

# 15<sup>e</sup> Rencontre Eveline Markiewicz sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux

**J.-P. Sculier**

Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie thoracique,  
Institut Jules Bordet, ULB

La 15<sup>e</sup> rencontre sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux s'est tenue le samedi 18 octobre 2014 à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles. Les Rencontres ont pris le nom d'Eveline Markiewicz, infirmière en chef du Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques de l'Institut Jules Bordet, décédée le 15 juin 2014 des suites d'une de ces longues maladies dont elle a passé 25 ans de sa vie à combattre les complications. Le public a été particulièrement nombreux à lui rendre cet hommage.

La séance thématique a été consacrée aux nouvelles toxicités graves des traitements anti-cancéreux et était présidée par les Prs Jean-Paul Sculier (Institut Jules Bordet, Bruxelles) et Jacques Devriendt (C.H.U. Brugmann, Bruxelles).

Le premier exposé a été donné par Michaël Duruisseaux (Hôpital Michalon, Grenoble) sur les pneumopathies diffuses et SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë). L'orateur s'est centré sur les thérapies ciblées. Les inhibiteurs de mTor (évérolimus, temsirolimus) sont fréquemment associés à des infiltrations pulmonaires diffuses radiologiques. Il s'agit d'un effet secondaire de classe. Des signes cliniques peu spécifiques, comme de la toux, de la fatigue, de la fièvre ou de la dyspnée, peuvent apparaître mais les lésions sont le plus souvent asymptomatiques. Réversibles à l'arrêt du traitement, elles ne demandent en principe pas de mesures spécifiques. Par contre, les inhibiteurs de la tyrosine kinase d'EGFR, le géfitinib et l'erlotinib, s'ils sont plus rarement associés à des pneumopathies interstitielles, ont des conséquences plus importantes, particulièrement en Extrême-Orient. Des facteurs de risque ont été identifiés, comme le sexe masculin, une histoire antérieure de tabagisme et une pneumopathie interstitielle préexistante. Le cétuximab, anticorps monoclonal anti-EGFR, peut rarement être source de pneumopathies organisées. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ABL/KIT, l'imatinib et le dasatinib, peuvent rarement entraîner des pneumopathies interstitielles diffuses d'aspects divers, en principe non fatales et résolutes à l'arrêt du traitement. Le

rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, a été associé à de rares cas de SDRA ayant nécessité un support ventilatoire mécanique et des décès ont d'ailleurs été observés. Des inhibiteurs du checkpoint immunitaire, notamment au niveau de la voie PD-1/PD-L1, peuvent être associés à des pneumopathies fatales, de même que l'ipilimumab, qui agit au niveau de la voie CT-L4. Tous ces nouveaux agents peuvent donc être source d'une multitude de toxicités pulmonaires qu'il convient de connaître.

Anne-Pascale Meert (Institut Jules Bordet) a couvert les toxicités cardiaques, essentiellement l'insuffisance cardiaque. Elle a insisté sur une difficulté méthodologique dans la littérature médicale résultant de l'absence de consensus sur la manière précise dont doit être définie la cardiotoxicité. Celle-ci est bien connue et classiquement rencontrée avec les anthracyclines où une insuffisance cardiaque progressive apparaît en rapport avec la dose cumulée administrée. Les agents alkylants, cyclophosphamide et ifosfamide à hautes doses, ont aussi une toxicité cardiaque responsable d'insuffisances cardiaques aiguës. Les anticorps monoclonaux, trastuzumab et bevacizumab, peuvent être responsables d'insuffisance cardiaque dans un petit pourcentage de cas, de même que certains inhibiteurs de tyrosine kinase comme le sunitinib, le dasatinib, le lapatinib et l'imatinib. On estime la fréquence de l'insuffisance cardiaque sous sunitinib à 5 à 10 % des patients. Une élévation de la troponine est un bon marqueur de cardiotoxicité débutante. Les anthracyclines s'avèrent être toxiques directement sur les cardiomyocytes, entraînant des lésions permanentes et donc une atteinte irréversible du myocarde, tandis que le trastuzumab entraîne une dysfonction cellulaire généralement réversible. Le sunitinib est responsable de mort cellulaire par apoptose. A côté de l'insuffisance cardiaque, les agents anticancéreux peuvent également être responsables d'ischémie myocardique (comme le 5-fluorouracile), d'arythmies cardiaques et de péricardites.

Guy Meyer (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) et Jean-Paul Sculier (Institut Jules Bordet) ont respectivement couvert les versants veineux et artériels

des complications vasculaires graves. Guy Meyer a essentiellement revu les nouvelles recommandations de prise en charge de l'embolie pulmonaire. Les nouvelles chimiothérapies seraient responsables, chez le patient cancéreux, de près de 5 % des complications thromboemboliques veineuses. Certaines thérapies ciblées comme le sunitinib ou le temsirolimus en sont des causes relativement fréquentes. L'importance de la toxicité artérielle n'a été mise en évidence que relativement récemment. Elle peut s'exprimer sous forme d'infarctus myocardique, d'accident vasculaire cérébral, de thromboses ou d'embolies au niveau des extrémités ou de thromboses de l'artère mésentérique. Elle a été initialement décrite dans les chimiothérapies adjuvantes du cancer du sein, survenant souvent en début de traitement. Le cisplatine, la gemcitabine, le bévacizumab, le sunitinib et le sorafénib s'avèrent être des agents significativement associés à un risque de complications artérielles accrues. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de survenue d'accidents vasculaires. Cependant, il convient de faire chez tout cancéreux avant d'instituer un traitement anti-néoplasique médical, un bilan cardiovasculaire avec prise en charge des facteurs de risque identifiés, de même que des pathologies cardiovasculaires sous-jacentes éventuellement ignorées.

Jean-François Morère (Hôpital Avicenne, Paris) a revu les toxicités rénales et l'hypertension artérielle. Il a rappelé l'étude française IRMA, vaste étude rétrospective réalisée chez les patients cancéreux qui a mis en évidence l'importance de la néphrotoxicité des traitements anticancéreux dans la survenue d'insuffisances rénales chez les patients porteurs d'une infection néoplasique. Différents mécanismes sont possibles : nécrose tubulaire aiguë observée avec les sels de platine, l'ifosfamide et le pemetrexed, atteinte glomérulaire avec l'interféron, atteinte tubulaire avec des pertes de magnésium avec les anticorps monoclonaux (cétuximab et panitumumab), dépôts de cristaux (méthotrexate à haute dose) et microangiopathie thrombotique avec la gemcitabine. Les agents antiangiogéniques ciblent l'arbre urinaire avec une toxicité notamment au niveau des podocytes. Le bévacizumab est responsable de protéinurie et d'hypertension artérielle dans un nombre important de cas. Il en est de même pour le sunitinib et le sorafénib. L'hypertension artérielle peut survenir jusque chez la moitié des patients traités mais elle est le plus souvent aisément contrôlable. Il est rare de se trouver face à des hypertensions extrêmement sévères.

Dominique Benoit (Universitair Ziekenhuis, Université de Gand) a revu les complications graves des transplants de cellules souches hématopoïétiques, en se concentrant particulièrement sur les minitransplants qui sont de plus en plus effectués en oncohématologie. Les minitransplants se font avec un conditionnement réduit. La survie des patients greffés s'est améliorée de 15 à 20 % par rapport à la fin du 20<sup>e</sup> siècle. Les conditionnements réduits représentent 1/4 environ de l'activité de transplantation. Ils sont associés à une diminution de la toxicité au niveau des

différents organes, notamment de l'insuffisance respiratoire aiguë passant de 15 à 11 %.

Les principales complications amenant le patient en réanimation sont pulmonaires (SDRA), hémodynamiques avec le choc septique, rénales avec la microangiopathie thrombotique, hépatiques avec le syndrome d'obstruction sinusale et la maladie du greffon contre l'hôte et enfin neurologiques avec une toxicité centrale résultant en encéphalopathie et la description d'un nouveau syndrome, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

Enfin, Jamila Hamdani, pharmacienne responsable de la cellule des évaluateurs de la pharmacovigilance à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (Afmops) en Belgique, est venue exposer les modalités pour la transmission des complications graves identifiées dans la pratique médicale. En effet, tout au cours de la séance, nous avons vu que l'ensemble des nouveaux médicaments étaient associés à des toxicités inhabituelles. Leurs identifications relèvent souvent de la pharmacovigilance, ce qui est, en Belgique, le rôle de l'Afmops, autorité compétente en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments et des produits de santé. L'Afmops est en charge de l'organisation de la vigilance en Belgique. Actuellement, les effets indésirables doivent en principe lui être rapportés sous forme de notification. Ceux-ci couvrent le mésusage, l'abus, l'erreur médicamenteuse ou l'exposition professionnelle à un médicament. Ils sont considérés comme graves s'ils entraînent la mort, une invalidité ou une hospitalisation et sont médicalement significatifs ou inattendus lorsqu'ils ne sont pas conformes au résumé des caractéristiques du produit fourni par le fabricant. Les objectifs de la pharmacovigilance sont d'une part la détection précoce de nouveaux effets indésirables mais également l'identification d'une augmentation de leur fréquence. Elle recourt à des signaux qui viennent des notifications que les praticiens ou les malades envoient à l'Agence. Ces notifications sont envoyées au programme de l'Agence Européenne du Médicament, EudraVigilance, où elles sont traitées au niveau de l'ensemble de l'Europe. Actuellement en Belgique, on note une sous-notification : si le système fonctionnait de façon adéquate, on devrait avoir environ 10.000 notifications par an, alors qu'on dépasse à peine les 500. On considère d'ailleurs que sur l'ensemble du territoire européen, seuls 1 à 5 % des effets indésirables sont communiqués à un centre de vigilance.

L'après-midi a été, comme d'habitude, consacrée à une table ronde sur un problème de société en rapport avec la médecine. Le sujet du 18 octobre était l'intégration de la médecine factuelle dans le cursus des études de médecine. La séance était présidée par Marco Schetgen (Vice-Doyen, Faculté de Médecine, ULB) et Michel Vanhaeverbeek (C.H.U. A. Vésale et Université de Mons).

Jean-Paul Sculier (Institut Jules Bordet, ULB) a

dressé un historique de la médecine factuelle. Son origine moderne remonte à la fin des années 1970, lorsqu'au Canada, on a évalué ce qu'il convenait de retenir pour l'examen périodique de santé. Des recommandations ont été faites par grades sur base des niveaux de preuves présents dans la littérature, celle-ci ayant été revue de façon exhaustive. Il s'agit de la première revue systématique réalisée avant que l'on ne donne ce nom à ce type de travail. En 1992, l'*Evidence-Based Medicine Working Group* basé à Hamilton en Ontario au Canada va recommander l'enseignement de la médecine en se basant sur les principes de la médecine factuelle. On a alors assisté à un changement de paradigme où l'expérience clinique s'associe aux observations systématiques de la littérature dans la pratique de la médecine, nécessitant d'acquérir des compétences méthodologiques. Dans la sphère de l'ULB, des groupes de l'Institut Bordet et du C.H.U. Vésale travaillent sur le sujet depuis de longues années. Suite à l'arrêté ministériel du 12 mars 2003 imposant une formation en médecine factuelle de 20 h aux médecins candidats-spécialistes au moment de l'agrément, il s'est décidé en Faculté de Médecine de créer un enseignement de post-graduat, sous forme d'un certificat en médecine factuelle. Il faut noter qu'une revue systématique de littérature des études réalisées sur l'enseignement par la médecine factuelle a montré qu'un enseignement intégré au lit du malade améliorerait les connaissances, le savoir-faire, l'attitude et le comportement des étudiants. Son intégration à l'enseignement théorique améliore la connaissance et le savoir-faire.

Thierry Berghmans a expliqué l'évolution suite au passage des études de médecine en 6 ans. On a organisé un enseignement transversal méthodologique à travers tout le cursus avec introduction d'un cours de médecine factuelle en 3<sup>e</sup> année qui sera donné en 2015 pour la première fois. La restructuration des collèges d'enseignement est présentée avec proposition de constitution d'un nouveau collège de médecine factuelle.

Alain Van Meerhaeghe (C.H.U. de Charleroi)

décrit la situation au niveau de l'Université de Mons. Un enseignement de médecine factuelle a été introduit également en 3<sup>e</sup> année mais en lien avec la médecine générale. Ce cours sera donné par un généraliste et sera intitulé " Introduction à la médecine générale et à la médecine factuelle ". En volet transversal, on abordera également dans cette 3<sup>e</sup> année, un apprentissage au raisonnement clinique, à raison d'un enseignement en petits groupes de 2 x 2 heures, par petits groupes de 10 étudiants encadrés par un tuteur.

Michel De Jonghe (UCL) nous explique que, dans le cadre du graduat, il n'y a pas de cours formel de médecine factuelle prévu. Certaines leçons intégrées à différentes formations sont proposées. Il existe également une collaboration avec l'Université de Laval. Il y a un problème de formation des maîtres de stage également. L'intention est de proposer aux étudiants un travail sous forme de poster intégrant les notions de médecine factuelle, du moins pour ceux se destinant à la spécialité en médecine générale.

Etienne Lemarié (Université François-Rabelais, Tours, France) nous apprend qu'il n'y a pas en France d'enseignement formalisé pour la médecine factuelle, mais un enseignement dispersé avec un certain nombre de blocages et de dérives. En première année, les étudiants bénéficient d'une petite introduction de 2 heures dans certaines facultés. Au niveau des épreuves " classantes ", en fin d'étude de médecine, est prévu un examen de lecture critique d'articles. Il n'est cependant pas supporté par un cours formel de médecine factuelle pendant le cursus.

Une discussion animée suit les différents exposés et il en ressort qu'il convient de poursuivre ces efforts pour mieux implanter la médecine factuelle dans l'enseignement de la médecine. Certaines dérives sont à éviter, comme ce qui peut se passer en Flandre où une certaine dictature des recommandations de pratique clinique s'observe sans que les bases sur lesquelles elles reposent ne soient réellement assimilées par les médecins qui s'en revendiquent.