

# Réflexions

en Médecine Oncologique

**27**  
Tome 5  
décembre  
2008

## Dossier

### La relation médecin-malade en cancérologie



Coordination scientifique :  
François Goldwasser

#### Prescrire

Traiter par... Topotécan oral

#### Technique et pratique

La vertébroplastie :  
technique et résultats en oncologie

#### Congrès

Focus sur l'ESMO 2008

#### Histoire de la médecine

La découverte du gène  
de l'érythropoïétine.  
25 ans déjà

ISSN : 1767-655X

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

La relation médecin-patient et plus généralement soignant-soigné a été la grande absente de la faculté de médecine. Pourtant, depuis les états généraux du cancer, s'est amplifiée l'attente clairement exprimée par les patients, d'avoir accès à une relation de qualité respectant un certain nombre de pré-requis :

## La relation médecin-malade : paroles d'expert et paroles humaines.

- Le patient s'attend à être considéré comme une personne avant d'être considéré comme une maladie. Donc à être pris en compte dans sa globalité, sa complexité d'être singulier et social.

- Le médecin n'est pas remis en cause dans sa position d'expert d'une maladie et de traitements. Il lui est demandé d'avoir la modestie de noter que le malade est pour sa part, expert de sa vie, seul à même de juger si ce qui lui est proposé vis-à-vis d'une maladie s'intègre avec pertinence dans son existence, fait sens.

Il est souhaitable que le médecin acquiert des connaissances théoriques de base sur la relation soignante, la dimension psychique et relationnelle du soin, les répercussions de la maladie grave pour le patient. Ses stratégies pour faire face à l'angoisse générée par l'annonce. Il doit avoir conscience également que toute rencontre avec un patient a un impact sur lui, soignant, et pouvoir identifier les stratégies pour faire face à l'angoisse générée par la rencontre.

Enfin, il doit savoir définir un cadre pour l'accompagnement et la prise en charge du patient et progressivement apprendre l'ajustement relationnel et les techniques de communication qui l'accompagnent.

Bref, la relation médecin-malade et la communication, ne sont pas du "bla bla", un poncif, mais le cœur du métier jusqu'à présent trop négligé. Être humain, ce n'est pas être gentil mais donner une place à la personne.

Dans un livre à paraître prochainement, nous développons les aspects théoriques et pratiques de la relation médecin-malade en cancérologie <sup>(1)</sup>. Ici, nous avons souhaité simplement, en y consacrant un dossier, donner quelques repères, quelques clés très pratiques, pour aider le médecin dans des situations difficiles d'annonce, telles que l'arrêt des chimiothérapies.

*1 La relation médecin-malade en cancérologie. De la théorie à la pratique. Coordiné par F Goldwasser. JBH Santé. A paraître, 2009.*



## RÉDACTEUR EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris

## 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 DUSSET, Cochin, Paris  
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris  
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris  
Martin HOUSSET, HEGP, Paris  
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris  
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris  
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Louis, 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  
Anne-Claire HARDY-BESSARD,  
Clinique d'Armorique, St Brieuc  
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  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI  
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trimestre 2008

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

## SOMMAIRE

- 263** Edito : La relation médecin-malade :  
paroles d'expert et paroles humaines. ————— François Goldwasser

## DOSSIER

### LA RELATION MÉDECIN-MALADE EN CANCÉROLOGIE

- 266** Annoncer le diagnostic de cancer. Le dispositif d'annonce ————— Jean-Philippe Durand  
**270** Evoquer un pronostic ————— Pascale Vinant  
**274** Le point de vue des malades ————— Françoise May Levin  
**278** L'arrêt des traitements anti-tumoraux ————— François Goldwasser  
**280** Proposer un essai thérapeutique de phase I ————— François Goldwasser

### IMAGERIE

- 283** Bilan d'extension tumorale à l'aide de la tomographie par émission de  
positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG)  
dans les cancers de l'ovaire et du col utérin ————— Dany Grahek

### PRESCRIRE

- 288** Traiter par... Topotécan oral (Hycamtin, gélules à 0,25 et 1 mg) — François Goldwasser

### TECHNIQUE ET PRATIQUE

- 291** La vertébroplastie : technique et résultats en oncologie ————— Antoine Feydy

### PSYCHO-ONCOLOGIE

- 295** La dépression en cancérologie ————— Pascal Rouby

### CONGRÈS

- 300** Focus sur l'ESMO 2008 ————— Olivier Gilliot, Bertrand Billemont

### ARTICLE DU MOIS

- 303** Cancers et infection VIH ————— Achille Aouba

### HISTOIRE DE LA MÉDECINE

- 305** La découverte du gène de l'érythropoïétine. 25 ans déjà ————— Nicole Casadevall

### 273, 304 RENCONTRES

### 263 ABONNEMENT

## COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Delphine AMSELLEM-OUAZANA, Cochin, Paris  
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Pascal COHEN, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif  
Anne-Claire HARDY-BESSARD, St-Brieuc  
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris

Pierre KHALIFA, Paris  
Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris  
Stanislas ROPERT, Lariboisière, Paris  
Jean-Marie TIGAUD, Hôtel Dieu, Paris  
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

# Annoncer le diagnostic de cancer

## Le dispositif d'annonce

JEAN-PHILIPPE DURAND

Centre de Coordination en Cancérologie, Hôpital Cochin – AP-HP

### Douze conseils pratiques

Savoir annoncer une mauvaise nouvelle, cela s'apprend !  
Ce n'est pas une question de don ou de talent.

- 1 • Ne pas improviser : connaître le dossier, avoir réfléchi aux points difficiles à aborder.
- 2 • Être au calme : panneau « ne pas déranger » sur la porte, téléphone(s) et bip éteints
- 3 • Se donner du temps pour annoncer : 30 à 45 minutes de consultation, être assis, parler lentement, accepter le silence
- 4 • Autoriser et encourager un membre de l'entourage ou la personne de confiance à être présent
- 5 • S'exprimer dans un langage courant, en évitant les termes médicaux trop techniques : des mots simples, des phrases courtes
- 6 • Commencer par poser des questions pour savoir ce que sait ou a compris le patient
- 7 • Respecter les réticences du patient à ne pas vouloir "tout" savoir
- 8 • L'annonce est un dialogue : un médecin doit savoir se taire et savoir écouter.
- 9 • S'assurer, au fur et à mesure de la consultation, que les messages sont compris par le patient.
- 10 • Avoir à l'idée que le patient est "sidéré" par l'annonce de cancer et que sa capacité d'intégration des informations va donc être limitée.
- 11 • Favoriser l'échange, le dialogue, la discussion. Inciter le patient à poser des questions
- 12 • Éviter la fausse réassurance. Donner des objectifs précis, positifs et réalistes.

### mots-clés

Dispositif d'annonce  
Diagnostic de cancer



## Le dispositif d'annonce

### ■ Contexte

Lors des premiers états généraux des malades qu'organisent la Ligue nationale contre le cancer en 1998, une majorité de patients rapportent les mauvaises conditions dans lesquelles s'est faite leur annonce de diagnostic de cancer. En 2003, le Plan Cancer va prendre en compte cette revendication et consacrer une mesure à définir les conditions pratiques de l'annonce pour « permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie » (mesure 40). Se met alors en place, d'abord dans une cinquantaine d'établissements "pilotes" puis, à partir de 2006, dans l'ensemble des services prenant en charge des patients atteints de cancer, le dispositif d'annonce.

### ■ Les quatre temps du dispositif d'annonce

Le dispositif d'annonce ne se limite pas à une consultation d'annonce isolée entre un médecin et son patient. C'est une démarche qui permet au patient d'être pris en charge et accompagné, dès le diagnostic, par une équipe pluri-disciplinaire, associant médecins et soignants, ville et hôpital. Il comprend quatre étapes successives distinctes.



### Le temps médical

Il comprend idéalement deux consultations distinctes : la première consacrée à l'annonce du diagnostic de cancer, la seconde présentant la proposition thérapeutique établie d'après le référentiel ou à l'issue de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP – mesure 31). L'annonce doit être toujours faite par le médecin impliqué directement par la mise en œuvre et la surveillance du projet thérapeutique. Le médecin doit également expliquer les effets secondaires des traitements et présenter les possibilités de soins de support. Il est important de permettre au patient de poser ses questions sur chaque point abordé. Le projet thérapeutique est ensuite formalisé par un écrit qui sera remis ultérieurement au patient : le Programme Personnalisé de Soins (PPS). Celui-ci indique le nom et les coordonnées du médecin référent et, sous forme de calendrier, le plan théorique de traitement ainsi que les différents examens et consultations prévus.



### Le temps d'accompagnement soignant

La consultation infirmière succède au temps d'annonce médicale, si possible quelques jours après. C'est un élément clef du dispositif. Elle est assurée par un soignant qui a une expérience professionnelle en cancérologie, qui connaît les pathologies cancéreuses et les traitements appliqués dans le service. La consultation infirmière ne doit pas se réduire à un temps d'organisation des rendez-vous (consultation d'anesthésie, pose de chambre implantable, date de chimiothérapie, etc.).

C'est un temps d'écoute et de reformulation qui permet au patient de reparler de ce qui lui a été annoncé par le médecin. Le soignant pourra compléter ou ré-expliquer les informations ; il incitera le patient à poser les questions suscitées par l'annonce médicale. Puis, il présentera l'organisation du projet thérapeutique, en insistant sur les modalités pratiques de réalisation et ses effets secondaires. Dernièrement, ce temps d'accompagnement permet aussi d'apprendre à mieux connaître le patient : situation sociale et professionnelle, familiale, cadre de vie, loisirs, ... Le temps soignant s'achève par l'organisation pratique des rendez-vous.



### Le temps dédié aux soins de support

La meilleure connaissance du patient, par le médecin et surtout par le soignant lors de la consultation infirmière, va conduire à impliquer d'autres professionnels de santé pour aider et accompagner le malade. Diététicienne, psychologue et assistante sociale doivent intervenir précocement et réaliser une évaluation de ses besoins. La diététicienne réalisera une évaluation de l'état nutritionnel, proposera des régimes adaptés et/ou des suppléments nutritionnels, donnera des conseils alimentaires à suivre pendant le traitement. L'assistance sociale évaluera la situation socio-professionnelle du patient ; elle l'informerait également des aides disponibles, auprès des collectivités et des associations de patients. Le psychologue contribuera à la reformulation de l'annonce, dépistera la fragilité psychique et selon le souhait du patient, proposera un suivi pendant toute la durée du traitement. D'autres professionnels peuvent également être impliqués : stomathérapeute, kinésithérapeute, ergothérapeute, ...



### Le temps de relation avec la médecine de ville

C'est un temps essentiel du dispositif d'annonce. Il est indispensable que le patient garde le contact avec le médecin traitant qu'il a choisi. Aussi la continuité des soins entre l'hôpital et la ville ne peut-elle exister que si le médecin traitant est informé de ce qui a été annoncé au malade, du projet thérapeutique, des effets secondaires attendus et des éléments de pronostic.

Compte-rendus opératoires, de consultation d'annonce et de RCP ainsi que le PPS doivent lui être transmis. L'information doit se faire dans les meilleurs délais, si possible en temps réel. Le médecin traitant va grandement contribuer à une meilleure compréhension par le patient de son diagnostic et du déroulement du traitement. Il assure ensuite le suivi du patient à domicile, en étant le médecin de premier recours. Il est aussi celui qui rédige la demande d'exonération du ticket modérateur (100%).



## La consultation médicale d'annonce

L'annonce d'un diagnostic de cancer est toujours traumatisante. C'est un moment difficile pour le patient, c'est aussi une consultation difficile pour le médecin.

C'est pourquoi :

> **Une consultation d'annonce se prépare.** Avant de rencontrer le patient, il est nécessaire d'avoir une connaissance détaillée de son histoire clinique, de savoir quelle(s) stratégie(s) thérapeutique(s) pourront lui être proposée(s), d'avoir réfléchi au rapport bénéfice/risque des différentes options, aux questions de l'évolution de la maladie, du pronostic, des conséquences dans la vie du patient. Il faut avoir anticipé les questions probables du patient. Il est également nécessaire d'identifier quels vont être les points difficiles de l'annonce et de réfléchir à la façon dont on les abordera. Il est important que cette consultation soit structurée préalablement.

> **En présence du patient,** il est nécessaire d'adapter le discours médical à ce que sait le patient, à ce que peut comprendre le patient, à ce qu'il accepte d'entendre le patient. Pour cela, il faut être attentif aux réactions du patient et ne pas hésiter à lui poser des questions ouvertes, en lui laissant le temps d'y répondre. Il ne faut pas se contenter d'énoncer des informations médicales sur le diagnostic et le traitement : le "colloque singulier" n'est pas un monologue bien rôdé ! Chaque annonce de cancer est différente ; le médecin doit avoir la connaissance du malade et pas seulement de sa maladie. De plus, il est important de proposer des objectifs thérapeutiques positifs mais réalistes, qui pourront être atteints, afin d'offrir au patient un espoir qui soit à sa juste hauteur. Le projet thérapeutique ne doit pas se limiter au seul énoncé du traitement anti-tumoral ; le lien médecin-malade ne peut se construire exclusivement autour de la possibilité d'administrer ou non une chimiothérapie. Cela est vrai dès la consultation d'annonce qui va être la première pierre de cette relation.

> **Après la consultation**, il faut s'interroger sur ce qui s'est dit et sur ce qui a pu être compris par le malade afin d'identifier les points à reprendre lors d'une prochaine consultation. Les différents éléments d'information délivrés doivent être écrits dans le dossier afin que les autres professionnels soient au courant de ce que sait le malade. Il faut également signaler les informations qui n'ont pu être délivrées ou qui semblent avoir été mal intégrées par le patient afin que le soignant sache sur quelles bases se déroulera la consultation infirmière.

## Conclusion

Les consultations d'annonce constituent les fondations de la relation thérapeutique qui va se construire entre médecins, équipe soignante et un patient. Cette rencontre singulière débute dans une violence inévitable. Apprendre à annoncer, maîtriser certaines techniques de communication, préparer ces temps d'annonce permet de limiter la force et l'impact du traumatisme. S'il n'y a pas de "bonne" annonce d'une "mauvaise" nouvelle, il existe par contre des modalités et des conditions pratiques qui améliorent l'acceptabilité de l'annonce. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

**Le Plan Cancer** : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/index2.htm>  
**Recommandations nationales sur la mise en place du dispositif d'annonce dans les établissements de santé** : [http://www.e-cancer.fr/vi/fichiers/public/recommandations\\_nationales\\_da\\_nov\\_05.pdf](http://www.e-cancer.fr/vi/fichiers/public/recommandations_nationales_da_nov_05.pdf)  
**Documents explicatifs sur la mise en place du dispositif d'annonce** : [http://www.e-cancer.fr/Les-Soins/Dispositif-annonce/Documents/op\\_com\\_fichiers-it\\_646-la\\_1-ve\\_1.html](http://www.e-cancer.fr/Les-Soins/Dispositif-annonce/Documents/op_com_fichiers-it_646-la_1-ve_1.html)  
**Annoncer une mauvaise nouvelle** : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle_vf.pdf)  
**Le dispositif d'annonce : le point de vue de l'Institut National du Cancer**. *Oncologie 2006 ; 8 : HS91-93*  
**Les enjeux du dispositif d'annonce : le point de vue de la Ligue nationale contre le cancer**. *Oncologie 2006 ; 8 : 515-517*

# Bulletin d'abonnement

RéfleXions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an, soit 5 numéros et hors-série

▶ Déductible de vos frais professionnels



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.

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

<b>Médecin</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
<b>Institution</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
<b>Interne/Étudiant</b> (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
<b>Etranger</b> (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

**Règlement :**

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

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

Cryptogramme : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Date d'expiration : | | | | | | | |

Signature :

# Evoquer un pronostic

PASCALE VINANT

Unité mobile de soins palliatifs. Groupe hospitalier Cochin  
Saint Vincent de Paul. Paris

## résumé

Aborder un pronostic diffère d'une annonce diagnostique en raison de son retentissement sur le patient, de l'incertitude qui persiste et des difficultés plus grandes ressenties par les médecins. Les enjeux de cette annonce sont nombreux : promouvoir le respect de l'autonomie de la personne, éviter une obstination déraisonnable, améliorer les conditions de fin vie. Evoquer un pronostic nécessite de positionner la relation médecin-malade sur une démarche éthique. La prudence est au centre de ce processus. Les repères pour aborder cette situation sont la progressivité et la précocité dans l'annonce, l'intégration de l'information pronostique au projet de soin et à un accompagnement, une approche collective.

## mots-clés

Pronostic  
Information  
Éthique



## Introduction

Les patients, selon des études anglo-saxonnes récentes, même en situation de maladie cancéreuse métastatique, veulent être informés du pronostic<sup>(1)</sup>. Ils sont cependant au fur et à mesure de l'évolution de la maladie moins nombreux à souhaiter connaître le pronostic et préfèrent une information qualitative (incurabilité, ordre de grandeur du temps qu'il reste) plutôt que quantitative. Les questionnements autour de cette annonce sont nombreux. Faut-il dire, jusqu'où aller dans l'information sans risquer d'entraîner une perte d'espoir et une angoisse de mort massive, comment faire face à l'ambivalence, quand débiter cette information ? Si le dispositif d'annonce et les différentes recommandations face à une mauvaise nouvelle<sup>(2)</sup> s'appliquent à cette situation, une réflexion spécifique est nécessaire.



## Du diagnostic au pronostic

Annoncer un cancer repose sur des données objectives prouvées par des examens histologique, biologiques, et d'imagerie. Enoncer un pronostic est une supposition sur l'avenir qui fait intervenir la capacité de jugement du médecin. A partir de faits objectifs et sur la base d'un raisonnement, mais aussi d'intuition ou d'impression clinique, la formulation d'un pronostic va se dégager. En cancérologie, c'est intégrer les données statistiques qui fournissent les médianes de survie par pathologie à des données pronostiques individuelles (réponse aux traitements anti-tumoraux, index de performance, état nutritionnel, état inflammatoire, comorbidités). Les médecins sont réticents face à la formulation d'un pronostic en raison de l'incertitude qui persiste souvent et de la toujours possible arrivée d'innovations thérapeutiques. La crainte, compte tenu de l'incertitude, est de ne plus être dans une position de médecin mais de « prophète »<sup>(3)</sup>.



## Pourquoi évoquer un pronostic ?

### ■ Pour promouvoir le respect de l'autonomie de la personne malade

Que ce soit en situation d'incurabilité où la question de la balance quantité et qualité de vie se pose ou en fin de vie où des décisions sont à prendre (arrêt et limitation de traitement, ordre de non réanimation, prescriptions anticipées, lieu de soin, sédation...) l'information du patient est la condition de sa participation au processus décisionnel.

### ■ Pour éviter une obstination déraisonnable

La poursuite des traitements anti-tumoraux peut relever d'une obstination déraisonnable dès lors que les contraintes et les toxicités imposées ne sont plus proportionnées aux bénéfices ou ne font plus sens pour le patient. Selon un travail d'enquête récent <sup>(4)</sup>, l'épreuve que constitue une annonce pronostique pour les médecins est telle, que ceux-ci cherchent souvent à l'éviter avec pour corollaire, le maintien inadapté de ces traitements, faute de pouvoir aborder la question avec les patients.

### ■ Pour améliorer les conditions de fin de vie

L'anticipation est un point clé dans la qualité d'une prise en charge palliative. Il s'agit de prévoir à l'avance ce qu'il va pouvoir se passer sur le plan somatique (symptômes et complications) de manière à éviter les situations de crise et de détresse. Cette organisation à l'avance des réponses en cas d'aggravation nécessite une information du patient.



## Les risques de cette annonce

### ■ Trop dire

Les annonces non progressives, le tout dire : « vous allez mourir », le non respect des mécanismes de protection psychiques du patient ou de sa volonté de ne pas entendre exposent au risque d'effondrement de la personne. Brutalement privée d'espoir, d'inscription dans un futur, le patient peut littéralement perdre pied, être confronté à une angoisse de mort massive, à un syndrome dépressif sévère, voire formuler une demande de mort.

### ■ Ne pas dire

Cette attitude se manifeste par des réponses d'évitement face aux questions posées par le patient « pour l'instant ce n'est pas

le problème », des réponses de fausse réassurance « ne vous inquiétez pas » voir des mensonges. La protection du patient qui est recherchée est illusoire et éphémère. La communication s'altère. Il en résulte un isolement progressif du patient qui majore sa détresse. Les familles, elles, informées, et les soignants, doivent faire face au regard et aux questions du patient, l'authenticité dans la relation n'est plus possible, le travail collectif est compromis.

### ■ Mal dire

Délivrer une information de nature pronostique sans prêter attention aux mots, aux attitudes, au corps, sans que cela s'inscrive dans une démarche d'accompagnement de la personne altère la relation de soin, engendre une sensation d'abandon et souvent de perte de confiance.



## Une situation éprouvante pour tous

### ■ Angoisse de mort et ambivalence

Evoquer un pronostic constitue un traumatisme pour la personne qui voit basculer son présent, mettre en jeu l'avenir de manière radicale. Le rapport du sujet dans sa temporalité, dans son identité, est ébranlé. L'angoisse de mort est le tiers présent dans la relation. Face à cette angoisse, les patients, et à un moindre degré leur entourage et les équipes vont souvent mettre en place des mécanismes de protection psychique <sup>(5)</sup>, inconscients. Ils sont fluctuants dans le temps, déconcertant dans la relation soignant-soigné. Les respecter, ne pas chercher à les bousculer est un impératif, ce qui rend la démarche d'information délicate, certaines fois impossible. Les mécanismes de défense massifs sont rares, la situation la plus fréquente est une ambivalence des patients dans leur souhait de savoir.

### ■ Une épreuve aussi pour celui qui annonce

De nombreux facteurs sont impliqués <sup>(6)</sup>: le sentiment d'impuissance, d'échec, de culpabilité, la peur de ne pas arriver à contrôler les réactions émotionnelles qui vont surgir, la peur de faire mal, la difficulté de maintenir l'espoir tout en restant réaliste, l'adaptation à des patients d'origine culturelle diverses. Identifier un pronostic de fin de vie, c'est aussi redéfinir le projet de soin : arrêter les chimiothérapies, ne pas transférer en réanimation, orienter en soins palliatifs. L'absence d'anticipation dans l'annonce pronostique à distance de la fin de vie expose le médecin à une double difficulté : celle de l'annonce et celle de la décision favorisant ainsi l'impression de « condamnation ».



## Comment mener un processus d'annonce pronostique ?

### ■ Une démarche éthique

Evoquer un pronostic ne relève pas que de compétences communicationnelles mais s'inscrit dans une démarche éthique. La prudence est au centre de ce processus. Prudence qui n'est pas un évitement mais une recherche exigeante d'attitudes et de décisions les plus ajustées au patient, à sa maladie, au contexte de soin, familial, social et culturel. Evoquer un pronostic grave, c'est aussi tenir compte de soi<sup>(7)</sup> parce qu'être en relation avec l'autre c'est d'abord être en relation avec soi. Les émotions que l'on ressent dans cette annonce ne sont pas à chasser ... car elles sont selon Pierre Le Coz, le chemin qui mène à une réflexion éthique et à une progression dans nos pratiques<sup>(8)</sup>. La peur nous rend sensible au principe de non malfaisance : ne pas faire mal, ne pas violenter les mécanismes de défense et permet de s'ajuster à ce que peut entendre la personne. Le respect qui naît face à la personne humaine conduit à une vigilance vis-à-vis du principe d'autonomie et motive la démarche d'information. La compassion vis-à-vis de la souffrance active le principe de bienfaisance, et incite à relier information, démarche d'accompagnement et engagement de non abandon<sup>(9)</sup>.

### ■ Un processus d'information progressif et précoce

Dire tout au long de la maladie les aggravations successives, informer tôt de la notion d'incurabilité, constitue des étapes que le patient peut intégrer progressivement. Cette précocité permet d'éviter que ne s'accumule en fin de vie, annonce pronostique, annonce de l'arrêt des anti-tumoraux, et gestion de l'aggravation. Le bon moment pour informer d'un pronostic grave confronte deux impératifs temporels : le rythme d'intégration de l'information du patient et le rythme de l'évolution de sa maladie. Attendre une demande d'information du patient, c'est risquer d'être en retard et empêcher toute anticipation. Annoncer trop tôt, c'est risquer de désespérer, de compromettre les capacités d'adaptation du patient à sa maladie, de faire violence par une information déconnectée d'une réalité somatique. Un discernement doit s'exercer sur le « bon moment » sur la base de données pronostiques objectives et d'une discussion pluridisciplinaire et pluri-professionnelle dans les cas difficiles.

### ■ Evoquer un pronostic est indissociable du projet de soin

Evoquer un pronostic, c'est associer une supposition sur ce qu'il va arriver à une organisation et une préparation de ce qui

est prévisible. L'approche progressive dans le dire s'intègre à l'élaboration du projet de soin qui n'est pas réduit à la prise en charge de la tumeur mais à l'ensemble de la personne. L'inscription précoce de l'importance de la qualité de vie, l'écoute du patient dans l'énoncé de ses priorités, permet de formaliser à chaque étape un projet de soin dans un esprit d'alliance thérapeutique avec le patient. L'équipe va s'appuyer sur un agir médical, c'est-à-dire l'énoncé des différentes options de soins envisageables pour anticiper, prévoir les différentes éventualités.

### ■ Evoquer un pronostic est indissociable d'une démarche d'accompagnement

Accompagner c'est être aux côtés du patient dans son cheminement face à la maladie et à l'aggravation et garantir des réponses vis-à-vis de l'angoisse et de la souffrance. C'est accepter que la direction du chemin soit un ajustement entre les connaissances du médecin et la personne malade dans sa totalité, ses besoins, ses volontés. Il s'agit aussi de permettre à la personne de vouloir vivre encore. Une confusion est fréquente entre ce que l'on prend pour une incompréhension du patient vis-à-vis de l'information pronostique et le refus de ce pronostic, la persistance d'une envie de vivre, d'un espoir de vivre. L'accompagnement vise à permettre à la personne de maintenir ouvert l'avenir, de maintenir un horizon, un espoir dont l'objet peut évoluer au cours du temps.

### ■ Savoir rester dans un registre médical et prendre appui sur l'incertitude

Opérer une distinction entre le savoir médical et l'expérience humaine face à la prise de conscience d'une fin possible est nécessaire. Il s'agit de bien différencier l'énoncé d'un pronostic médical d'une prédiction voire d'une condamnation. Les familles, et les patients, dans leurs réactions, appellent souvent cette distinction, en tentant en quelque sorte de faire taire le médecin qui prédit l'avenir : « Dieu seul sait ». Cette distinction transparait aussi dans la réponse que l'on formule à la question que pose les familles ou les patients : « il n'y a plus d'espoir alors ? ». Le médecin peut s'appuyer alors sur des constatations que l'on partage avec le patient : l'aggravation de la maladie, l'asthénie croissante, la perte d'efficacité des traitements à visée étiologique et confirmer que l'on est effectivement préoccupé par l'évolution de la maladie, que les traitements anti-tumoraux ne sont plus indiqués mais que les soins se poursuivent à visée symptomatique. Il est important de préciser que l'espoir appartient à un registre qui ne relève pas que du médical. La part d'incertitude qui persiste est rappelée, en particulier dans les demandes chiffrées de pronostic individuel, « cela dépasse les connaissances médicales, je ne lis pas l'avenir ». En s'appuyant sur l'incer-

titude et sa prévision plutôt que sur la prédiction et son annonce, le positionnement de la relation est ajusté au contexte du soin et permet une authenticité dans l'échange tout en offrant une sécurité vis-à-vis de l'angoisse.

### ■ Evoquer un pronostic : une approche collective <sup>(10)</sup>

Face à l'épreuve que constitue cette annonce, une approche collective est nécessaire. L'ambivalence fréquente des patients s'exprime au travers de discours et de demandes différents selon les interlocuteurs. De manière schématique, c'est plus rarement à l'oncologue que le patient va confier ses doutes

sur l'issue de sa maladie, celui-ci restant souvent jusqu'au bout de la prise en charge investi de l'espoir thérapeutique. La mise en commun, le partage, formalisé ou souvent informel permet de construire au cas par cas une réponse collective, évolutive qui s'ajuste dans le temps et avec chacun des protagonistes. Cette approche collective permet un apprentissage, une contenance, une solidarité mais également une humilité nécessaire. Au travers de la pluralité des regards, nous percevons la différence essentielle entre un savoir professionnel et le savoir vécu de celui qui traverse l'expérience dans sa profondeur et son intimité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PA and coll. Cancer patient preferences for communicating of prognosis in the metastatic setting. *Journal of Clinical Oncology* 2004 ; 22: 1721-1730.
2. Garderet L, Ollivier MP, Najman A, Gorin NC. L'annonce d'une mauvaise nouvelle. *Revue de la littérature. Oncologie* 2006 ; 8 : HS126-HS 131.
3. Christakis NA. *Death Foretold: Prophecy and Prognosis in Medical Care*. Chicago . University of Chicago Press, 1999.
4. Mino JC, Fournier E. *Les mots des derniers soins. Médecine et sciences humaines. Les belles lettres. Paris*. 2008.
5. Rusniewski M. *Face à la maladie grave*. Dunod, Paris, 1995.
6. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PA, Lobb EA and coll. Communicating with realism and hope : incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *Journal of clinical oncology* 2005 ; 23: 1278-1288.
7. *Annoncer une mauvaise nouvelle*. HAS. Février 2008.
8. Le Coz P. *Petit traité de la décision médicale*. Seuil, Paris 2007
9. Hirsch E. *L'éthique à l'épreuve de la maladie grave*. Vuibert, Paris
10. Vinant P. *L'annonce pronostique en fin de vie*. Dans : *Éthique, médecine et société*. Sous la direction d'Emmanuel Hirsch. Espace Ethique. Edition Vuibert. pp820-827 ; 2007

## RENCONTRES . . .

### Le site Internet de Novartis fait peau neuve et s'enrichit d'une médiathèque en ligne

Profitant de la refonte de son site institutionnel, Novartis France crée une **médiathèque en ligne** offrant une large sélection de ressources documentaires et multimédia accessibles et téléchargeables gratuitement. Films, études, colloques, dossiers de presse : cette médiathèque offre gratuitement aux professionnels de santé, mais aussi aux associations de patients, aux journalistes et au grand public une occasion unique de mieux comprendre et appréhender les aires thérapeutiques et les territoires de recherche de Novartis.

Le site institutionnel de Novartis France ([www.novartis.fr](http://www.novartis.fr) - [www.mediathequenovartis.fr](http://www.mediathequenovartis.fr)) figure parmi les 10 principaux sites du groupe, avec plus de 30 000 visites par mois.

Les thématiques proposées couvrent l'ensemble des aires thérapeutiques et des domaines d'expertise de l'entreprise : bien sûr sur oncologie, mais aussi cardiologie, rhumatologie, obstétrique, pédiatrie, urologie, gériatrie, immunologie, neurologie, psychiatrie et proximalogie.

D'après un communiqué de presse de Novartis

### AMM en polychimiothérapie pour la forme orale de Navelbine

  
Pierre Fabre

Les Laboratoires Pierre Fabre ont obtenu l'AMM français de la **forme orale de Navelbine®** - en polychimiothérapie - dans les indications cancer du poumon non à petites cellules et cancer du sein métastatique.

Dorénavant, Navelbine® Oral est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans ces deux indications. Cette nouvelle indication de Navelbine® Oral va donner plus de souplesse et de liberté aux patients en leur permettant d'être traité à domicile, que cela soit pour des traitements d'intercure en cas d'association avec d'autres chimiothérapies intraveineuses, ou pour des traitements « tout oral » en cas d'association avec d'autres chimiothérapies orales.

D'après un communiqué de presse de Pierre Fabre

## Le point de vue des malades

FRANÇOISE MAY LEVIN

Ligue contre le Cancer

### résumé

Peu d'affections, autant qu'un cancer, ne provoquent une telle palette d'émotions : effroi, angoisse, colère mais aussi désir de combattre, de gagner et vaincre la maladie.

Le médecin, ou plutôt les médecins, car il s'agit d'une équipe, amenés à prendre en charge de tels patients doivent savoir qu'ils représentent l'Espoir, mais aussi l'accompagnement, le soutien tout au long de la maladie.

Bien souvent, la simple consultation provoque une telle émotion qu'elle s'accompagne d'un état de sidération, paralysant le malade, l'infantilisant aux yeux du médecin, ce qui risque de fausser la relation entre ces deux partenaires.

Le parcours de la maladie va être émaillé d'étapes différentes : la première, celle de signes d'alarme, des premières inquiétudes, le conduisent au médecin généraliste



### La phase d'alarme : c'est celle du recours au généraliste

Ce que le patient attend de son généraliste, comme de tout médecin, c'est d'abord et avant tout une *compétence professionnelle*, ce qui implique une *écoute de qualité*, permettant d'éviter deux dangers : négliger les symptômes sous couvert de la banalité, ce qui amènerait un retard dans le diagnostic que ne pardonnera pas le patient. A l'opposé, le deuxième écueil serait de déclencher une série d'exams, et de les multiplier à outrance sans priorité motivée sur des signes objectifs. Or, les patients ne comprendront pas ce qu'ils interprètent comme une perte de temps.

Une exigence est partagée par la majorité des patients: des informations claires, sur la motivation de ces exams, leurs résultats et l'interprétation diagnostique : en clair,

#### Est ce que le médecin pense à un diagnostic de cancer?

Ainsi sera facilité le parcours ultérieur vers l'équipe spécialisée.

#### > Amorcer dès le départ la communication généraliste-spécialiste

Dés ce stade, la qualité de la communication entre le généraliste et le spécialiste va conditionner le déroulé du dialogue : qu'a dit le généraliste, comment a réagi son patient, qu'en a-t-il retenu, est-il entouré de proches "soutenants"? Cette communication, elle sera poursuivie tout au long du trajet, non seulement par lettres mais aussi en recommandant au patient de se faire suivre régulièrement par le généraliste, ainsi prêt à intervenir en cas de complications urgentes.

Ainsi seront réunies les conditions d'une prise en charge humaine et efficace.



### L'équipe spécialiste: un nouvel univers

**Qu'en attend le malade ?** : avant tout d'être "bien soigné" mais aussi de ne pas être réduit à la maladie, tout en étant considéré comme une personne : Etre respecté, dans sa dignité, être informé clairement, en fonction de sa réceptivité, pouvoir s'exprimer, et être partenaire, c'est-à-dire être guidé par le médecin, afin de pouvoir participer aux décisions chaque fois que possible

"Etre considéré comme un numéro": est une peur résiduelle du temps où l'individu était réduit à la maladie au mépris de la personne.. C'est ainsi que si certaines personnes souhaitent être prises en charge dans un grand centre hospitalier, d'autres donnent la préférence à une clinique, par un médecin ou un chirurgien de sa connaissance.

C'est au généraliste d'informer sur l'importance de **pouvoir bénéficier d'un travail en équipe, en pluridisciplinarité, de disposer d'un plateau technique approprié**, alors que si un traitement prolongé, telle une chimiothérapie peut se poursuivre dans un centre de proximité. Dans la grande majorité des cas, c'est donc lui qui va conseiller, orienter sur l'équipe ou les équipes de son choix, le choix définitif revenant au patient.

La qualité de l'accueil dans le service, quelque soit l'établissement, est importante, assurant dès le départ, l'établissement d'un lien, rassurant, une mise en confiance.

Durant la phase d'explorations, le malade, malgré ses peurs, espère une réponse favorable. Mais il n'est pas un naïf, il sait ce que l'on recherche, d'autant que le généraliste a, le plus souvent, exprimé ses doutes, que l'on soupçonne, ainsi, s'il est impatient du diagnostic, il en a également très peur. Il le souhaite, mais il le redoute.

### > Le temps de l'annonce

Certes, le diagnostic a été évoqué plus ou moins clairement, certes, le patient, ses proches le redoutent plus ou moins fortement... mais le mot de "cancer" lui-même n'a jamais pu être affirmé.... Et le doute persiste toujours!

Ainsi, quelles qu'en soient les circonstances le moment même de l'annonce est un choc violent, que le médecin se doit, autant que possible, d'adoucir, et pour ce, il faut avoir eu un temps de dialogue. **Adapter à chacun ce qu'il est capable d'entendre**, ce qui le blessera le moins: telle est la règle intangible pour essayer d'adoucir ce moment terrible, même si le diagnostic de cancer est déjà suspecté ... mais avec le bénéfice du doute. Les médecins se rendent ils compte que ce moment de l'annonce restera gravé dans la mémoire de pratiquement tous les patients ? Or, trop souvent, et parfois encore actuellement, le traumatisme de l'annonce elle-même était aggravé par la façon dont elle était délivrée: par téléphone, dans un temps restreint, ne laissant pas place aux questions, et surtout sans compassion aucune et ignorance du séisme intérieur que l'on vient de déclencher.

C'est pourquoi, après les Premiers Etats Généraux des malades atteints du cancer en 1998, un groupe de patients a mené un très gros travail afin d'élaborer des règles de "bonne conduite" de l'annonce. Par la suite, ce travail a été repris par les professionnels, les institutionnels, pour donner lieu à un groupe de patients a initié un travail sur la façon dont médecins généralistes ou spécialistes avaient vécu ce moment de l'annonce, comparativement aux patients. Les résultats en ont été validés

par des experts. Ainsi a été conçue un **"dispositif d'annonce"** qui a été ensuite longuement discutée, remodelée, complétée par les oncologues, les patients, la Ligue contre le cancer, et l'INCA: "La procédure d'annonce" met l'accent sur les conditions de cette consultation déterminante, consacrée non seulement à l'annonce du diagnostic, *mais aussi au parcours thérapeutique*. et aux explications souhaitées par le patient C'est dire que le temps accordé sera suffisant pour pouvoir répondre aux principales questions, du malade mais aussi éventuellement d'un proche. Ainsi, cette consultation permet d'emblée de tempérer le choc d'un diagnostic difficile par la perspective de pouvoir terrasser le mal.

Si le patient a pu venir à cette consultation "d'annonce," accompagné d'un proche, lui sera épargné la difficile tâche d'être lui-même "annonceur" aux siens de ce diagnostic qui lui arrache les lèvres. L'aide du médecin serait alors très précieuse.

Cette procédure a été en règle très bien acceptée par les oncologues et en voie de généralisation

A ce stade initial, l'équipe évaluera le bien-fondé, pour chaque cas particulier, le besoin de soins de support, dont un soutien psychologique, ou encore l'orientation vers un service social.

**Le médecin généraliste** doit être intégré dans la procédure, soit en personne en assistant à la consultation, ou, plus souvent grâce à une coordination de qualité, afin qu'il puisse d'emblée se sentir intégré à l'équipe. Son rôle, complémentaire de celui de l'équipe hospitalière, est indispensable pour des soins de qualité Trop souvent, il est plus ou moins écarté du processus de soin, ce qui amènera le patient à perdre sa confiance en lui.

Mais surtout, **le travail en équipe médecins-soignants** est indispensable, avec la création de plus en plus fréquente d'une consultation infirmière. ...

**Le recours à un psychologue** doit être systématique? Certes, une écoute par un professionnel sera très précieuse. Mais n'est ce pas là un des rôles privilégiés du médecin? Ce ne serait que dans des cas particuliers, tel lorsqu'il doit faire face à un raptus anxieux très violent, à une réaction dépressive, ou autres situations qui manifestement exigent un recours de psychologues ou psychiatres, qu'il faut conseiller une consultation spécialisée.

Ne pas négliger, dès ce stade, l'orientation vers **les travailleurs sociaux** si la situation l'exige, et on sait que l'actualité a multiplié de telles situations.

**L'inclusion dans un réseau** résout bien des problèmes.

> **Le temps du traitement**: temps de l'espoir mais de la peur: espoir de la guérison, et peur des conséquences des traitements.

- **La chirurgie**: C'est un peu le traitement "miracle": le chirurgien, seul, voit la tumeur, l'enlève, l'examine. Ainsi, le patient attend-il avec impatience de le rencontrer.

**C'est dire l'importance des consultations du chirurgien** avant aussi bien qu'après l'intervention. Ce n'est pas une tâche facile que d'expliquer le déroulement d'une intervention, ses risques, y compris ceux de trouver une tumeur plus étendue que prévue. C'est pourquoi, dans certains cas, il peut être sage de prévoir deux consultations préopératoires. La chirurgie suscite un grand espoir, mais aussi des peurs : peur de l'anesthésie, peur de souffrir, peur des conséquences (mutilation).

**L'anesthésie**, suscite toujours une peur ancestrale. C'est pourquoi **les consultations préopératoires de l'anesthésiste** sont un temps important de dialogue, permettant au praticien de comprendre et de répondre à l'angoisse du malade. Il doit également le rassurer quant à la prise en charge de la douleur postopératoire, lui expliquer ce qu'est la salle de réveil, afin qu'il soit déjà quelque peu familiarisé avec ces procédures.

**L'équipe de soin**, tant de jour que de nuit, sera proche du patient, tant dans les soins pré que postopératoires. Elles donnent les informations pratiques. Le moment des pansements est important: c'est un moment de proximité: l'infirmière contribue à réparer, à soulager, à expliquer. Se tissent souvent des liens relationnels très riches .

Les heures ou jours suivant l'intervention, le chirurgien doit répondre aux questions : la tumeur était elle maligne? a-t-il pu enlever toute la tumeur? Y avait-il des ganglions, d'autres localisations? Quelles seront les conséquences durables de cette intervention, le retentissement sur la vie au quotidien? Enfin, question à laquelle personne ne peut répondre: "est ce que je vais guérir?"

Ainsi sera amorcée l'annonce de la **concertation pluridisciplinaire** où sera exposé le parcours de soin.

- **La chimiothérapie** : terme diabolisé , faisant souvent plus peur que la maladie elle-même ? Ce qu'attendent les patients? Une réelle protection, mais tous ne sont pas prêts à accepter des effets secondaires parfois difficiles à vivre. Une information loyale est primordiale. Le patient doit pouvoir poser ses questions En fait c'est souvent en fonction de sa personnalité ,de ses réactions que le médecin modulera sa réponse : car jusqu'où aller dans l'exposition des risques du traitement:? N'est il pas préférable d'informer progressivement des effets secondaires, plutôt que d'effrayer le malade par l'énumération de toute une liste de complications ? Il est préférable d'adapter son attitude à la personnalité de son interlocuteur. Laisser suffisamment de temps pour permettre au patient de s'approprier son traitement, sans toutefois le surprendre par des effets inattendus , ce qui risquerait de briser sa confiance

Quant au lieu du traitement il sera discuté en tenant compte des préférences du ou de la patiente: hôpital de jour, domicile, soit dans le cadre d'un réseau ou non, avec le recours d'une HAD ou d'infirmières libérales. Si une hospitalisation classique

était nécessaire, on peut envisager de la réaliser dans une structure plus proche du domicile du patient.

- **Les traitements à visée hormonale** : méritent une attention spéciale. En effet, leur complexité dans leurs modalités d'action, leurs conséquences sur les fonctions les plus intimes, leur durée prolongée, sont facteurs de préjugés défavorables, mais aussi de questionnement et parfois d'angoisse, et de rejet , d'autant que les complications atteignent la personne dans son intimité. C'est dire l'importance de l'information, permettant les questions, et si possible avec le partenaire.

Dans ce domaine si intime surgissent des questions très personnelles, que les femmes n'osent souvent pas poser à leur médecin. *C'est à lui à les devancer, avec pudeur, en climat de confiance.*

- **La radiothérapie** : Pose un problème éthique de l'information. En effet, si les effets secondaires immédiats ou précoces sont, en général, bien décrits, qu'en est-il des complications ou séquelles à long terme.? Combien de fois entend-on, lorsqu'un tel accident survient après des mois, voire des années : "Pourquoi les médecins ne m'ont-t-ils pas prévenu lors de mon traitement" ?

- **Les traitements de support** : doivent répondre à l'attente de tout patient:

- **"Ne pas souffrir"** est un souci constant des patients et des proches. Les traitements de la douleur seront sans cesse évalués et réajustés si besoin

- **L'alimentation** est l'une des préoccupations d'un grand nombre de patients. C'est le rôle de l'oncologue que de s'en préoccuper, tenant compte des contraintes imposées par la pathologie ou les traitements, sans jamais omettre de tenir compte des goûts personnels du patient.

- **La qualité de la vie** doit être prise en compte à tous moments de la maladie, en sachant que, pour un grand nombre de patients, une certaine pudeur ou timidité les empêche de se plaindre. Une étroite concertation entre les professionnels de santé en permet une meilleure appréciation et donc une prise en charge de plus grande qualité, et un recours aux soins de support, de mieux en mieux structurés dans les services de cancérologie.

- Enfin, **le soutien psychologique** est un besoin permanent dans cette pathologie qui remet en cause tous les repères de vie. Si le médecin ne peut l'assurer, si le patient se sent seul, sans pouvoir réellement communiquer avec les siens, le recours à un psychologue, un psychiatre, des groupes de parole peuvent, selon les cas, apporter un réel confort psychique . Il faut savoir y recourir si besoin, car ils apportent une meilleure qualité de vie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# L'arrêt des traitements anti-tumoraux

FRANÇOIS GOLDWASSER

Cancérologie, Groupe hospitalier Cochin, AP-HP,  
et faculté de médecine Paris Descartes.



## Introduction : Contexte-Enjeux

### "Donner de l'espoir est légitime, donner des illusions est malhonnête"

L'espoir offert au malade doit être à **sa juste hauteur** : il faut proposer des objectifs thérapeutiques réalistes, que l'on peut raisonnablement espérer atteindre. Donner de l'espoir est légitime et a un impact thérapeutique bénéfique. Cependant, ne pas prétendre que tout objectif est accessible, refuser de promettre d'atteindre un résultat impossible distingue le médecin du charlatan.

La consultation d'annonce d'arrêt des chimiothérapies survient au terme d'un parcours qui a inclus des deuils successifs, elle peut induire l'un ou plusieurs d'entre eux :

- **deuil du passé** (acceptation de modifications du schéma corporel nécessaires pour la guérison (mutilation, stomie, complications irréversibles de certaines chimiothérapies,...));
- **deuil du projet présent** : acceptation d'interrompre un projet scolaire, professionnel, ou familial pour la réalisation des soins;
- **deuil de la guérison** : acceptation qu'il faudra "vivre avec";
- **deuil de la maîtrise sur les événements, de l'avenir** : acceptation que la maladie va s'aggraver et que les soins améliorent le présent sans améliorer l'avenir, dans le cas de soins palliatifs exclusifs.



## Déroulement de la consultation

> **Rappeler l'objectif du soin** (guérison ?, Survie de qualité ? qualité de vie ?) ; replacer la chimiothérapie à **sa juste place** (elle s'oppose au syndrome tumoral mais aggrave une dénutrition ou un risque veineux thrombo-embolique) et indiquer l'objet de l'évaluation qui a été réalisée.

> **Faire le constat objectif de l'absence d'efficacité de la chimiothérapie** (au besoin en montrant les images) et conclure que la chimiothérapie est inefficace pour bloquer la progression tumorale. Il faut changer d'approche thérapeutique.

> **Proposer un projet de soins positif, immédiat, alternatif.**

selon le contexte :

le projet de soins peut éventuellement conserver un objectif identique (impact sur la survie)

### résumé

La consultation médicale conduisant à un arrêt définitif de la chimiothérapie est une des plus difficiles en cancérologie. Elle nécessite un travail préalable du médecin, de préparation, avant d'aller à la rencontre du patient. Cette consultation sera d'autant moins douloureuse et pénible que les consultations antérieures auront positionné la chimiothérapie à sa juste place.

### mots-clés

Chimiothérapie  
Obstination déraisonnable  
Soins palliatifs.

- prévenir, écarter ou retarder une menace vitale : traitement de la dénutrition, prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique, traitement des métastases osseuses...

- accès à l'innovation (patient en excellent état général, espérance de vie >3 mois) : essai de phase I.

Le projet de soins peut devenir moins ambitieux et imposer alors un nouveau deuil au patient

- soins de confort exclusifs : il est également possible de leur fixer un objectif positif, mais qui doit être réaliste (régression de la dyspnée, de la douleur, de l'asthénie, amélioration de l'autonomie...).

Dans certains cas, le patient a tellement investi sur la chimiothérapie que proposer un arrêt définitif de celle-ci lui apparaît insupportable. Il est possible alors de parler d'une suspension de la chimiothérapie, d'une pause thérapeutique, et de se fixer un objectif alternatif et conditionnel (reprise pondérale, régression de l'asthénie...) pour l'envisager à nouveau.

> Montrer clairement que « **arrêter la chimiothérapie, ce n'est pas arrêter le soin, ni rompre la relation thérapeutique** »

- Donner un rendez-vous pour un soin et/ou une consultation, sensiblement au même rythme que pour la chimiothérapie (toutes les deux ou trois semaines) pour affirmer que le lien n'est pas distendu par l'arrêt de la chimiothérapie.

- Quel que soit le stade de la maladie et quelles que soient les ressources thérapeutiques, la prise en charge médicale est toujours bénéfique par rapport à l'évolution spontanée. L'action médicale aura toujours un EFFET POSITIF au moins sur les conséquences de la maladie, et répond à un DEVOIR DE NON-ABANDON. Il s'agit alors de MAINTENIR un LIEN THERAPEUTIQUE en cas d'aggravation, même si les objectifs médicaux changent de nature. Une ERREUR IMPARDONNABLE est ainsi de dire "le traitement n'a pas marché, on ne peut plus rien faire pour vous". Si ! on peut PRENDRE SOIN, en veillant à améliorer au moins le confort. Abandonner un traitement peut être pertinent, abandonner un malade ne l'est jamais et est impardonnable.

**"Plus la maladie est grave et plus le malade a besoin du regard des autres pour se sentir exister, reconnu, désiré."  
"moins il y a de traitements possibles, plus la détresse est grande, et plus on a besoin du médecin".**



## Comment rendre cette consultation moins difficile ?

La consultation d'annonce d'arrêt de la chimiothérapie sera d'autant plus difficile que toutes les consultations antérieures auront donné une importance excessive à la chimiothérapie.

Ne pas induire au début de l'histoire thérapeutique de surinvestissement de l'espoir sur la chimiothérapie.

> **Lors de l'annonce INITIALE du diagnostic de cancer**, le patient est souvent demandeur d'informations pronostiques, le médecin tend à "positiver au delà du réaliste" et exagérer l'effet des traitements anti-tumoraux dans un désir de "remonter le moral". Après épuisement des ressources thérapeutiques anti-tumorales, le médecin souhaite que le patient réalise la gravité de la situation, l'inutilité de poursuivre des traitements toxiques, et la nécessité d'anticiper une évolution mortelle pour construire un projet adapté. Mais à ce stade, le patient n'est souvent plus en mesure de l'entendre, l'angoisse de mort devient envahissante. Si la maladie n'est pas curable, énoncer l'incurabilité dès la phase diagnostique : concept de maladie cancéreuse chronique. L'incurabilité doit pouvoir être énoncée de manière dédramatisée car incurable ne signifie pas situation désespérée. Un patient atteint d'un cancer incurable peut éventuellement voir l'évolution naturelle de la maladie maîtrisée, ralentie par les traitements. En revanche, au stade palliatif, par définition, il n'existe aucun traitement susceptible d'influencer l'histoire naturelle de la maladie. Seul le traitement des conséquences de la maladie est envisageable.

> 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 DERAISONNABLE.

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 RESIGNATION, et un DESESPoir. La chimiothérapie vise à avoir une action 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,...). Il est donc essentiel d'ELARGIR le champ d'action des soins d'emblée, dès les premières consultations, 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 convient de **ne pas réduire l'échange médecin-malade à l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie**, et de ne pas donner le sentiment que la chimiothérapie est le seul trait d'union entre le médecin et le malade. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Proposer un essai thérapeutique de phase I

FRANÇOIS GOLDWASSER

*Cancérologie, Groupe hospitalier Cochin, AP-HP,  
et faculté de médecine Paris Descartes.*

## résumé

Proposer un essai thérapeutique de phase I suppose l'absence de possibilité thérapeutique validée. C'est une proposition qui survient donc dans un contexte dramatique. L'objectif scientifique n'a pas de bénéfice pour le patient mais la raison pour laquelle l'étude lui est proposée est de lui donner accès à une nouvelle molécule, qui sera peut-être innovante. Le médecin doit bien peser les avantages et inconvénients attachés à une telle participation. Un essai de phase I peut respecter le souhait profond d'une personne qui ne peut se résigner à un programme de soins palliatifs exclusifs. Cependant, le médecin doit prendre garde que cette participation à un essai ne conduise pas par la suite à organiser en catastrophe dans l'impréparation un projet palliatif.

## mots-clés

Essai thérapeutique  
Inclusion  
Phase I.



## Les essais de phase I ont un objectif scientifique distinct du projet de soins

Les essais thérapeutiques de phase I en cancérologie ont pour **objectif principal** de définir la dose et le schéma d'administration le plus adaptés au profil de toxicité clinique identifié. Ils sont toujours réalisés chez des patients en raison de la sévérité habituelle des effets indésirables rencontrés à court terme (troubles digestifs, alopecie) et potentiels à long terme (risque mutagène, leucémogène,...). Ce type d'études cliniques recouvre cependant des situations très diverses : de l'administration d'une nouvelle molécule sans preuve établie d'effet chez l'homme à la phase I d'association de médicaments commercialisés

**A qui s'adressent ces essais ?** La population de patients candidate à de tels essais a plusieurs caractéristiques essentielles stéréotypées à considérer ; il s'agit de patients :

- en situation de détresse, informés à la fois de l'existence d'une maladie cancéreuse **évolutive** et pouvant menacer la vie et de l'absence de recours thérapeutique connu, validé, susceptible d'influencer l'évolution de leur maladie
- ayant un projet de vie impliquant le long terme et inconciliable avec l'évolutivité de la maladie (éducation des enfants,...)
- ayant un état clinique et biologique satisfaisant, compatible avec les critères très restrictifs d'inclusion

**Cette situation est rare car paradoxale :**

- la maladie est suffisamment grave et avancée pour que l'on puisse conclure à l'absence de traitement actif d'après la médecine fondée sur les preuves mais également la médecine empirique
- le patient va suffisamment bien pour être incluible et motivé de vivre les contraintes d'une étude clinique

Cette situation est le plus souvent tardive dans l'évolution de la maladie : après échec des traitements conventionnels. Elle peut cependant survenir d'emblée dans une situation pour laquelle il n'existe aucune thérapeutique éprouvée. La population de patients concernée est donc très sélectionnée et peu représentative de l'ensemble de patients atteints d'un cancer à un stade incurable. La population est sélectionnée

- pour des raisons scientifiques : critères d'inclusion réducteurs afin d'augmenter les chances que les résultats soient interprétables
- pour des raisons de sécurité : critères biologiques laissant penser que l'élimination du produit sera normale et n'exposera pas à un risque excessif
- pour des raisons humaines : les patients sont investis d'une nécessité de vivre le plus longtemps possible et ne peuvent se résigner à l'inaction ("je ne veux pas mourir").

En conséquence, ces essais sont pratiqués à des patients dont l'état clinique est bon, voire très bon, et jamais à des personnes en fin de vie.

**Deux idées fausses** communes concernant ces essais sont de croire :

- qu'ils sont réalisés sur des personnes mourantes, s'apparentant alors à de l'acharnement thérapeutique
- qu'ils ne s'accompagnent d'aucun bénéfice pour le patient puisqu'il n'existe aucune preuve qu'il y aura un effet pharmacologique bénéfique.

En fait, nous l'avons vu, les patients inclus sont au contraire en bonne condition clinique, au risque que ces premiers résultats ne soient pas transposables à l'ensemble de la population malade. **Le bénéfice pour le patient** est de deux ordres :

- **Maintenir un objectif thérapeutique conforme à son projet de vie** : cela est recherché soit lorsqu'une longue survie paraît indispensable (parent,...), soit lorsque l'angoisse de mort est insurmontable et est contournée en pouvant se maintenir polarisé sur une action thérapeutique non résignée même d'effet peu probable. Il s'agit de rester dans une logique de combat contre la maladie et de refuser d'entrer dans une logique de soins dont l'objectif est ouvertement réduit au confort du présent et à l'absence d'action sur le futur.

- **Un lien thérapeutique renforcé (sur le plan technique au moins)** : la surveillance médicale, la fréquence des visites et des examens est accrue généralement par rapport à une prise en charge médicale exclusivement palliative. Ce lien, contraignant, convient à des patients en recherche de sécurité et/ou redoutant l'abandon et/ou ne pouvant évoquer la mort.

Ainsi, c'est aussi par humanité que l'on peut proposer à un patient d'être inclus dans ce type d'étude.

La discussion de l'inclusion dans un essai clinique de phase I fait suite à un parcours du patient qui a déjà comporté de nombreux traumatismes psychiques: annonce diagnostique, annonce de rechute ou d'aggravation, annonce d'incurabilité, annonce de l'épuisement des traitements conventionnels font monter l'angoisse de mort très présente lors de l'entrée en phase I.



## Questions éthiques au cours des essais de phase I

Quelles difficultés de nature éthique se posent ? Les risques sont de plusieurs ordres et les dommages au patient sont potentiellement induits par plusieurs catégories d'acteurs :

> **Par le médecin** : le danger réside dans la possibilité d'un marché de dupes voire d'une inversion de la relation : ce n'est pas le médecin investigateur qui est utile au patient mais le patient qui est utile à l'étude. Ce contexte est inacceptable. Le risque existe malheureusement particulièrement si le patient est adressé dans le service spécifiquement pour l'accès à l'innovation et l'inclusion dans une étude de phase I. Dans ce cas, la relation thérapeutique débute et souvent s'achève avec l'entrée et la sortie de l'étude. Le patient passe alors brutalement d'une phase d'hyper-intérêt médical (appels au domicile) à l'abandon voire à l'exclusion (aller voir ailleurs, au plus près du domicile). Dans ces cas, on peut noter l'absence de relation thérapeutique, le patient est "utile", le médecin l'est-il ? En fait, **c'est la relation qui conditionne tout, et l'intentionnalité de celle-ci** (et ceci est vrai également en dehors d'un essai thérapeutique). La situation est assurément plus satisfaisante si c'est le même acteur de soins qui, au cours de l'évolution d'une relation thérapeutique ancienne, la poursuit durant l'étude de phase I puis après la sortie de l'étude en assurant la prise en charge médicale palliative. C'est dans cette optique que nous avons développé à l'hôpital Cochin un staff de maladie chroniques cancéreuses où se discute conjointement par cancérologues et médecins de l'unité de soins palliatifs la nature du projet médical le plus approprié: persévérance avec les outils thérapeutiques conventionnels, innovation, ou soins palliatifs ?

> **Par le design de l'étude** : les toutes premières administrations réalisées à l'Homme le sont à de faibles concentrations définies à partir de données toxicologiques animales et n'ayant pratiquement aucune chance d'être associées à un effet thérapeutique. Le problème posé est un dilemme car c'est également pour des raisons éthiques que l'on ne prend pas le risque d'exposer inconsidérément les patients à un produit potentiellement dangereux. L'évolution se fait vers des designs réduisant le nombre de patients aux paliers les plus bas à éventuellement un seul patient par palier jusqu'à observation d'un effet clinique ou biologique.

> **Par le promoteur** : le consentement éclairé est un progrès pour garantir un niveau d'information et un temps de réflexion. Cependant, le promoteur, pour des raisons juridiques, aura tendance à donner une liste exhaustive et non interprétée d'effets indésirables au risque de traumatiser le patient : au nom de l'authenticité, l'information peut devenir nocive. La signature du patient, est souvent interprétée

- comme une preuve de bonne pratique médicale en soi par le promoteur
- comme une décharge de responsabilité médicale par le patient

La banalisation de formulaires d'information à d'autres étapes de la maladie comportant une signature du patient devrait dédramatiser cette action qui souvent surprend et déstabilise le patient.

> **par les procédures réglementaires** (CCPPRB, AFSSAPS,...) parfois: le délai introduit par les procédures "de protection de la personne" peuvent dans le cas d'une maladie évolutive rendre impossible l'accès à une innovation si un critère d'exclusion apparaît dans l'intervalle (détérioration de la biologie hépatique,...). C'est une situation malheureusement banale en cancérologie.



## En pratique, démarche de soin et démarche scientifique expérimentale sont conciliables à certaines conditions

Finalement, le médecin, avant d'initier chez un patient donné, un essai de phase I doit se poser les questions suivantes :

- > Sommes-nous bien en situation d'échec des traitements disponibles ?
- > Le patient a-t-il bien conscience que la probabilité de bénéfice, sans être nulle, demeure très faible ?
- > Les contraintes spécifiques à l'étude sont elles bien comprises et jugées acceptables par le patient ?
- La toxicité des traitements demeure, par définition, encore mal connue.
- Surtout, pourra-t-on prévenir l'impréparation à la gestion de l'aggravation ? La sortie d'essai, en cas de progression tumorale, pourra-t-elle se poursuivre sans discontinuité du

soin ? Un projet palliatif pourra-t-il être construit dans le délai restant ?

Le clinicien sera donc amené à évaluer l'état clinique et biologique, présumer si l'espérance de vie du patient est supérieure à un trimestre, ce que peut être le bénéfice de ce traitement expérimental dans ce contexte morbide donné, à partir de données précliniques et cliniques disponibles, de l'histoire thérapeutique du patient.

Il convient donc d'évaluer le rapport bénéfice-risque de la participation par rapport à la non-inclusion. Est-ce cohérent avec la nature des menaces vitales ? Est-ce que le projet médical fait sens pour le patient ?



## En conclusion

**Les essais thérapeutiques de phase I en cancérologie doivent s'inscrire dans la poursuite d'une logique de soins et le maintien d'une relation thérapeutique.**

La médecine doit s'interroger face à un patient incurable : un traitement médical supplémentaire est-il de la persévérance ou de l'obstination déraisonnable ?

Est-ce que proposer un essai thérapeutique de phase I est la meilleure option ?

La réflexion éthique concernant l'inclusion dans un essai de phase I ne diffère pas d'une réflexion plus large qui se pose face à ce carrefour décisionnel. Il convient de définir la proposition de soins la plus adaptée, la plus individualisée, la plus raisonnable, en intégrant au centre de la réflexion le souhait du patient, et ses projets (est-il éthique d'inclure un patient dans un programme de soins palliatifs s'il ne le souhaite pas ?)

Finalement, les essais thérapeutiques de phase I ne font que souligner le fait que la médecine est nécessairement à la fois expérimentale et humaine. Dans le cadre d'un essai thérapeutique mais également en dehors de tout essai thérapeutique, **le patient ne doit JAMAIS être un OBJET d'expérience mais le médecin a le devoir que chaque patient soit SOURCE d'expérience.** La nature et la qualité de la relation médicale sont les seuls garants de l'éthique et justifient de considérer que la médecine est un art. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Bilan d'extension tumorale à l'aide de la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) dans les cancers de l'ovaire et du col utérin

DANY GRAHEK

Centre hospitalier d'Avignon



## Le cancer de l'ovaire

### ■ TEP-FDG et bilan d'extension initial

La chirurgie reste l'étape ultime pour la détermination de l'extension tumorale initiale abdomino-pelvienne du cancer de l'ovaire, dans les stades précoces avec une chirurgie macroscopiquement complète et des prélèvements ciblés, comme dans les stades avancés où la coelioscopie d'évaluation permettra de juger de la résecabilité complète de la tumeur. Dans ce bilan initial de la maladie, la TEP-FDG n'est habituellement pas indiquée. Elle pourra être discutée en cas de suspicion de lésions secondaires extra-abdominales, le champ d'exploration allant habituellement de la base du crâne au tiers supérieur des cuisses.

### ■ TEP-FDG et restaging lors de la récurrence

Malheureusement, le taux de récurrence de ce cancer reste important, 20 à 30% pour les stades précoces et 50 à 75% pour les stades avancés. Dans cette situation, les indications chirurgicales sont cette fois restreintes. Elle n'est proposée que si la récurrence apparaît après une période longue de rémission complète et qu'une résection chirurgicale macroscopiquement complète soit réalisable. De même, les indications de radiothérapie ciblée sont limitées. C'est dans le cadre de la suspicion de récurrence ou/et de son extension que la TEP-FDG est le plus souvent pratiquée.

La détermination de l'extension de la récurrence par la TEP-FDG a de multiples atouts. Elle permet la détection des lésions tumorales en sous, mais également, en sus diaphragmatique. L'aspect métabolique de cette imagerie permet de détecter des lésions de petite taille, alors qu'il n'existe qu'une augmentation isolée des marqueurs tumoraux et ses performances sont en général supérieures à celles de l'imagerie morphologique. C'est par conséquent un examen primordial dans la prise en charge des patientes afin d'identifier au mieux celles qui pourront bénéficier d'un traitement ciblé dans deux cas de figures : premièrement, en identifiant de façon précoce la récurrence et en espérant ainsi intervenir à un stade localisé de la maladie, secondairement en confirmant ou non l'aspect isolé ou résecable d'une récurrence visualisée par l'imagerie radiologique (*figure 1*).

Dans le premier cas de figure, Thrall et al ont montré que la TEP-FDG/TDM (caméra TEP couplée à un tomodensitomètre (TDM) pour localiser anatomiquement les hyperfixations du FDG) avait une très bonne sensibilité de détection. En effet, chez 22 patientes avec une augmentation du dosage sérique du CA125 (valeur médiane du CA125 dans la série : 39 UI/ml) et une imagerie TDM négative ou douteuse, la sensibilité de la TEP-FDG était de 90% [1]. Une sensibilité identique était retrouvée dans l'étude de Mangili et al,

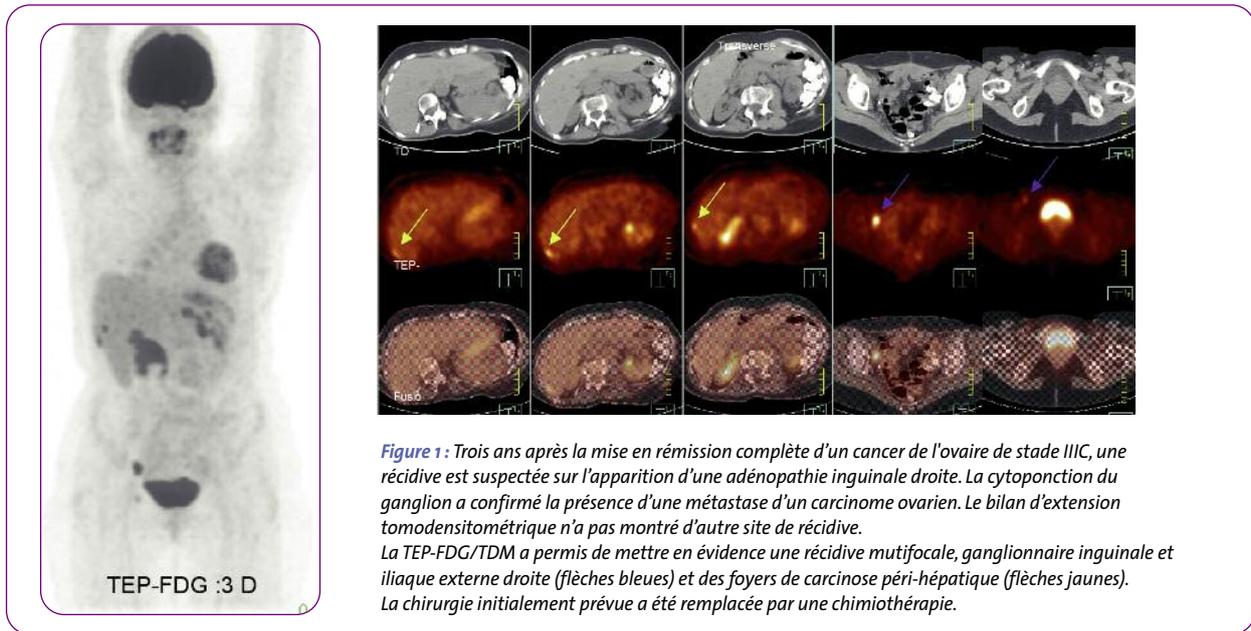
incluant 32 patientes suspectes de récurrences tumorales. La sensibilité de détection était de 62% pour la TDM contre 90,6% pour la TEP-FDG/TDM. 53% des récurrences a priori localisées en TDM, apparaissaient, à juste titre, multifocales en TEP-FDG/TDM. Les résultats de la TEP-FDG/TDM ont induit des modifications inter-modalités de la prise en charge des patientes dans 44% des cas, avec en particulier une diminution des suivis et une augmentation des traitements par chimiothérapie [2]. Cette technique reste toutefois prise en défaut comme les autres modalités d'imagerie en cas de maladie microscopique et sa sensibilité chute pour des lésions de très petite taille.



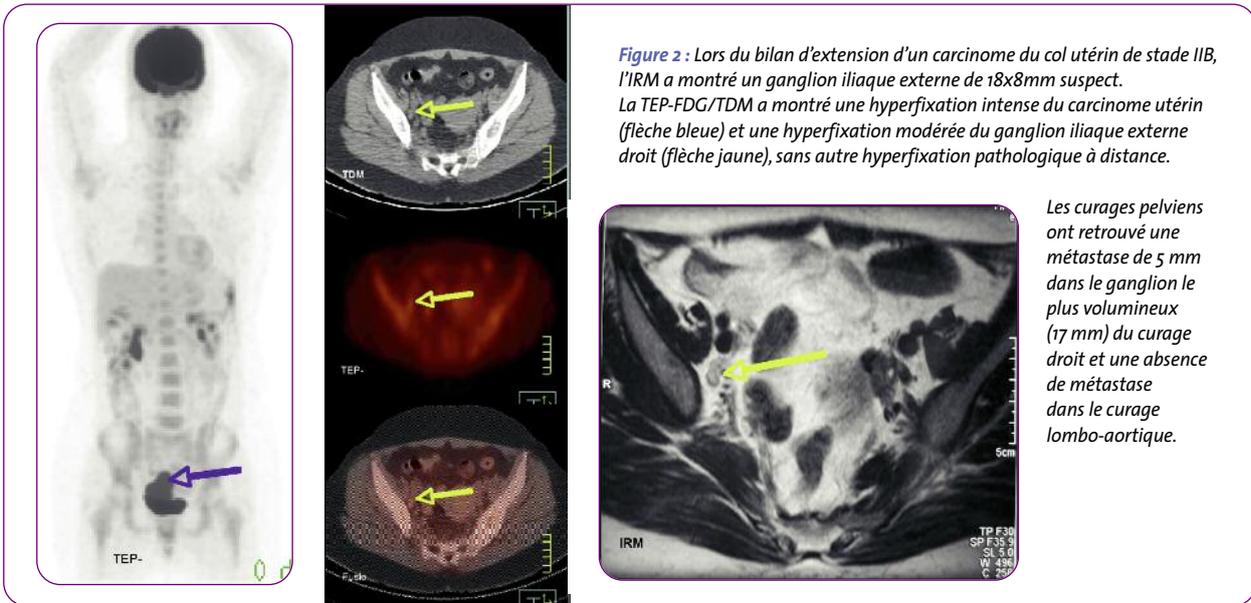
## Le cancer du col utérin

### ■ TEP-FDG et bilan d'extension initial

Le traitement initial du cancer du col utérin va dépendre de son extension locorégionale et ganglionnaire. Une majorité de ces cancers auront un traitement par radio-chimiothérapie, la chirurgie n'étant réservée qu'aux stades très limités. L'extension locorégionale, ne va pas, par conséquent, s'appuyer sur les constatations chirurgicales, mais sur l'IRM qui est la modalité d'imagerie la plus performante actuellement pour



**Figure 1 :** Trois ans après la mise en rémission complète d'un cancer de l'ovaire de stade IIIc, une récurrence est suspectée sur l'apparition d'une adénopathie inguinale droite. La cytoponction du ganglion a confirmé la présence d'une métastase d'un carcinome ovarien. Le bilan d'extension tomодensitométrique n'a pas montré d'autre site de récurrence. La TEP-FDG/TDM a permis de mettre en évidence une récurrence multifocale, ganglionnaire inguinale et iliaque externe droite (flèches bleues) et des foyers de carcinose péri-hépatique (flèches jaunes). La chirurgie initialement prévue a été remplacée par une chimiothérapie.



**Figure 2 :** Lors du bilan d'extension d'un carcinome du col utérin de stade IIB, l'IRM a montré un ganglion iliaque externe de 18x8mm suspect. La TEP-FDG/TDM a montré une hyperfixation intense du carcinome utérin (flèche bleue) et une hyperfixation modérée du ganglion iliaque externe droit (flèche jaune), sans autre hyperfixation pathologique à distance.

Les curages pelviens ont retrouvé une métastase de 5 mm dans le ganglion le plus volumineux (17 mm) du curage droit et une absence de métastase dans le curage lombo-aortique.

cette évaluation. Par contre, comme la TDM, elle est prise en défaut, ne se basant essentiellement que sur un critère de taille pour juger de l'invasion ganglionnaire de ce cancer lymphophile. De nombreuses études ont montré que la TEP-FDG/TDM était supérieure à l'imagerie radiologique pour repérer les métastases ganglionnaires même infracentimétriques (figure 2). Sironi et al ont rapporté une étude sur 47 patientes de stade IA et IB dont 32% avaient des métastases

ganglionnaires pelviennes aux vues des résultats des curages. La TEP-FDG/TDM a permis dans cette série de détecter les métastases ganglionnaires avec une sensibilité de 73% par patiente, 72% par ganglion et 100% pour les ganglions de taille supérieure à 5 mm, la spécificité était respectivement de 97%, 99,7% et 99,6% [3]. Certaines équipes préconisent la réalisation d'images tardives afin d'augmenter encore la sensibilité de détection des métastases, en

visualisant des ganglions métastatiques ne fixant le FDG que 3 heures après injection du traceur et en étudiant la dynamique de fixation des foyers pathologiques. C'est ainsi que Ma et al ont pu déterminer correctement l'extension ganglionnaire para-aortique sur l'ensemble des 104 patientes étudiées, grâce à des examens TEP-FDG/TDM réalisés 40 minutes et 3 heures après injection, alors que la sensibilité et la spécificité n'étaient que de 82% et 87% pour l'examen TEP réalisé à 40 minutes

(2 cas faux positifs et 7 cas faux négatifs) et de 76% et 97% pour l'imagerie morphologique (TDM et/ou IRM)<sup>[4]</sup>. Même si la TEP-FDG/TDM ne peut visualiser les micrométastases ganglionnaires et que des ganglions inflammatoires peuvent être interprétés à tort pour des métastases, cet examen du fait de ses performances peut être indiqué afin d'optimiser le staging ganglionnaire si un curage n'est pas réalisé et peut aider à la détermination des champs de radiothérapie sur les aires ganglionnaires. De plus, l'extension ganglionnaire peut être extra-abdominale et les lésions sus-claviculaires sous estimées. C'est ce que suggèrent les résultats de l'étude de Tran et al, dans laquelle des métastases sus claviculaires avaient été diagnostiquées par la TEP-FDG et prouvées histologiquement chez 8% des patientes étudiées (14/186) alors qu'aucun ganglion n'était palpable. 40% (14/35) des patientes avec des foyers d'hyperfixation para-aortiques en FDG, 4% (4/103) des stades IB2 et IIB, 15% (7/47) des stades IIIB et 43% (3/7) des stades IVB étudiés dans la série avaient des métastases sus claviculaires détectées en FDG et prouvées histologiquement<sup>[5]</sup>.

### ■ TEP-FDG et restaging lors de la récurrence

Les récurrences dans les cancers du col utérin sont de mauvais pronostic. Les récurrences à distance de la récurrence locale sont en général considérées comme incurables sauf en cas de métastases

pulmonaires ou ganglionnaires para-aortiques isolées. La récurrence locale peut elle être traitée par exentération pelvienne si le traitement initial a été constitué d'une radiothérapie et qu'il n'existe aucune métastase à distance ou pariétale. Cette chirurgie lourde aux indications restreintes est cependant souvent abandonnée en per opératoire lors de la constatation de métastases ganglionnaires, péritonéales ou de la paroi. Comme pour le cancer de l'ovaire, la TEP-FDG/TDM aura pour rôle de détecter précocement la récurrence et d'en faire le bilan d'extension le plus exhaustif possible. Chang et al ont montré des performances remarquables de la TEP-FDG pour la détection précoce des récurrences chez 27 patientes avec une augmentation isolée de la concentration sérique du SCC ( $\geq 2$  ng/ml) à 2 reprises et à 2 semaines d'intervalle. Sa sensibilité était de 94%, sa spécificité de 78%, sa valeur prédictive positive de 89%, sa valeur prédictive négative de 88% et son exactitude de 89%. A la suite des résultats de la TEP-FDG, 10 traitements palliatifs et 7 traitements curatifs ont été proposés. Les auteurs ont constaté une différence significative de la médiane de survie du groupe des patientes ayant bénéficié d'un TEP-FDG lors de l'augmentation du marqueur tumoral versus le groupe de patientes prises en charge sans examen TEP<sup>[6]</sup>. Ces résultats encourageant quant au bénéfice d'une détection et d'une prise en charge précoce de la récurrence doivent être confirmés sur un plus grand nombre de patientes. La TEP-FDG serait également l'examen le

plus discriminant pour confirmer l'indication d'exentération. Husain et al ont étudié les possibilités d'exentération pelvienne chez 20 patientes suspectes de récurrence locale. Trois d'entre elles étaient également suspectes de métastases à distance sur les données de l'imagerie radiologique (TDM et IRM) contre 9 sur les données de la TEP-FDG. Les sites métastatiques potentiels ont tous été vérifiés histologiquement. La TEP-FDG a permis d'identifier les patientes multimétastatiques contre indiquant l'exentération avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 73% contre respectivement 20% et 87% pour l'imagerie conventionnelle<sup>[7]</sup>.

### ●●●●● Conclusion

La TEP-FDG/TDM est un examen particulièrement intéressant pour effectuer le bilan d'extension des lésions néoplasiques, par approche métabolique et du corps entier et ses performances en général supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle. Elle est indiquée en cas de suspicion de récurrences des cancers gynécologiques et à un impact non négligeable sur la prise en charge des patientes. Certaines équipes utilisent également cet examen pour optimiser la radiothérapie des aires ganglionnaires dans le cancer du col utérin. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Thrall M, DeLoia J, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(17-22).
2. Mangili G, Picchio M, Sironi S, Viganò R, Rabaiotti E, Bornaghi D, et al. Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:658-66.
3. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238:272-279.
4. Ma S-Y, See L-C, Lai C-H, Chou H-H, Tsai C-S, Ng K-K, et al. Delayed 18F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med* 2003;44:1775-83.
5. Tran B, Grigsby P, Dehdashti F, Herzog T, Siegel B. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patient with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003;90:572-576.
6. Chang C, Law K, Hong J, Lai C, Ng K, Hsueh S, et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies. *Cancer* 2004;101:164-171.
7. Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat R, Chi D. A prospective study of the accuracy of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2007;106:177-180.

# Traiter par... Topotécan oral

## (Hycamtin, gélules à 0,25 et 1 mg)

FRANÇOIS GOLDWASSER

*Cancérologie, Groupe hospitalier Cochin, AP-HP,  
et faculté de médecine Paris Descartes.*



### Introduction

**L'Hycamtin oral a obtenu l'A.M.M. pour le traitement en monothérapie du cancer du poumon à petites cellules en rechute. Cette option thérapeutique est indiquée lorsque la réintroduction du traitement de première ligne n'est pas appropriée.**

La forme injectable de topotécan était déjà utilisée en France pour le traitement du cancer de l'ovaire métastatique au delà de la première ligne et aux Etats-Unis pour le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du cancer bronchique à petites cellules en 2<sup>ème</sup> ligne.

Le spectre d'action anti-tumoral du topotécan, exploré surtout avec la forme injectable, en clinique, s'étend donc aux cancers bronchiques à petites cellules<sup>(1,2)</sup>, mais également à d'autres cancers, en particulier aux tumeurs épithéliales de l'ovaire<sup>(3,4)</sup>, aux cancers du col utérin<sup>(5)</sup>.

Etant donné que le schéma posologique de la forme intraveineuse est de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ jour pendant 5 jours consécutifs, toutes les trois semaines, l'apparition d'une forme orale apparaît comme un progrès pratique évident. Cependant, l'introduction des poisons de topoisomérase I par voie intraveineuse avait surpris les cliniciens qui avaient initialement sous-estimé deux caractéristiques<sup>(1-6)</sup> :

- la profondeur de la neutropénie, courte mais souvent de grade 4 (moins de 500 polynucléaires neutrophiles/mm<sup>3</sup>);

- le risque de choc septique et de décès toxique en cas de diarrhée concomitante à une neutropénie de grade 3 ou 4. Ainsi, les cliniciens doivent avoir bien à l'esprit les caractéristiques de la toxicité aiguë des poisons de topoisomérase I afin de bien maîtriser l'indication et le suivi des patients sous topotécan, et ceci demeure vrai lorsque le médicament est administré par voie orale.



### Pharmacologie moléculaire et cellulaire du topotécan

**Le topotécan (HYCAMPIN) est un poison de topoisomérase I<sup>(7)</sup>.** Il provoque des lésions de l'ADN via la stabilisation de la liaison covalente entre la topoisomérase I et l'ADN. Cette liaison covalente est transitoire au cours du cycle catalytique de l'enzyme, permet la création éphémère d'une coupure simple-brin de l'ADN, facilitant la détorsion de l'ADN d'un tour de spire<sup>(7-9)</sup>. Ceci participe au métabolisme de l'ADN en facilitant sa réplication et sa transcription<sup>(7-9)</sup>.

Il existe une synergie entre poisons de topoisomérase I et dérivés du platine, possiblement parce que le blocage de la topoisomérase I ralentit la réversion

ou inhibe la réparation des lésions de l'ADN induites par les platines<sup>(10)</sup>. Il en résulte également en clinique une toxicité hématologique supra-additive en cas d'association d'un dérivé du platine et de topotécan. Ceci explique que c'est avec le dérivé du platine le moins hématotoxique que l'ascension de dose de topotécan a été la plus élevée<sup>(11)</sup> et également pourquoi l'association au cisplatine dans le cancer du col de l'utérus s'associe à une réduction drastique du nombre de jours de traitement et de la dose par jour de topotécan<sup>(5)</sup>



### Pharmacologie clinique du topotécan

Le topotécan est peu lié aux protéines plasmatiques. Le topotécan n'est pas un substrat des cytochromes P450. Le topotécan est un substrat de l'ABCB1 (glycoprotéine P) et de l'ABCG2 (BCRP). En conséquence, en cas de prise concomitante de cyclosporine, la concentration plasmatique de topotécan sera accrue. La clairance du topotécan est ralentie en cas d'insuffisance rénale, situation fréquente chez des patients prétraités par cisplatine. Il existe une part mal connue d'élimination biliaire, beaucoup plus faible que pour l'irinotécan. Les études faites avec le

topotécan IV suggéraient que le médicament ne nécessitait pas d'adaptation posologique en cas d'altération de la biologie hépatique<sup>(12)</sup>. Néanmoins, il n'est pas recommandé d'administrer le médicament en de bilirubinémie supérieure ou égale à 10 mg/dL.

## Principaux effets indésirables

### > Toxicités aiguës

- **neutropénie vers J8**
- thrombopénie vers J15
- nausées, vomissements
- **diarrhée**, souvent concomitante de la neutropénie
- alopécie

Il ne modifie pas le goût (contrairement aux platines et aux taxanes), n'a pas de toxicité neurologique ou cutanée.

> **Toxicités cumulatives** (progressivement croissantes au fur et à mesure des administrations) le topotécan, comme tous les poisons de topoiso-mérase I développés à ce jour, n'a pas de toxicité cumulative limitante. Le principal effet toxique cumulatif est l'asthénie, elle-même liée en partie à l'anémie.

## Modalités d'administration

Le topotécan oral existe sous forme de **gélules blanches à 0,25 mg et de gélules roses à 1 mg**.

La posologie initiale pour le premier cycle de traitement est de **2,3 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours** (pour mémoire la posologie de la monothérapie IV est de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours). Les cycles sont de 21 jours.

Les réductions de dose préconisées en cas de toxicité aiguë se font **par palier de 0,4 mg/m<sup>2</sup>** sans descendre sous 1,5 mg/m<sup>2</sup>/jour. Les motifs de réduction posologique peuvent être une neutropénie de grade 4 durant 7 jours ou plus, neutropénie de grade 3 ou 4 compliquée de fièvre ou d'infection, une neutropénie persistant au delà de J21. Les mêmes adaptations posologiques sont recommandées en cas de thrombopénie < 25 000 x 10<sup>9</sup>/L.

## En pratique

### ■ Pour le médecin

Ce n'est pas « une petite chimio » sous prétexte que l'administration est orale : il doit être uniquement prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des cytotoxiques et qui connaissent sa toxicité aiguë. Bien mesurer la spécificité de la toxicité granulocytaire des poisons de topoiso-mérase I et les risques d'une diarrhée concomitante.

- **Evaluer le niveau d'exposition plasmatique prévisible : clairance calculée de la créatinine**

- **Evaluer la tolérance prévisible à un niveau d'exposition donnée**

- Etat clinique et biologique: échelle semi-quantitative PS ou index de Karnofsky. Attention, la neutropénie est mal tolérée chez les patients PS-2 ou plus avec un risque de choc septique accru. Biologiquement, l'évaluation de l'état inflammatoire (CRP), et de l'état nutritionnel (albuminémie, pré-albuminémie) donne des informations plus sensibles.

Prendre en compte les réserves médullaires (nombre de traitements antérieurs, antécédents de radiothérapie du rachis ou du bassin).

Intérêt des sétrons pour la prévention des nausées-vomissements et du fait de leur effet ralentisseur du transit.

- **éducation du patient**

- conduite à tenir en cas de fièvre et/ou diarrhée (risque de neutropénie fébrile vers J8)

- surveillance NFS-plaquettes, créatininémie avant chaque administration

- conseils et ordonnances associées (anti-diarrhéiques, NFS-pq)

Pour la surveillance, garder à l'esprit que le topotécan est « **le médicament du lundi** » : J1 le lundi, nadir de la neutropénie le lundi suivant (J8), nadir de la thrombopénie le 3e lundi (J15) et reprise du médicament le 4e lundi (J21).

### ■ Pour le patient

- **La gélule doit être avalée entière**, elle ne doit pas être ouverte, ni mâchée, ni écrasée, ni coupée.

- Le médicament doit être conservé au réfrigérateur, hors de portée des enfants, en conservant les plaquettes thermoformées dans leur emballage extérieur pour être protégé de la lumière. Il ne peut pas être mis au congélateur.

- L'Hycamtin peut être pris aussi bien pendant ou en dehors des repas.

- Nausées et vomissements sont possibles et peuvent être sévères, imposant de prendre les prémédications anti-émétiques.

La semaine suivant le traitement, si fièvre ou diarrhée, contacter immédiatement le médecin. Danger de la concomitance fièvre-neutropénie-diarrhée.

- Anticiper la chute des cheveux qui sera souvent brutale, complète et différée (vers J20)

- Asthénie liée à l'anémie

- Mesures contraceptives (effet tératogène) ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, Stewart DJ, Clark PI, Palmer MC, Depierre A, Carmichael J, Krebs JB, Ross G, Lane SR, Gralla R. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):658-67.
- 2- Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, Poulin R, Preston AJ, Dane G, Ross G. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(15):2086-92.
- 3- ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, Broom C, Scarabelli C, Davidson N, Spanczynski M, Bolis G, Malmström H, Coleman R, Fields SC, Heron JF. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.
- 4- Goldwasser F. Topotécan (Hycamtin) : Données actuelles et perspectives dans le cancer de l'ovaire. *Ref. Gyn. Obst.*, 5 (3) : 333-340, 1998
- 5- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4626-33.
- 6- Gerrits CJ, Burris H, Schellens JH, Planting AS, van den Burg ME, Rodriguez GI, van Beurden V, Loos WJ, Hudson I, Fields S, Verweij J, von Hoff DD. Five days of oral topotecan (Hycamtin), a phase I and pharmacological study in adult patients with solid tumours. *Eur J Cancer.* 1998 34(7):1030-5.
- 7- Goldwasser F. Les inhibiteurs de topoisomérase I. *Oncologie.* 2007. 9 : 758-765.
- 8- Goldwasser F, Bae I, Valenti M, Torres K. and Pommier Y. Topoisomérase I-related parameters and camptothecin activity in the colon carcinoma cell lines from the NCI anticancer screen. *Cancer Res.*, 55: 2116-2121, 1995.
- 9- Goldwasser F, Shimizu T, Jackman J, Hoki Y, O'Connor P.M., Kohn K.W., and Pommier Y. Correlations between S- and G2-phase arrest and the cytotoxicity of camptothecin in human colon carcinoma cells. *Cancer Res.*, 56 : 4430-4437, 1996.
- 10- Goldwasser F, Bozec L, Zéghari-Squalli N., and Jean-Louis Misset. Cellular pharmacology of the combination of oxaliplatin with topotecan in the IGROV1 human ovarian cancer cell line. *Anti-Cancer Drugs*, 1999; 10 (2) : 195-201.
- 11- Gross-Goupil M., Lokiec F., Lopez G., Tigaud J.-M., Hasbini A., Romain D., Misset J.-L., and Goldwasser F. Topotecan preceded by oxaliplatin using an every three weeks schedule: a phase I study in advanced cancer patients. *Eur J Cancer*, 2002, 38(14):1888-1898.
- 12- O'Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W, Donehower RC, Forastiere A, Ettinger D, Chen TL, Sartorius S, Bowling K, Smith J, Brubaker A, Lubejko B, Ignacio V, Grochow LB. Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(12):817-24.
- 13- Alexandre J., Gross-Goupil M., Nguyen M.-L., Gornet J.-M., Misset J.-L. and Goldwasser F. Evaluation of the nutritional and inflammatory status of cancer patients to assess the risk of severe hematologic toxicity of antineoplastic regimens. *Ann Oncol*, 2003; 14(1):36-41.

# La vertébroplastie : technique et résultats en oncologie

ANTOINE FEYDY

Service de Radiologie B, Hôpital Cochin - APHP, Faculté de Médecine Paris Descartes

La vertébroplastie acrylique percutanée consiste en l'injection radioguidée de polyméthylméthacrylate (PMMA) à l'intérieur d'un corps vertébral fragilisé par un processus pathologique, afin de le consolider et d'obtenir un effet antalgique. L'analgésie rapide est probablement la conséquence de la stabilisation des fractures trabéculaires et d'un effet direct du ciment sur les terminaisons nerveuses. Cette technique a été décrite et proposée par Galibert et Deramond en 1987. Depuis vingt ans, la vertébroplastie s'est développée en France, en Europe et aux USA avec un nombre croissant de patients traités et d'articles publiés. Certaines évolutions récentes du matériel autorisent actuellement une plus grande facilité de réalisation et une meilleure sécurité. Les indications en oncologie sont croissantes car les métastases vertébrales ostéolytiques et les lésions fragilisantes sont fréquentes au cours de l'évolution des cancers ostéophiles et du myélome.

## ● ● ● ● ● Indications et sélection des patients (2, 3, 4, 10, 13)

Les indications les plus fréquentes de la vertébroplastie sont les tassements vertébraux en rapport avec une infiltration métastatique, un myélome multiple, un hémangiome agressif ou une ostéoporose. Les métastases ostéolytiques isolées et les lésions fragilisantes du myélome sont des indications électives car la vertébroplastie est un traitement peu invasif dont l'efficacité sur la douleur est rapide. Les métastases vertébrales très ostéocondensantes ne sont pas des bonnes indications car l'injection de ciment est pratiquement impossible. Avant toute discussion de vertébroplastie, les caractères de la douleur doivent être analysés afin de confirmer

qu'elle est bien liée au tassement vertébral. Une imagerie préalable avec des radiographies et une IRM permet d'apprécier la morphologie du tassement, sa nature tumorale ou porotique, ainsi que son ancienneté. Cette imagerie guidera aussi le geste vers le ou les tassement(s) le(s) plus symptomatique(s) en cas de tassements multiples étagés. Un scanner du rachis est nécessaire avant la procédure pour vérifier l'aspect des corticales de la vertèbre et en particulier l'intégrité du canal rachidien.

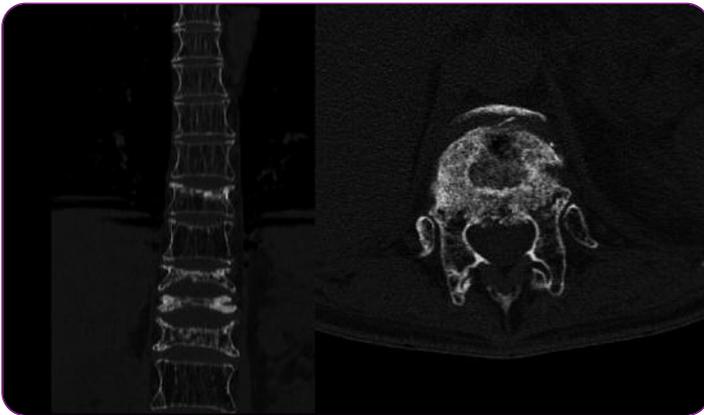
La décision de vertébroplastie sera prise en règle après une discussion du dossier en staff multidisciplinaire. Selon le contexte, la vertébroplastie se discute en alternative ou en complément d'un traitement médical, d'une radiothérapie ou d'une chirurgie. Les patients sont reçus en consultation préalable par l'opérateur ainsi qu'un anesthésiste.



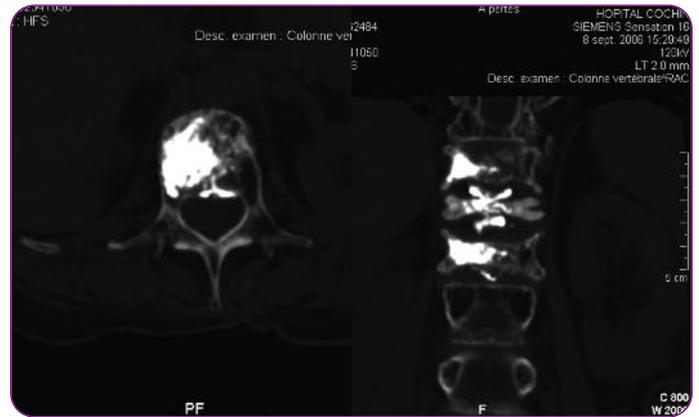
**Figure 1a :** Homme de 54 ans. Métastases vertébrales multiples d'un cancer bronchique avec douleurs lombaires. Scanner avec image frontale et image axiale, métastase lombaire L1 avec atteinte corporelle et pédiculaire et fracture du plateau vertébral supérieur.



**Figure 1b :** Homme de 54 ans. Métastases vertébrales multiples d'un cancer bronchique avec douleurs lombaires. Scanner de contrôle après la vertébroplastie de L1. Bonne répartition du ciment (aspect hyperdense blanc) dans les zones d'ostéolyse et consolidation de la fracture.



**Figure 2a :** Femme de 68 ans. Myélome en rémission. Douleurs rachidiennes intenses et invalidantes. Le scanner montre des fractures vertébrales étagées du rachis thoracique inférieur, sans zone d'ostéolyse suspecte.



**Figure 2b :** Femme de 68 ans. Myélome en rémission. Scanner de contrôle après vertébroplastie des 3 dernières vertèbres thoraciques. Consolidation des fractures, petites fuites discales de ciment sans conséquences cliniques. Amélioration significative des douleurs rachidiennes après la vertébroplastie.

On retient habituellement comme contre-indications ou non-indications à une vertébroplastie : un tassement asymptomatique, une amélioration rapide sous traitement médical, un sepsis local ou systémique, un fragment osseux intracanalaires ou une épидурite tumorale avec compression médullaire, une anomalie de la coagulation non traitable, une allergie connue au ciment.

### ● ● ● ● ● Technique de la vertébroplastie<sup>(2, 4)</sup>

Un respect strict des indications et une maîtrise absolue de la technique sont nécessaires pour éviter les complications et les échecs. Les difficultés techniques sont maximales en cas de vertebra plana, rupture de la corticale du mur postérieur ou d'un pédicule et pour les lésions tumorales. Les vertèbres thoraciques supérieures sont d'accès plus difficile, et les tassements multiples peuvent poser des problèmes de stratégie thérapeutique.

Selon les possibilités locales et les équipes concernées, les vertébroplasties sont réalisées en salle de radiologie interventionnelle ou au bloc opératoire. Les conditions d'anesthésie sont variables selon les indications, les

patients, les opérateurs et les anesthésistes. Certains patients sont traités sous une simple sédation légère, tandis que d'autres le sont sous anesthésie générale avec intubation.

Le matériel utilisé est actuellement très varié, avec plusieurs aiguilles, systèmes d'injection et ciments disponibles sur le marché. Les aiguilles sont des trocarts osseux métalliques avec une pointe en biseau qui permet d'orienter la progression dans la vertèbre et un meilleur contrôle de l'injection du ciment. Les seringues d'injection sont de contenance variable, avec un système de pas de vis pour les plus grosses (10 à 15 ml). Les ciments actuels ont été adaptés spécifiquement aux contraintes de la vertébroplastie. Les ciments acryliques récents sont ainsi tous radio-opaques, avec une viscosité spécifique qui permet une durée de travail et d'injection en phase pâteuse d'environ dix minutes.

La première étape consiste à la mise en place d'une aiguille sous guidage de la scopie télévisée mono ou biplan, du scanner, ou de l'association d'une scopie et du scanner. Selon les indications et les opérateurs, une technique d'abord unilatéral ou bilatéral peut être utilisée. Le trocart spécifique est introduit par voie trans-pédiculaire ou par voie extra-pédiculaire. Après un contrôle précis de la position du trocart

qui doit siéger dans la moitié antérieure du corps vertébral, le ciment de consistance pâteuse est injecté très progressivement avec une surveillance scopique permanente afin de détecter une fuite éventuelle. Quand le remplissage est jugé suffisant (entre 2 et 5 ml pour une vertèbre lombaire), l'injection est interrompue et le trocart vidé puis retiré de la vertèbre. Des images de face et de profil sont obtenues immédiatement à la fin de la procédure, et un scanner est souvent réalisé quelques heures plus tard. La durée totale du geste (installation comprise) est d'environ une à deux heures. Plusieurs vertèbres peuvent être traitées au cours de la même séance, en ne dépassant pas trois étages différents (afin d'éviter une durée trop longue et de limiter la quantité totale de ciment injectée). La consolidation du ciment étant très rapide, le lever et la déambulation du patient sont possibles en moyenne 6 à 12 heures après la vertébroplastie.

### ● ● ● ● ● Résultats<sup>(2, 3, 4, 6, 13)</sup>

Un effet antalgique marqué, voire complet a été rapporté chez plus de 70% des patients traités pour des

tassements métastatiques, myélomateux ou ostéoporotiques et chez 90% des patients traités pour un hémangiome vertébral douloureux.

### Complications (1, 5, 6, 8, 9, 12)

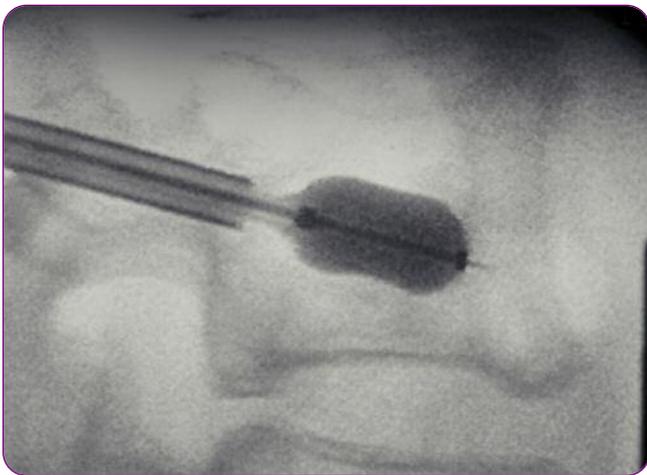
Les fuites de ciment sont relativement fréquentes (en particulier dans les tassements métastatiques et myélomateux), mais le plus souvent sans aucune conséquence clinique : fuite discale, fuite dans un muscle paravertébral, petite fuite veineuse. Les principales complications sérieuses sont liées à des fuites importantes de ciment vers les structures nerveuses adjacentes : fuite épidurale avec un risque de compression médullaire, fuite foraminale avec un risque de douleur radiculaire. L'injection prudente d'une petite quantité de ciment très opaque et visqueux et l'utilisation d'une imagerie d'excellente qualité permettent de limiter notablement les fuites significatives. Les autres complications immédiates sont très rares : infection, embolie pulmonaire, choc.

### Vertébroplastie versus cyphoplastie par ballonnets (7, 11, 14)

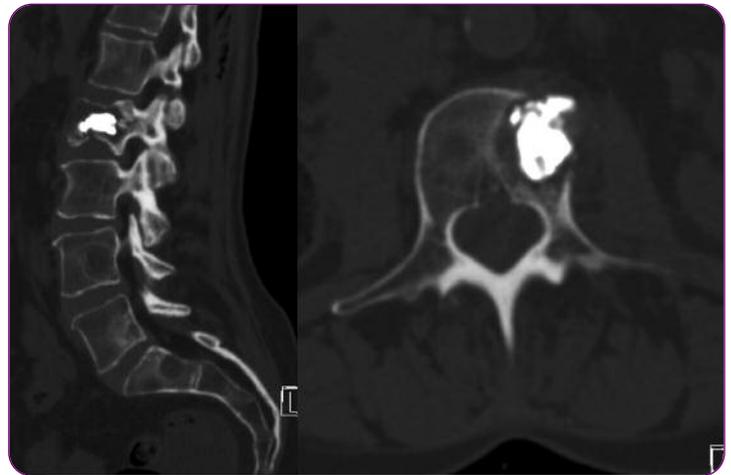
A la différence de la vertébroplastie, la cyphoplastie est caractérisée par l'utilisation de ballonnets (1 à 2 par vertèbre) avant l'injection de ciment. Les ballonnets sont insérés dégonflés au travers de deux canaux intra-osseux créés dans chaque pédicule ou plus latéralement selon la vertèbre traitée. Les ballonnets sont ensuite gonflés à l'aide d'un produit de contraste radio-opaque afin d'en permettre la visualisation en fluoroscopie. La pression maximum des ballonnets est de 400 psi. Le volume maximal des ballonnets est de 4 ou 6 ml selon le modèle, ce qui permet la création d'une cavité relativement grande à partir d'un point d'entrée de faible diamètre. Les ballonnets repoussent l'os spongieux fracturé sur les bords de la vertèbre tassée et créent ainsi une cavité au sein du corps vertébral. Un manomètre digital permet au radiologue de contrôler la pression interne des ballonnets qui correspond à la capacité de l'os à répondre à ces derniers. Lorsque la

pression maximale est atteinte, une phase de maintien de la pression permet de créer la cavité, puis les ballonnets sont dégonflés et retirés. Un ciment acrylique visqueux PMMA est alors injecté à basse pression dans la cavité, ce qui permet une stabilisation du tassement vertébral, avec un effet antalgique et mécanique. Le gonflage des ballonnets permet aussi dans certains cas de restaurer quelques millimètres de hauteur du corps vertébral tassé et de réduire l'angle cyphotique.

Les avantages théoriques de la cyphoplastie par ballonnets par rapport à la vertébroplastie sont une meilleure sécurité (moins de fuites de ciment grâce à la cavité qui permet une injection du ciment à basse pression) et un meilleur résultat fonctionnel (gain de hauteur et réduction de la cyphose grâce à l'expansion préalable du ballonnet). Cependant, aucune étude n'a permis jusqu'à présent de prouver la supériorité de la cyphoplastie par ballonnets sur la vertébroplastie, en particulier dans les indications tumorales (métastases et myélome). Selon les dernières conférences de consensus américaines, les deux techniques sont globalement équiva-



**Figure 3a :** Femme de 54 ans. Métastases vertébrales multiples d'un cancer du rein avec douleurs lombaires. Cyphoplastie de la vertèbre L2. Radiographie de profil montrant le ballonnet gonflé dans la zone d'ostéolyse tumorale.



**Figure 3b :** Femme de 54 ans. Métastases vertébrales multiples d'un cancer du rein avec douleurs lombaires. Scanner de contrôle après la cyphoplastie de la vertèbre L2 montrant le ciment dans la zone d'ostéolyse tumorale.

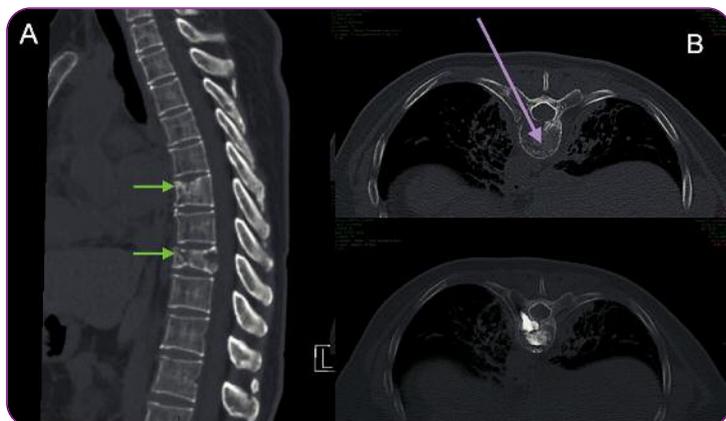


Figure 4a : Femme de 43 ans. Myélome avec tassements douloureux des vertèbres T7 et T9. Scanner préalable (A). Cyphoplastie percutanée, patiente en procubitus (B).



Figure 4b : Femme de 43 ans. Myélome avec tassements douloureux des vertèbres T7 et T9. Scanner de contrôle après cyphoplastie de T7 et T9 : très bonne répartition du ciment, minime fuite discale en T9-T10, aucune fuite dans le canal rachidien. Amélioration significative des douleurs dorsales après la cyphoplastie.

lentes pour les fractures vertébrales d'origine bénigne ou maligne (résultats et complications).

La cyphoplastie par ballonnets a été adoptée assez largement par la communauté des chirurgiens du rachis aux USA et dans certains pays européens. La relative lourdeur de la procédure (durée plus longue que la vertébroplastie, trocars osseux de plus gros calibre) et son coût très supérieur à la vertébroplastie (prix du matériel spécifique) freinent sa diffusion en France. Des études d'évaluation sont actuellement en cours (étude KYPHO K, APHP progrès médical pour les indications tumorales).

## Conclusion

La vertébroplastie percutanée est une excellente technique de consolidation vertébrale et de traitement des douleurs liées à un tassement vertébral tumoral. Le respect des bonnes indications ainsi que la maîtrise de l'imagerie et de la technique permettent de soulager la majorité des patients traités avec un taux de complications très faible. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Que retenir

La vertébroplastie est une technique de radiologie interventionnelle efficace pour stabiliser certaines fractures vertébrales d'origine tumorale et diminuer la douleur. Les meilleures indications sont les lésions vertébrales ostéolytiques ou mixtes avec conservation de la corticale osseuse périphérique. Un bilan d'extension des lésions rachidiennes (scanner et IRM) est nécessaire avant de réaliser une vertébroplastie. La présence d'une épидурite tumorale, d'une compression médullaire ou radiculaire sont des contre-indications à la réalisation d'une vertébroplastie.

## RÉFÉRENCES

1. Barragan-Campos HM, Vallee JN, Lo D, Cormier E, Jean B, Rose M, Astagneau P, Chiras J. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology*. 2006 Jan;238(1):354-62.
2. Deramond H, Depriester C, Galibert P, Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indications, and results. *Radiol Clin North Am*. 1998 May;36(3):533-46.
3. Deramond H, Mathis JM. Vertebroplasty in osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002 Sep;6(3):263-8. Review.
4. Gangi A, Guth S, Imbert JP, Marin H, Dietemann JL. Percutaneous vertebroplasty: indications, technique, and results. *Radiographics*. 2003 Mar-Apr;23(2):e10.
5. Grados F, Depriester C, Cayrolle G, Hardy N, Deramond H, Fardellone P. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39(12):1410-4.
6. Hochmuth K, Proschek D, Schwarz W, Mack M, Kurth AA, Vogl TJ. Percutaneous vertebroplasty in the therapy of osteoporotic vertebral compression fractures: a critical review. *Eur Radiol*. 2006 May;16(5):998-1004. Epub 2006 Mar 16.
7. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine*. 2006 Aug 1;31(17):1983-2001. Review.
8. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol*. 2004 Sep;33(9):493-505. Epub 2004 Jun 17. Review.
9. Syed MI, Patel NA, Jan S, Shaikh A, Grunden B, Morar K. Symptomatic refractures after vertebroplasty in patients with steroid-induced osteoporosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Oct;27(9):1938-43.
10. Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, Kojima H, Shomura Y, Ikeda K, Omura N, Murakami T, Sawada S. Percutaneous vertebroplasty: relationship between vertebral body bone marrow edema pattern on MR images and initial clinical response. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):195-200. Epub 2006 Feb 21.
11. Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine*. 2006 Nov 1;31(23):2747-55.
12. Trout AT, Kallmes DF. Does vertebroplasty cause incident vertebral fractures? A review of available data. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Aug;27(7):1397-403. Review.
13. Weill A, Chiras J, Simon JM, Rose M, Sola-Martinez T, Enkaoua E. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology*. 1996 Apr;199(1):241-7.
14. American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons, American Society of Spine Radiology, Jensen AM, McGraw JK, et al. Position statement on percutaneous vertebral augmentation: a consensus statement developed by the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons, and American Society of Spine Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:325-30.

# La dépression en cancérologie

PASCAL ROUBY

Psychiatre, Unité de Psycho-Oncologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

## Introduction

Aujourd'hui, les progrès thérapeutiques réalisés en cancérologie sont indéniables. Cependant même si la guérison est possible, le patient reste soumis à une succession d'épreuves physiques et émotionnelles qui s'inscrivent dans la durée. Dans ce contexte l'émergence de troubles dépressifs peut venir compliquer la prise en charge des patients, cette comorbidité dépressive au sens d'un épisode dépressif majeur est de l'ordre de 10% en cancérologie<sup>[1]</sup>. En pratique, le cancérologue peut être confronté à un certain nombre de questions et de difficultés potentielles qui sont de trois ordres. Comment poser le diagnostic de dépression en cancérologie ? Quels sont les bénéfices à attendre de la mise en œuvre d'une prise en charge de la dépression ? Quand et comment adresser à un psychiatre ou un psychologue ?

## Comment poser le diagnostic de dépression en cancérologie ?

On peut schématiquement distinguer 2 principales sources de difficultés concernant le diagnostic de dépression en cancérologie.

L'une concerne l'utilisation de la nosographie psychiatrique dans un contexte de cancérologie, et plus particulièrement la pertinence des critères de dépression tels qu'ils sont décrits dans les principaux systèmes de classification CIM 10 ou DSM IV<sup>[2]</sup>, l'autre relève des modes de fonctionnement et d'organisation en cancérologie. Ces particularités affectent les médecins, les soignants mais aussi les patients.

Sur le plan nosographique il s'agit tout d'abord de distinguer les réactions de détresses émotionnelles telle que la tristesse, le sentiment de vulnérabilité... de manifestations psychopathologiques franches telle que l'épisode dépressif majeur.

A ce titre il est important de savoir que c'est l'association de symptômes dépressifs, et leur permanence dans le temps (presque chaque jour pendant quinze jours) qui fait le diagnostic d'épisode dépressif majeur. Cette notion de durée permet de distinguer un véritable trouble psychiatrique d'une réaction émotionnelle (tristesse, anxiété...) en lien avec un événement de vie (annonce, traitement, récurrence...). Les critères diagnostiques et leur utilisation sont résumés dans le tableau suivant (*Tableau 1*) :

Au moins 5 des symptômes suivants, dont un des deux premiers, pendant deux semaines presque tous les jours et presque toute la journée

- Humeur dépressive (tristesse)
- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir
- Variation de poids ou d'appétit significative\*
- Insomnie ou hypersomnie\*
- Agitation ou ralentissement psychomoteur\*
- Fatigue ou perte d'énergie\*
- Diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer\*
- Dévalorisation ou culpabilité excessive ou inappropriée
- Pensées de mort récurrentes ou idées suicidaires

Avec altération du fonctionnement social, professionnel ou familial

\*ces signes n'étant pas mieux expliqués par la maladie somatique ou son traitement

Tableau 1

L'une des difficultés dans l'emploi de la nosographie psychiatrique en cancérologie réside dans l'ambiguïté des symptômes dépressifs avec les symptômes de la maladie cancéreuse.

Ainsi les variations de poids, les troubles du sommeil, la fatigue ou bien encore les troubles de la concentration apparaissent non pertinents pour porter le diagnostic de dépression en cancérologie.

En pratique, aux items somatiques on substitue des critères « psychologiques » jugés plus spécifiques dans ce contexte somatique<sup>[3]</sup>. On sera plus particulièrement attentif aux manifestations suivantes chez le patient cancéreux :

- la dévalorisation (vision douloureuse du passé), la culpabilité
- l'anesthésie affective, l'indifférence
- l'absence de plaisir même minime
- la perte d'anticipation, le retrait social
- le désir de mort, d'autant plus que les symptômes sont contrôlés

Parmi les difficultés rencontrées dans la détection et le diagnostic de la dépression, il est possible de rencontrer des raisons qui tiennent au manque de temps ou de disponibilité des soignants. La conjonction de consultations trop chargées et/ou de la focalisation sur une pathologie organique complexe n'est pas forcément propice à l'établissement d'un temps minimal permettant d'évaluer l'état psychique du patient. Ceci peut être renforcé par les propres réticences du patient à reconnaître ses symptômes : « je ne suis pas fou », « deuxième maladie », « on ne guérit pas si on n'a pas le moral... » ; mais aussi par la conviction que cela ne concerne pas le cancérologue.

### Quels sont les patients déprimés que le cancérologue peut traiter ?

Parmi les patients repérés comme dépressif quels sont les principes et les règles essentielles qui participent au

succès d'une prise en charge initiée par le cancérologue « référent » ?

En effet, la mise en place d'un traitement antidépresseur n'impose pas en première intention le recours à un psychiatre<sup>[4]</sup>. Cependant, en pratique si pour le cancérologue les spécificités du maniement des psychotropes en cancérologie peuvent représenter un frein dans l'initiation d'un traitement (celles-ci seront l'objet de la deuxième partie de cet article), d'autres conditions sont toutes aussi limitantes.

On peut bien évidemment évoquer de manière « académique » l'ensemble des raisons ayant trait aux antécédents psychiatriques, à la sévérité de la dépression, au risque suicidaire, etc... Mais de manière sans doute plus fréquente, c'est la sous estimation par le cancérologue des avantages qu'il aurait pour lui-même et son patient à initier la prise en charge qui semble être un frein non négligeable dans cette démarche.

A cette fin, il est important pour l'oncologue de percevoir la mise en place d'un traitement antidépresseur comme une valeur ajoutée dans sa prise en charge et non comme une source de difficultés supplémentaires. Il est d'ailleurs un certains nombres de situations où la prescription du traitement antidépresseur ne sera possible et acceptée par le patient que si cette dernière relève de l'initiative du cancérologue.

Il est ainsi possible pour l'oncologue, de réduire voire de résoudre certaines difficultés spécifiques dans la prise en charge du patient déprimé en cancérologie. On espère ainsi :

- une réduction des problèmes d'observance des traitements et une meilleure participation aux soins (non observance et/ou rupture du traitement, non collaboration aux diverses rééducations...)
- une amélioration dans l'appréciation délicate des troubles fonctionnels (douleur, dyspnée, fatigue...)

- une résolution des problèmes relationnels avec l'équipe soignante, qui résultent le plus souvent des points sus cités, mais aussi des caractéristiques propres de la dépression (irritabilité, régression, hostilité...)

De manière concomitante, il est important de s'assurer de quelques considérations pratiques concernant l'organisation du suivi. En effet la mise en place d'un traitement antidépresseur nécessite une implication et une qualité relationnelle minimale entre le patient et le cancérologue, ainsi que la possibilité d'un temps de suivi minimal permettant la réévaluation du traitement. Dans cette perspective l'intervenant le plus pertinent est sans doute le cancérologue « référent ».

### Quand et comment adressé au psychiatre ou au psychologue ?

Il existe un certains nombres de situations pour lesquelles un avis ou une prise en charge psychiatrique sera nécessaire.

Bien évidemment des antécédents psychiatriques tels que la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles de la personnalité...requièrent un avis spécialisé. En cas de difficultés à pouvoir poser le diagnostic en raison de caractéristiques cliniques particulières (formes cliniques atypiques de la dépression) il est alors souhaitable de requérir un avis psychiatrique.

L'échec du traitement anti-dépresseur initialement prescrit peut poser la question d'un diagnostic différentiel ou d'une réévaluation du traitement psychotrope par un psychiatre.

Le risque suicidaire en cancérologie constitue quant à lui un point particulier. En effet ce dernier peut s'inscrire de manière classique comme un risque liée à la maladie dépressive ou à d'autres

antécédents psychiatrique (schizophrénie, trouble bipolaire, trouble de la personnalité, antécédents de tentative de suicide addictions...). Il existe cependant en raison du retentissement psychologique et somatique spécifique de cette maladie une majoration du risque suicidaire chez le patient cancéreux, on retrouve ainsi en cancérologie un taux de suicide de 1,5 à 2 fois supérieur à la population générale [5,6]. Au décours de la maladie cancéreuse, un certains nombres de facteurs peuvent contribuer à majorer le risque suicidaire.

Certains type de cancer (poumon, pancréas, ORL...) sont connus pour être accompagné d'un plus fort taux de suicide [6,7].

Certaines complications peuvent accompagner la maladie et/ou les traitements et majorer le risque suicidaire:

- symptômes non contrôlés tels que la douleur et/ou d'autres symptômes
- syndromes confusionnels
- interféron, corticoïdes

Sur le plan chronologique l'annonce de la maladie et plus particulièrement d'un diagnostic de gravité constitue un facteur de risque en raison du désespoir suscité [8] ; l'épuisement physique, la

situation de dépendance retrouvés en phase palliative représentent tout autant de risques.

Dans certains cas si le traitement psychotrope a pu être institué par le cancérologue ou par le médecin traitant, il peut se poser néanmoins la question d'un abord psychothérapeutique. Ces techniques sont de diverses natures, elles peuvent aller d'un simple soutien psychologique à la mise en place d'une action psychothérapique dans la durée. Ces psychothérapies peuvent être pratiquées par des psychiatres ou des psychologues, mais quelque soit leur cadre théorique, ces interventions psychologiques devront toujours tenir compte des particularités psychologiques, familiales, sociales du patient dans un contexte de maladie grave. Dans cette perspective, le recours à un intervenant ayant des connaissances en psycho oncologie peut se révéler judicieuse.

Sur la façon d'adresser un patient à un intervenant « Psy », il est important de garder en mémoire que le médecin référent reste toujours l'interlocuteur privilégié du patient. Dans cette optique, l'intervention d'un « Psy » ne se conçoit pas comme une substitution à la relation d'aide et de soutien qui appartient à chaque soignant, mais comme la mise

en oeuvre de compétences spécialisées, complémentaires de sa prise en charge médicale [9].

## Conclusion

Un épisode dépressif majeur peut apparaître chez près de 10% des patients suivis pour un cancer et dans une proportion plus importante en ce qui concerne les formes d'intensité moyennes ou légères.

Après avoir posé le diagnostic, le traitement initié par le cancérologue référent est bien évidemment susceptible de traiter la dépression, mais aussi de réduire dans de larges proportions les difficultés et les complications médicales inhérentes au patient déprimé en cancérologie.

Dans cette perspective, après avoir éliminé des facteurs de gravité essentiellement représentés par certains antécédents psychiatrique où un éventuel risque suicidaire, le cancérologue pourra trouver dans l'évaluation psychologique, le diagnostic et le suivi de son patient des facteurs de satisfaction tant sur le plan humain que médical. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1]-Carroll BT, Kathol RG, Noyes R Jr, Wald TG, Clamon GH. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry*. 1993; 15(2):69-74
- [2]-American Psychiatric Association – DSM-IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Masson, Paris, 1996
- [3]-Endicott J, Measurement of depression in patient with cancer. *Cancer*, 53, suppl., 2243-2248, 1984
- [4]-ANAES Suivi psychologique des patients ayant été traité pour un cancer du sein non métastasé Editions E.D.K., Paris, 2000
- [5]-Breitbart W. Suicide in cancer patient. *Oncology*, 1, 2, 49-54, 1987
- [6]-Erlend Hem, Jon H. Loge, Tor Haldorsen , Suicide in cancer patient from 1960 to 1999. *J Clin Oncol* 2004; 22:4209-4216
- [7]-Stephanie Misono, Noel S. Weiss, Jesse R. Fann, Mary Redman, Incidence of Suicide in Persons With Cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26:4731-4738
- [8]-Yousaf U, Christensen M-LM, Engholm G, Storm HH, Suicides among Danish cancer Patient 1971-1999. *British Journal of Cancer*, 2005; 92:995-1000
- [9]-Sarah Dauchy, Nicolas Bendrihen, Les questions que se posent les cancérologues, in *La psycho-ocologie*; S. Dolbeault, S. Dauchy, A. Brédart, S.M. Cosoli; John Libbey, Paris, 2007

# Focus sur l'ESMO 2008



## Session mTOR

mTOR est une serine-thréonine kinase intra-cellulaire, qui joue un rôle dans la croissance cellulaire lorsqu'elle est activée.

Cibler mTOR pourrait avoir de multiples effets négatifs sur la croissance, l'angiogénèse, la prolifération et la survie cellulaire. En effet, l'inhibition de mTOR semble actuellement intéressante dans certains cancer dont les mutations génétiques activent la voie mTOR comme dans le cancer du rein (via VHL, PTEN, PI3K), du sein (via PTEN, HER2, PI3K) et les tumeurs neuro-endocrines (via TSC1/TSC2, IGF-1/IGF-1R).

L'angiogénèse dans le cancer du rein passe par la mutation du gène VHL en aval de mTOR. Dans la cellule normo oxygénée, la protéine VHL assure la dégradation de l'hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1alpha). La mutation de VHL entraînerait une surexpression de HIF-1 (promoteur de croissance cellulaire et d'angiogénèse).

En inhibant mTOR, RAD001 aurait une activité anti-angiogénique en inhibant la voie de signalisation de HIF-1.

Cette édition de l'ESMO a confirmé la place de l'évérolimus dans le cancer du rein métastatique en nous donnant les données matures de l'essai RECORD1 (REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily).

Il s'agit d'un essai de phase III randomisé ayant inclus 410 patients pouvant appartenir à tous les groupes de pronostiques de motzer et préala-

**OLIVIER GILLIOT**

*Oncologue - Radiothérapeute, Institut Curie, Paris*

**BERTRAND BILLEMONT**

*Service oncologie, Hôpital Cochin, Paris*

blement traités par sunitinib ou sorafenib ou les deux.

Chez les patients (néphrectomisés en majorité) en progression après sunitinib, sorafenib ou les deux, ils étaient randomisés entre RAD001, 10mg/j vs placebo. Lorsque ceux-ci progressaient dans le bras placebo, ils étaient alors basculés dans le bras RAD001.

La PFS est de 4.9 mois dans le bras RAD001 vs 1.87 mois dans le bras placebo. 80% des patients ont switché du bras placebo dans le bras RAD001 (60% après 2 mois). Dans le bras RAD001, 25% des patients sont stabilisés au delà de 10 mois.

La survie globale n'est pas encore atteinte dans le bras RAD001 et elle est de 13 mois dans le bras placebo du fait du switch en cas de progression dans le groupe placebo.

La nouveauté de l'ESMO résidait également dans les données de PFS plus que doublée dans tous les groupes détaillés ci-après : dans le groupe après Sunitinib (3.88 Vs 1.84 dans le bras placebo), le groupe Sorafenib (5.49 Vs 1.87 dans le bras placebo) et le groupe Sutent et Sorafenib (4.01 Vs 1.84 dans le bras placebo)

En terme de tolérance, la toxicité est surtout marquée par des mucites, asthénie, rash et diarrhées.

L'incidence des pneumopathies de grade 3 est de 2%, <1% de grade 4.

L'incidence des infections grade 3 est de 2%, 1% de grade 4.

Au total, l'étude met en évidence une réduction de 67% du risque de

progression chez des patients en poursuite évolutive sous traitement de première ligne métastatique (VEGFR-TKI) avec une PFS de 4,9 mois et une tolérance globale acceptable.

L'évolution de l'utilisation de RAD001 se fait naturellement vers la première ligne métastatique avec l'essai de phase II randomisé RECORD2 (patients en première ligne métastatique, RAD001 + bévécizumab vs. interféron + bévécizumab) et RECORD 3 (patients en première ligne métastatique, pose la question de la séquence thérapeutique car les patients seront randomisés entre RAD001 puis sunitinib à la progression et inversement).



## RAD dans le cancer du pancréas neuro-endocrine

Le rationnel de l'utilisation de RAD repose sur le fait que la voie de signalisation IGF-1 (via PI3K/Akt/mTOR) est activée dans les tumeurs neuro endocrines. Dans un récent essai de phase II, RAD001 donné quotidiennement à démontré une activité anti-tumorale dans les tumeurs neuro-endocrines via une inhibition continue de l'activité de mTOR.

Les analogues de la somatostatine agissent en amont de mTOR en bloquant le récepteur à l'IGF-1. Les deux produits

agiraient donc de manière synergique. RADIANT-1 (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors) est un essai de phase II international multicentrique comparant l'utilisation de RAD001 (quotidien) avec ou sans analogues de la somatostatine (une injection de sandostatine LAR mensuelle) chez des patients métastatiques en progression après chimiothérapie.

L'objectif primaire était le taux de réponse objective dans le groupe monothérapie et les objectifs secondaires étaient le taux de réponse objective dans le groupe traitement combiné, la durée de la réponse, la tolérance, la survie sans progression, la survie globale, les dosages plasmatiques de chromogranine A et études pharmacocinétique dans les 2 groupes. 115 patients ont reçu le RAD et 45 la combinaison.

Les résultats montrent que 82% des patients du groupe RAD + sandostatine LAR et 77% des patients du groupe RAD seul ont bénéficié d'un contrôle tumoral. La PFS est de 9.3 mois pour le groupe RAD et 12.9 pour la combinaison.

La tolérance est globalement acceptable sans différence significative dans les 2 bras. En effet, ont été retrouvés dans le groupe monothérapie et le groupe traitement combiné respectivement, mucite (44 vs 49%), rash (40% dans les 2 bras), diarrhées (37 vs 29%), fatigue (29 vs 33%), nausées (26 vs 33%), anémie (12 vs 18%) et perte de poids (11 vs 16%).

Comparativement aux séries antérieures utilisant le géfitinib ou les analogues seuls, cet essai met en évidence l'efficacité de RAD en association ou non aux analogues de la somatostatine en faisant passer le taux de survie sans progression à 6 mois de 28% à 65-70%. Au total, RAD semble efficace chez les patients en progression après chimiothérapie en faisant plus que doubler la PFS à 6 mois par rapport aux séries historiques, avec une tolérance acceptable.

Deux essais de phase III sont actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de la combinaison RAD + sandostatine LAR dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas et les tumeurs carcinoïdes.



## RAD001 dans le cancer du sein Her2+

mTOR se situe en aval de la cascade enzymatique induite par la dimérisation du récepteur à HER2.

La perte de PTEN ou la mutation de PI3K en aval du récepteur entraîne une activation de mTOR et par la même une résistance au trastuzumab. L'hypothèse est que RAD001 pourrait reverser la résistance au trastuzumab en inhibant mTOR.

Une phase I multicentrique a étudié l'intérêt de RAD001 (dose escalation study) associé au paclitaxel et au trastuzumab chez des patientes porteuses d'un cancer du sein surexprimant HER2 en progression sous trastuzumab.

Le schéma était le suivant : paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> j1, j8, j15 reprise en j28 + trastuzumab 2mg/kg/semaine puis dans le premier bras, RAD001 5 puis 10 mg/j et dans le deuxième bras, RAD001 30, 50 puis 70mg/semaine. Les patientes ont été traitées jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

L'objectif primaire était la faisabilité et la recherche de la dose toxique limitante. La résistance au trastuzumab était définie par la progression moins de 3 mois après l'introduction de trastuzumab et moins de 12 mois après traitement adjuvant. La résistance aux taxanes était définie par la progression moins de 4 mois après l'introduction des taxanes et dans les 12 mois après traitement adjuvant. L'évaluation de la réponse tumorale utilisait les critères RECIST et le contrôle de la maladie

correspondait en une réponse objective ou une stabilité de plus de 16 semaines. Actuellement 19 patientes ont été incluses. Ces patientes ont déjà été lourdement traitées car le nombre médian de traitement antérieur est de 6. Dix-sept prétraitées par taxanes dont 12 sont résistantes et 19 prétraitées par trastuzumab, toutes résistantes.

Six, 3 et 10 patientes ont reçu respectivement 5mg/j, 10mg/j et 30mg/semaine.

La tolérance a été marquée par l'apparition d'une toxicité limitante à type de neutropénie fébrile dans le bras 5mg/j et d'un état confusionnel dans le bras 30mg/semaine. Très peu de toxicité grade 3,4 sont à déplorer (3 neutropénies et une lymphopénie dans chaque bras, une mucite dans chaque bras quotidien et 2 dans le bras hebdomadaire).

Le contrôle de la maladie à 4 mois était de 91% (10 patientes sur 13 évaluable dont 2 sorties de l'étude pour cause de toxicité limitante).

Une étude de phase II a associé letrozole plus ou moins RAD001 chez des patientes ER+ en néoadjuvant. Le RAD001 augmente significativement la réponse clinique au letrozole avec un profil de toxicité acceptable.

Les résultats préliminaires d'une autre étude multicentrique de phase I mettent en évidence la faisabilité de la combinaison RAD001, vinorelbine et trastuzumab.

Au total, la combinaison de RAD001 avec paclitaxel et trastuzumab semble être faisable avec des résultats encourageants en terme de réponse objective avec tout de même une toxicité limitante atteinte chez 2 patientes.

L'inhibition de mTOR pourrait être une approche pour reverser ou retarder la résistance au trastuzumab. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Cancers et infection VIH

ACHILLE AOUBA

Hôpital Necker Paris

PATEL P, HANSON DL, SULLIVAN PS ET AL  
INCIDENCE OF TYPES OF CANCER AMONG HIV-INFECTED PERSONS  
COMPARED WITH THE GENERAL POPULATION IN THE UNITED STATES, 1992-2003

L'infection VIH est un facteur de risque connu de certains cancers du fait essentiellement de l'immunodépression spécifique qu'elle occasionne. Elle est devenue une pathologie chronique du fait des traitements anti-rétroviraux, ce du constituant un facteur de risque à part entière de pathologies métaboliques, endocriniennes et cardiovasculaires. Qu'en est-il du risque pour différents types de cancers ?

Les traitements anti-rétroviraux intensifs (HAART) ont révolutionné l'histoire naturelle et la survie de l'infection VIH en réduisant de manière drastique l'incidence des infections opportunistes et celle de certains cancers définissant le stade SIDA (CDS).

L'objectif de cette étude américaine était de comparer les incidences de différents type de cancers au cours de l'infection VIH à celles observées dans la population générale, en analysant plus finement leurs tendances évolutives par rapport aux 3 périodes de l'utilisation des HAART (pré-HAART de 1992 à 1995 ; début-HAART de 1996 à 1999 ; suivi-HAART de 2000 à 2003) et de caractériser leurs potentiels facteurs de risque respectifs. A cet effet, la méthodologie adoptée fut une étude multicentrique observationnelle de cohorte.

De 1992 à 2003, 54 780 patients infectés par le VIH (76 % de sexe masculin ; 39 % de race blanche ; CD4 < 500 dans 90 % et < 200 dans 55 % des cas) furent considérés pour cette étude (suivi médian de 2 à 2,6 ans) dont 3550 développèrent un cancer (taux

d'incidence de 6,5 %) : 80 % de ces cancers correspondaient à des CDS (Kaposi, col utérin, Lymphomes non Hodgkinien = LNH) sur un total de 27 types de cancer recensés.

Comparativement à la population générale, l'incidence de certains cancers non liés au stade SIDA (CNLS) était significativement plus élevée dans la population VIH, notamment les cancers anal, vaginal, hépatique, pulmonaire, ORL, rénal ainsi que le mélanome, les leucémies et la maladie de Hodgkin. Par contre l'incidence du cancer de la prostate est apparue plus basse dans la population VIH. Dans la population VIH et comparativement à la population générale, l'incidence relative du Kaposi et des LNH a décliné durant ces 3 périodes, au contraire de ce qui est observé pour le cancer de l'anus qui est le seul à montrer une augmentation de son incidence relative. Dans la population VIH positive, sur les 3 périodes, il est observé pour les taux d'incidence respectifs : une tendance significative à la diminution pour le Kaposi et les LNH ; une augmentation en ce qui concerne les cancers anal, prostatique et colorectal. Par contre aucun changement évolutif n'était constaté pour les cancers du col utérin et les autres CNLS.

Concernant l'analyse des facteurs de risque significatifs dans la population VIH, l'homosexualité masculine

apparaissait comme augmentant le risque du Kaposi et des LNH ; les traitements HAART attribuaient indépendamment un risque moindre pour le Kaposi, les LNH, les cancers cervical, mammaire, colorectal et pulmonaire, à l'inverse de ce qui est observé pour des CD4 bas. Bien entendu les co-infections avec les hépatites B ou C augmentaient le risque des hépatocarcinomes.

En dehors des biais méthodologiques déjà signalés par les auteurs, nos propres commentaires sur cette fort intéressante étude sont essentiellement les suivants. En dépit de la restauration immunitaire obtenue sous HAART, ceux-ci ne semblent pas suffire à juguler complètement le risque accru de certains cancers dans la population VIH, qui soit augmente (cancers anal, colorectal, mélanomes), soit diminue sans atteindre le niveau de celui de la population générale (Kaposi, LNH). Ne faudrait-il pas réfléchir à la lumière de cette étude, à une re-définition des CDS en y intégrant éventuellement dans un sous-groupe le cancer anal, la maladie de Hodgkin, le mélanome et le cancer colorectal dont l'évolution croissante et souvent régulière des incidences respectives ne semble pas être influencée par les HAART. Cela traduirait soit une immunité non parfaitement restaurée (on s'en doute), soit un rôle oncogénique direct du virus. Le

deuxième point à souligner est que, concernant les facteurs de carcinogénèse plausibles pour les **CNLS** montrant une plus forte incidence au cours du VIH traité, l'hypothèse (que nous espérons erronée) incriminant les **HAART** ne serait-ce que par un effet

indirect ne soit pas du tout évoquée... Il est notamment dommage que l'obésité, facteur de risque de carcinogénèse actuellement à la mode, n'ait pas du tout été pris en compte dans cette étude, eu égard aux modifications pondérales, lipodystrophiques et

métaboliques spécifiques parfois majeures induites par ces médicaments. ■

Conflits d'intérêts : aucun

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

### Le vaccin Gardasil® : Prix Galien International de la recherche pharmaceutique

Gardasil®, vaccin quadrivalent à papillomavirus humain (HPV 6, 11, 16, 18), a reçu le Prix Galien International 2008, perçu comme l'équivalent du Prix Nobel pour les médicaments.

Gardasil® est le seul vaccin qui combine quatre types de Papillomavirus Humains, les HPV 6, 11, 16 et 18. En plus de la protection qu'il confère contre le cancer du col de l'utérus, Gardasil® est également efficace contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et contre les verrues génitales liés aux types 6, 11, 16 et 18.

*D'après un communiqué de presse de Sanofi Pasteur MSD*

### Sortie de réserve hospitalière pour Hycamtin® (topotécan) par voie orale (gélules 0,25mg et 1mg)



Les gélules d'Hycamtin® (topotécan) sont indiquées en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un **cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute**, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée.

**Hycamtin® (topotécan) par voie orale** représente une nouvelle option dans le traitement de deuxième ligne chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules. Il permet de supprimer l'accès veineux, de diminuer le temps d'hospitalisation, et donc de minimiser l'impact sur les activités quotidiennes du patient.

*D'après un communiqué de presse de GSK*

## Naissance de l'AFSOS

L'**Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support - AFSOS** vient d'être créée à l'initiative de l'AESCO, du groupe soins de support de la FNCLCC et du GRASSPHO (respectivement Association Européenne pour les Soins de Confort en Oncologie, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Groupe de Réflexion sur l'Accompagnement et les Soins de support en hématologie et en Oncologie).

**Les motivations de cette création sont de réunir et de mutualiser les professionnels francophones concernés au sein d'une société savante unique de dimension internationale.** L'AFSOS voit le jour avec le soutien de la MASCC-Multinational Association for Supportive Care in Cancer et la participation active d'autres professionnels francophones de la cancérologie et des soins de support. Elle est dirigée par Ivan Krakowski.

Un site web sera prochainement disponible à : [www.afsos.org](http://www.afsos.org). - Contact : [afsos.france@yahoo.fr](mailto:afsos.france@yahoo.fr)

*D'après un communiqué de presse de l'AFSOS*



### Avis favorable pour Erbitux en 1<sup>ère</sup> intention pour le cancer de la tête et du cou

**Merck Serono** annonce avoir reçu un avis favorable pour l'extension de l'emploi d'Erbitux (cetuximab) à thérapie ciblée dans le traitement de première intention contre un carcinome épidermoïde squameux récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou (SCCHN).

À l'appui de la demande à l'EMA, figurent les résultats de l'étude **EXTREME (ErbituX** dans le **Tra**itement de première intention du cancer **RE**curren**t** et/ou **ME**tastatique de la tête et du cou). L'étude publiée dans le *NEJM* portait sur l'évaluation de l'efficacité d'Erbitux combiné à une chimiothérapie à base de platine en traitement de première intention du SCHN récurrent et/ou métastatique.

Elle a démontré que cet ajout d'Erbitux prolongeait de manière significative la vie des patients : augmentation de 7,4 à 10,1 mois. Ce régime posologique est le premier à démontrer un bénéfice de survie depuis 30 ans.

*D'après un communiqué de presse de Merck Serono*

### Mise à disposition en ville pour Tyverb® (lapatinib)



**Tyverb®** en association à la capécitabine, est le premier traitement ciblé administré par voie orale pour les patientes atteintes d'un **cancer du sein avancé ou métastatique surexprimant HER2**.

Tyverb®, par son action intracellulaire, inhibe 2 récepteurs de tyrosine kinase impliqués dans la croissance tumorale. Les essais cliniques ont démontré l'efficacité de Tyverb® pour une forme particulièrement agressive du cancer du sein, surexprimant HER2, forme qui représente environ 20 à 30% des cas de cancer du sein.

*D'après un communiqué de presse de GSK*

# La découverte du gène de l'érythropoïétine

## 25 ans déjà

NICOLE CASADEVALL

Service hémato-biologie, Hôpital Saint-Antoine - Paris

### Définition

Les cellules circulantes du sang sont produites de façon continue par les progéniteurs hématopoïétiques situés dans la moelle osseuse. La durée de vie moyenne d'un globule rouge est de 120 jours. Par conséquent 1/120<sup>ème</sup> de la masse globulaire est détruite tous les jours et l'érythroïèse va compenser cette perte. On a calculé qu'un adulte fabrique tous les jours, dans les conditions basales, environ 20 ml de globules rouges. De plus, lorsque la perte quotidienne en globules rouges augmente (hémorragie, hémolyse) la moelle est capable de compenser ces pertes en augmentant de façon très significative l'érythroïèse : c'est l'érythropoïétine qui est le facteur régulateur clé de l'érythroïèse.

### Historique

L'érythropoïétine a une longue histoire qui a débuté en France. En effet, dès 1882 l'hypothèse d'une régulation de la production des globules rouges par l'hypoxie a été émise par deux physiologistes français : Paul Bert et Denis Jourdanet<sup>(1)</sup>. C'est un autre français, F. Viault qui en 1890, au cours d'une expédition au Pérou remarque que le chiffre de ses globules rouges augmente et passe de 5 à 8 millions alors qu'il a séjourné 3 semaines à une altitude de 4 400 mètres<sup>(2)</sup>. Enfin, en 1906, P. Carnot et C. Deflandre<sup>(3)</sup> suggèrent que

l'hypoxie tissulaire génère un facteur hormonal capable de stimuler la production des globules rouges : ils l'appellent l'hémopoïétine. Malheureusement leurs expériences sur le lapin ne sont pas reproductibles et il faut attendre 50 ans supplémentaires pour disposer de données expérimentales solides sur la régulation hormonale de l'érythroïèse.

En 1950, Reissmann démontre la réalité de la régulation hormonale de l'érythroïèse par une expérience de circulation croisée chez l'animal<sup>(4)</sup>. Très vite en 1953 Erslev répète avec succès les expériences de Carnot et Deflandre chez le lapin<sup>(5)</sup> et en 1957 Jacobson et collaborateurs<sup>(6)</sup> démontrent que le rein est le principal organe de la synthèse d'érythropoïétine. Déjà grâce aux premières techniques de dosage de l'érythropoïétine un déficit de production en érythropoïétine est mis en évidence chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Un peu plus tard, Fried montre que le foie est aussi capable de synthèse d'érythropoïétine<sup>(7)</sup> mais que la production hépatique est insuffisante pour se substituer aux reins en cas d'insuffisance rénale.

### ■ La découverte du gène de l'Erythropoïétine

L'histoire moderne de l'érythropoïétine commence avec Eugène Goldwasser qui avec son collaborateur Miyake

purifie à une homogénéité apparente quelques milligrammes d'érythropoïétine à partir de 2 550 litres d'urine de patients sévèrement anémiques<sup>(8)</sup>. C'est à partir de ces produits de purification que le clonage du gène de l'érythropoïétine a pu être réalisé.

**C'est en Décembre 1983 que la compagnie de génie génétique AMGEN est parvenue à cloner le gène humain de l'érythropoïétine.** Le clonage a ensuite été publié en 1985, en même temps par les compagnies AMGEN et GENETIC Institute<sup>(9, 10)</sup>. La stratégie utilisée a été très similaire. Des peptides issus de la digestion trypsique de l'érythropoïétine purifiée par l'équipe de Goldwasser ont été choisis pour synthétiser des oligonucléotides synthétiques. Ceux-ci ont servi à leur tour de sonde pour cribler des banques d'ADN génomique et d'ADN complémentaire dérivés du foie fœtal humain (où le gène de l'érythropoïétine est exprimé). Ensuite les clones positifs ont été insérés dans un vecteur d'expression et transfectés dans les cellules de mammifères. La présence d'érythropoïétine active dans le surnageant du milieu de culture a été prouvée par des dosages biologiques *in vivo*, *in vitro*, et par dosage radio-immunologique<sup>(11)</sup>. Le gène de l'érythropoïétine est localisé chez l'homme sur le chromosome 7, il contient 4 introns, 5 exons et code pour une protéine de 193 acides aminés. Un

peptide signal de 27 acides aminés est clivé lors de la sécrétion de l'hormone. La protéine composée de 166 acides aminés subit une modification post translationnelle qui lui fait perdre un acide aminé. La molécule d'érythropoïétine définitive est donc composée de 165 acides aminés<sup>(12)</sup>.

### ■ Les premières érythropoïétines recombinantes humaines

Dès 1985, les chercheurs d'AMGEN ont introduit le gène de l'érythropoïétine dans des cellules de mammifères (cellules CHO) et sont parvenus à faire exprimer le gène en quantité suffisante pour envisager des essais thérapeutiques. La molécule d'érythropoïétine active porte 4 chaînes de glycosylation, 1 chaîne O glycosylée et 3 chaînes N glycosylées. La glycosylation est strictement nécessaire à l'activité de la molécule *in vivo*, c'est la raison pour laquelle l'érythropoïétine ne peut être produite qu'après introduction du gène dans des cellules de mammifères qui seules sont capables de glycosylation. La première érythropoïétine produite a porté le nom d'Epoetine Alfa, ensuite d'autres molécules ont vu le jour, chacune étant désignée par une lettre grecque spécifique de chaque isoforme.

### ■ Quel a été l'apport de l'érythropoïétine recombinante ?

Compte tenu du rôle du déficit en érythropoïétine dans le mécanisme de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, il était logique de tester d'abord l'efficacité de l'érythropoïétine dans cette indication. Ceci a été entrepris dès 1986 en Grande-Bretagne<sup>(13)</sup> et aux États-Unis<sup>(14)</sup> puis dans le reste de l'Europe avec l'érythropoïétine produite par la compagnie AMGEN.

La mise sur le marché de l'érythropoïétine a constitué une avancée médicale et scientifique considérable et ces médicaments font aujourd'hui partie des outils indispensables pour la prise en charge des patients atteints de maladie rénale chronique. En effet, avant ce traitement les patients en hémodialyse souffraient d'anémie chronique et donc d'une altération très importante de la qualité de vie. En France l'Epoetine Alfa a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Néphrologie dès 1988 ce qui illustre un développement extrêmement rapide pour ce facteur de croissance recombinant obtenu par des techniques nouvelles à cette époque. Les premiers bénéfices évidents du traitement par l'érythropoïétine sont la réduction, voire la disparition, des besoins transfusionnels, une meilleure tolérance à l'effort, une amélioration de la qualité de vie<sup>(15)</sup>. Les bénéfices cardiovasculaires de ces traitements, s'ils sont suggérés par les études observationnelles, n'ont pas été établis par des études interventionnelles. Différentes études d'observation ont montré, de façon concordante, que les patients qui ont une concentration d'hémoglobine comprise entre 11 et 13 g/dL ont une mortalité plus faible que ceux qui ont une concentration d'hémoglobine inférieure à 11 g/dL, l'augmentation de mortalité chez les patients dont l'hémoglobine est inférieure à 11 g/dL étant extrêmement claire et hautement significative.

Alors que, au cours des dernières années, l'accent avait surtout été mis sur la définition de la limite basse de la concentration cible d'hémoglobine, deux études publiées en 2006 ont conduit à reconsidérer sa limite supérieure<sup>(16, 17)</sup>. A partir de ces résultats, l'étude KDOQI<sup>(15)</sup> recommande une concentration d'hémoglobine cible généralement comprise entre 11 et 12 g/dL, sans dépasser 13 g/dL, aussi bien chez les patients dialysés que non dialysés.

## ● ● ● ● ● Les indications étendues

Les indications du traitement par l'érythropoïétine recombinante ont été étendues, en particulier à l'anémie des patients présentant un cancer recevant une chimiothérapie. Ici l'anémie est de mécanisme multifactoriel liée à l'atteinte médullaire, à un syndrome inflammatoire, à la sécrétion de cytokines inhibitrices de l'érythropoïèse et à la toxicité médullaire des chimiothérapies. Les doses utilisées dans le traitement de l'anémie, chimio-induite, sont beaucoup plus importantes que celles nécessaires dans l'insuffisance rénale car il ne s'agit pas d'un simple traitement substitutif. Selon les études entre 60 et 80 % des patients répondent au traitement. Malheureusement il n'existe pas réellement de facteur prédictif de réponse.

Les érythropoïétines classiques, epoetine alfa et beta ont une demi-vie courte, de l'ordre de 6 heures en intraveineux et 24 heures en sous-cutané, ce qui implique que les injections doivent être fréquentes, initialement 3 fois par semaine puis 2 et même 1 fois par semaine. Ensuite les firmes pharmaceutiques ont donc cherché à développer des érythropoïétines à demi-vie prolongée.

C'est AMGEN qui a été le pionnier dans cette voie. Ayant constaté que plus la molécule était glycosylée plus la demi-vie était longue avec une activité *in vivo* augmentée, les scientifiques d'AMGEN ont, par mutagenèse dirigée, modifié la structure de la chaîne polypeptidique, créant ainsi des sites de glycosylation supplémentaires : c'est ainsi qu'est née la Darbepoetine alfa (Aranesp<sup>®</sup>) en 1996<sup>(18)</sup>.

C'est une molécule qui a deux chaînes de N glycosylation supplémentaire ce qui allonge considérablement sa demi-vie puisqu'elle est d'environ 26 heures par la voie intra-veineuse et 48 heures

par la voie sous-cutanée. Cet allongement de la demi-vie permet un espacement des injections et la Darbepoétine alfa a obtenu l'AMM en Onco-Hématologie en 2002-2003 avec un schéma d'administration à une injection par semaine. Puis en 2004 avec un schéma d'administration d'une injection toutes les 3 semaines<sup>(19, 20)</sup>. Une autre molécule à durée de vie prolongée a été mise au point par les laboratoires ROCHE. Il s'agit du CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator). Il s'agit d'une molécule d'érythropoïétine pegylée dont la durée de vie est très allongée puisqu'elle est de l'ordre de 135 heures par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée.

### ■ Les biosimilaires

Les médicaments issus des biotechnologies sont aujourd'hui à un tournant de leur histoire. L'expiration des brevets protégeant certains médicaments innovants mis sur le marché créent en effet une situation nouvelle. Les

fabriquants possédant des compétences et la technologie nécessaire peuvent développer des produits de substitution et en demander l'autorisation de mise sur le marché : c'est le développement des biosimilaires.

Du fait de la complexité des procédés de fabrication des produits issus des biotechnologies et de la difficulté qu'il y a à caractériser précisément les propriétés physico-chimiques de ces molécules, on peut affirmer que chaque biosimilaire est une molécule différente. Ces bio médicaments fabriqués dans les conditions du vivant sont spécifiques d'un processus de fabrication donné et donc ne sont jamais totalement identiques. Les étapes de purifications en particulier sont déterminantes de l'efficacité, de l'immunogénicité et de la tolérance. Ainsi même si le gène d'intérêt et le type de cellule sont les mêmes, les biosimilaires doivent faire la preuve de leur efficacité et de leur tolérance. Il existe maintenant des directives

européennes concernant ses médicaments qui doivent démontrer leur similarités avec le produit innovant par des essais pré-cliniques et cliniques<sup>(21)</sup>.

**En tout juste plus de 20 ans, l'érythropoïétine a été caractérisée par l'équipe de Goldwasser. Son gène a été identifié et cloné puis transféré dans le génome de la cellule animale : la voie de production de l'érythropoïétine recombinante humaine à visée thérapeutique était ouverte. Par là même l'ère de la production industrielle par génie génétique débutait : l'industrie biotechnologique était née. Les molécules issues de la biotechnologie sont des structures protéiques particulièrement fragiles. Une altération minime de la structure moléculaire peut nuire à leur efficacité et sa sécurité et cela doit être pris en considération dans les procédés industriels de fabrication et dans les règles d'utilisation clinique. ■**

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Bert P. *La Pression Barométrique. Recherches de Physiologie Expérimentale. Paris : Masson, 1878*
- 2- Viault F. *Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitant des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. C. R. Acad. Sci. Paris 1890;111 : 918-919.*
- 3- Carnot P, Deflandre C. *Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. C. R. Acad. Sci. Paris. 1906;143 : 384-386*
- 4- Reissmann KR. *Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. Blood. 1950;5(4):372-80.*
- 5- Dubé S, Fisher JW, Powell JS. *Glycosylation at specific sites of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion, and biological function. J Biol Chem. 1988;263(33):17516-21.*
- 6- Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. *Role of the kidney in erythropoiesis. Nature Lond. 1957;23;179(4560):633-4.*
- 7- Fried W. *The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. Blood. 1972;40(5):671-7*
- 8- Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. *Purification of human erythropoietin. J Biol Chem. 1977;10;252(15):5558-64.*
- 9- Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, et al. *Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(22):7580-4.*
- 10- Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, et al. *Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature Lond. 1985;6;313(6005):806-10.*
- 11- Egrie J. *The cloning and production of recombinant human erythropoietin. Pharmacotherapy. 1990;10(2 (Pt 2)):35-85.*
- 12- Imai N, Kawamura A, Higuchi M, Oh-eda M, Orita T, Kawaguchi T, Ochi N. *Physicochemical and biological comparison of recombinant human erythropoietin with human urinary erythropoietin. J Biochem. 1990;107(3):352-9.*
- 13- Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. *Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet. 1986;2;2(8517):1175-8.*
- 14- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. *Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med. 1987;8;316(2):73-8. Links*
- 15- National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007;50 : 471-530.*
- 16- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. *Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;16;355(20):2085-98.*
- 17- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. *Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;16;355(20):2071-84.*
- 18- Egrie JC, Browne JK. *Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br J Cancer. 2001;84 Suppl 1:3-10*
- 19- Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, Rossi G, Amado RG. *Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. J Natl Cancer Inst. 2006;15;98(4):273-84.*
- 20- Muller RJ, Baribeault D. *Extended-dosage-interval regimens of erythropoietic agents in chemotherapy-induced anemia. Am J Health Syst Pharm. 2007 Dec 15;64(24):2547-56.*
- 21- Jelkmann W. *Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. Br J Haematol. 2008;141(3):287-97.*