou par translocation d'un matériel d'un autre chromosome, est responsable de l'activation permanente de son activité tyrosine kinase intra-cellulaire<sup>(1,2)</sup>. Celle-ci facilite l'activation des voies de signalisation PI3K/AKT, MEK/ERK, et PLC. Près de 5% des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire primitif ont un réarrangement de ALK avec EML4, gène également situé sur le chromosome 2 et codant pour

« l'Echinoderm microtubule associated protein like 4 ». Cette anomalie semble plus fréquente chez des patients, atteints d'adénocarcinome, en particulier avec présence de cellules en « bagues à châtons », jeunes, non-fumeurs, et non porteurs de mutation du rec-EGF et non porteurs de mutation de k-ras<sup>(3)</sup>. Il ne s'agit pas donc pas de la même population que les répondeurs aux inhibiteurs du rec-EGF (adénocarcinome, de la femme, non fumeuse, asiatique).

Bang Y. et coll ont présenté à l'ASCO 2010<sup>(4)</sup>, une étude de phase II chez les patients sélectionnés pour l'anomalie tumorale par FISH. Sur un effectif de 82 patients (43H/37F), dont 56% de caucasiens, 96% d'adénocarcinomes métastatiques, prétraités (plus de 50% des patients avaient reçu au moins deux lignes de traitement), **le taux de réponse objectif est de 57%**. De plus, on peut noter que 87% des patients sont en non-progression tumorale à 2 mois. Suite aux résultats communiqués à l'ASCO 2010 par Y. Bang et coll, qui eux-mêmes sont cohérents avec ceux

de Shaw AT et coll.<sup>(5)</sup>, un essai de phase III international compare le **crizotinib** à un standard de 2<sup>e</sup> ligne de cancer pulmonaire non à petites cellules, pemetrexed ou docetaxel, en monothérapie. L'inclusion est conditionnée par la **détection, par FISH, d'un évènement tumoral sur le locus d'ALK**, soit une translocation, soit une fusion. Une étude de phase II associée est offerte aux patients ALK+ en progression dans le bras chimiothérapie standard ou prétraités par plus d'une ligne de chimiothérapie.

Le **crizotinib** est développé à la dose de 250 mg deux fois par jour, per os, en continu. Comme la plupart des ITK, c'est un substrat du cytochrome-P450 3A4. Les résultats de l'étude de phase III d'enregistrement sont donc attendus avec impatience, elle conduirait à un pas de plus dans l'individualisation thérapeutique dans les cancers pulmonaires à partir des caractéristiques tumorales moléculaires. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### RÉFÉRENCES

- 1-Christensen JG, Burrows J, Salgia R. c-Met as a target in human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer Letters*; 225: 1-26, 2005.
- 2-Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*; 199: 330-358, 2004.
- 3-Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et coll. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbour EML4-ALK. *J Clin Oncol*; 27(26): 4247-4253, 2009.
- 4-Bang Y, Kwak EL, Shaw A, et coll. Clinical activity of the oral ALK inhibitor, crizotinib (PF-02341066), in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Proc Am Assoc Clin Oncol, Abst 3*, 2010.
- 5-Shaw AT, Costa DB, Iafrate AJ, et coll. Clinical activity of the oral ALK and MET inhibitor PF-02341066 in non-small-cell lung cancer with EML4-ALK translocations. *J Thorac Oncol*; 4(9): S305-S306, 2009.



## Nouvelle indication\* pour Sutent® dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas

Actuellement, les options thérapeutiques dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNETs) au stade avancé sont limitées.

Pour comprendre l'intérêt de Sutent®, il est essentiel de rappeler que les pNETs surexpriment de nombreux facteurs de croissance tels VEGFR (récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire) ce qui suggère une activation autocrine de la voie VEGF pour promouvoir la croissance tumorale. D'autres voies de signalisation telles que PDGF (platelet derived growth factor) rentrent également en jeu.

Première thérapie multicibles dans la prise en charge des pNETs, Sutent® représente une nouvelle ère dans le domaine des thérapies ciblées pour traiter les pNETs bien différenciées en progression non résecables ou métastatiques. Une étude pivotale récente coordonnée par le Pr E. Raymond a permis l'obtention d'une extension d'indication de Sutent® le 29 novembre 2010 dans les pNETs :

« Sutent® est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNETs) non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte. L'expérience du traitement par Sutent® en première ligne est limitée. »

« Sa prise orale appréciée par les patients, permet d'éviter l'hospitalisation. Son profil de tolérance à une dose journalière de 37,5 mg apporte une belle valeur thérapeutique à Sutent® » a précisé E. Raymond.

Comme le souligne le Dr Jérôme Krulik, Directeur médical BU Oncologie France Pfizer, « Pfizer Oncologie est particulièrement fier et heureux d'étendre l'indication de Sutent® aux tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas (pNETs) en progression, non résecables ou métastatiques afin d'apporter une solution thérapeutique nouvelle dans un domaine où les besoins médicaux sont importants.

La prise en charge de cette pathologie rare est organisée au sein d'un réseau d'experts, RENATEN (Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro- Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires), d'une société savante française, GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines).

Nous sommes également fiers que l'étude pivotale internationale ayant abouti à cette extension d'AMM ait été coordonnée par le Pr E. Raymond et conduite par une majorité d'experts français, ce qui témoigne de la vitalité et de la qualité de la recherche en oncologie en France ».

D'après un communiqué de presse de PFIZER



Bristol-Myers Squibb

## Sprycel® (dasatinib) dans la LMC à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique

**Sprycel® (dasatinib)** a obtenu l'AMM dans le traitement de première intention d'adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique (LMC-PC). Une alternative thérapeutique plus efficace et un nouvel espoir pour les patients.

Cette nouvelle indication s'appuie sur les résultats de l'étude DASISION à 12 mois, présentés au 15<sup>ème</sup> Congrès de l'EHA en juin 2010. Cet essai international de phase III, en ouvert, randomisé, portait sur 519 patients atteints de LMC-PC récemment diagnostiqués, randomisés pour recevoir dasatinib 100 mg (Sprycel®) une fois par jour vs imatinib 400 mg une fois par jour.

Les résultats de l'étude DASISION ont été actualisés au congrès de l'ASH à Orlando avec la présentation des données à 18 mois et démontrent **une réponse cytogénétique complète (RCyC) et une réponse moléculaire majeure (RMM) plus rapides et à des taux supérieurs avec Sprycel® (dasatinib)** par comparaison avec l'imatinib.

D'après un communiqué de presse de BMS

## Lancement de Levact® par le laboratoire Mundipharma

Le chlorhydrate de bendamustine, principe actif de Levact®, est un nouvel anticancéreux associant dans sa structure chimique un groupement alkylant et une structure analogue des purines (1) Étude Léonie). Son profil pharmacologique original explique l'absence de résistance croisée avec les alkylants classiques.

Levact® est indiqué dans:

- Le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée (2) Étude Knauf).
- Le traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association (3) Étude Kahl).
- Le traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie - Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib (4) Étude Pönisch).

(1) Leoni LM., Bailey B., Reifert J., Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. Clin Cancer Res 2008 ; 14 : 309-17.

(2) Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine versus chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia. J Clin Oncol 2009 ; 27(26) : 4378-84.

(3) Kahl B, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab refractory, indolent B-cell non-Hodgkins lymphoma. Cancer 2010 ; 106-14.

(4) Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone - a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol (2006) 132 : 205-12.

D'après un communiqué de presse de Mundipharma