

La casuistique médicale

Définition

La casuistique est l'observation, l'analyse et l'interprétation d'un cas clinique

La Recherche Médicale

CASUISTIQUE:

méthode qui étudie des
cas individuels
particuliers pour en
dégager des règles
d'action

« case report »

« case series »

EPIDEMIOLOGIE

CLINIQUE:

méthode permettant de
généraliser des règles
pour l'étiologie, le
diagnostic, le traitement
et le pronostic des
maladies par des études
scientifiques conduites
sur des **populations de
malades**

Les formes de la casuistique

- Présentation orale
- Présentation écrite
- à visée didactique (exemplarité)
- à visée scientifique (originalité)
- pour une discussion

Les objectifs

Décrire

- cours naturel d'une affection
- méthode diagnostique
- manœuvre thérapeutique
- effet secondaire particulier
- prise en charge particulière (par exemple contexte de comorbidité)
- hypothèse étiologique ou pathophysiologique

Formes de rapports

Rapport classique:

- case report
- fait clinique
- cas clinique
- communication brève
- ...

Rapport bref:

- brief report
- lettre

Rapport de cas avec synthèse des publications antérieures:

- case report and review of the literature

Rapport à visée éducative:

- séances anatomocliniques
- clinical problem solving
- ...

Architecture d'un rapport de cas

- Résumé
- Introduction
- Description du cas (rapport spécifique)
- Discussion avec conclusion
- Bibliographie



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Kyste rénal sous crizotinib. Une nouvelle complication pour le pneumo-oncologue



Renal cysts – A novel complication of crizotinib treatment for lung cancer

I. CsToth, A.-P. Meert, J.-P. Sculier, T. Berghmans*

Service des soins intensifs et urgences oncologiques, clinique d'oncologie thoracique, institut Jules-Bordet, centre des tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles, rue, Héger-Bordet, 1, 1000 Bruxelles, Belgique

Résumé

- Proposer les faits marquants au lecteur pressé
- contenu:
 - motifs et raisons du rapport
 - fond du problème (« background »)
 - points saillants du cas
 - principale(s) conclusion(s) et éventuelles recommandations

Reçu le 2 janvier 2015 ; accepté le 24 janvier 2015
Disponible sur Internet le 29 mai 2015

MOTS CLÉS

Crizotinib ;
Kyste rénal ;
Cancer bronchique

Résumé Nous rapportons le cas d'une patiente porteuse d'un adénocarcinome pulmonaire ALK positif, qui développe, 17 mois après le début de son traitement par crizotinib, des kystes rénaux complexes bilatéraux. La mise au point permet de conclure à la responsabilité du médicament anti-tumoral. Une régression des kystes est notée après 1 mois d'arrêt du crizotinib. Ce cas illustre les toxicités particulières et peu connues des molécules innovantes dans la prise en charge des cancers bronchiques.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Crizotinib;
Renal cysts;
Lung cancer

Summary We report the case of a woman with an ALK positive lung adenocarcinoma, who developed bilateral complex renal cysts 17 months after the introduction of treatment with crizotinib. Clinical investigation led to the conclusion that the cysts were due to anticancer drug. Regression of the renal cysts was observed one month after cessation of the crizotinib. This case illustrates that specific and little known toxicities can occur with these novel molecules which have entered use for the management of lung cancer.

© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Destinée à « vendre » le sujet:

- définition de l'objet du rapport (maladie, traitement ...)
- contexte du problème abordé (**recherche bibliographique**)
- question à laquelle le présent rapport veut fournir une réponse

Introduction

Les résultats thérapeutiques observés avec des petites molécules, inhibitrices de récepteurs à activité tyrosine kinase, pour les cancers bronchiques porteurs de mutation activatrice d'*EGFR* ou de réarrangement d'*ALK* sont particulièrement impressionnants. Le crizotinib est ainsi devenu, pour les tumeurs *ALK* positif, un standard thérapeutique à partir de la seconde ligne thérapeutique [1] et le sera probablement à l'avenir en 1^{re} intention.

L'utilisation grandissante de ces nouvelles molécules confronte le (pneumo)-oncologue à de nouvelles toxicités, méconnues avec la chimiothérapie conventionnelle comme l'atteinte cutanée et digestive associée aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'*EGFR* ou des troubles ophtalmologiques bénins avec le crizotinib. Néanmoins, les toxicités rapportées dans les essais randomisés, éventuellement parce qu'elles surviennent tardivement, peuvent être sous-estimées. Nous rapportons le cas du développement tardif d'une maladie kystique rénale complexe survenue chez une patiente traitée par crizotinib et nous présentons les données actuelles de la littérature sur le sujet.

Rapport du cas

Décrire les **différentes étapes** de l'évolution de la maladie en mentionnant les interventions effectuées (tests diagnostiques, mesures thérapeutiques) et leurs effets:

- se concentrer sur les **données pertinentes et rester neutre** et anonyme
- décrire l'état initial du patient (bref historique, marqueurs et facteurs de risque, début de la maladie)
- évolution de la maladie: naturelle (natural course) ou clinique (clinical course)
- décrire manœuvres diagnostiques, thérapeutiques et de soutien et leurs effets
- terminer en donnant le suivi

Cas clinique

Une patiente de 69 ans, non fumeuse et non exposée à un tabagisme passif, consulte pour des douleurs dorsolombaires avec irradiation dans le membre inférieur droit. Le bilan permet de mettre en évidence un adénocarcinome acinaire pulmonaire métastatique au niveau osseux. Une infiltration ostéolytique de la vertèbre D11 avec compression épidurale nécessite une irradiation. La tumeur est non mutée pour *EGFR* et présente un réarrangement d'*ALK*. Compte tenu d'une toxicité hépatique médicamenteuse liée à la prise d'antalgiques, le choix de la chimiothérapie de première ligne est porté sur une combinaison de cisplatine et de vinorelbine. Le bilan à 3 cures montre une progression osseuse justifiant une radiothérapie de L3. Le crizotinib est instauré à la dose de 250 mg deux fois par jour. En moins d'un mois, on note une amélioration clinique avec diminution des douleurs et le bilan à 2 mois de traitement montre une réponse métabolique, celle-ci est complète à 5 mois.

Au cours du suivi à 17 mois du début de traitement, la tomographie par émission de positons (¹⁸FDG-TEP) couplée à la tomodensitométrie objective l'apparition d'une captation au niveau du rein droit associée à une lésion d'allure kystique. La tomodensitométrie abdominale confirme 3 kystes complexes avec de multiples logettes dans les deux reins. L'imagerie effectuée préalablement à l'initiation du crizotinib ne montrait aucune lésion rénale. Une résonance magnétique confirme des lésions rénales bilatérales compatibles avec un processus abcédé. Compte tenu d'une augmentation modérée de la CRP (44 mg/dL) et d'une évolution rapide des kystes, malgré un examen microbiologique des urines négatif, une antibiothérapie empirique par amoxicilline-acide clavulanique est entreprise sans succès au vu d'une majoration de la CRP (100 mg/dL). Une ponction sous contrôle tomodensitométrique ramène un liquide purulent dont les cultures microbiologiques (standard, BK, champignons) reviennent négatives. Malgré une nouvelle antibiothérapie empirique (témocilline puis

pipéracilline-tazobactam), la tomodensitométrie abdominale montre une aggravation des lésions rénales avec infiltration des psoas et la patiente signale des douleurs dorsales avec irradiation dans l'axe des psoas. Une exploration chirurgicale sur le rein droit est effectuée. Le compte-rendu pathologique ne met en évidence aucune cellule néoplasique mais une infiltration par de nombreux polynucléaires neutrophiles sans réaction granulomateuse ; les colorations de Ziehl, PAS-diastrase et Grocott reviennent négatives de même que l'ensemble des cultures. Même si le rôle étiologique du crizotinib dans la survenue de la pathologie kystique est incriminé, compte tenu du bénéfice majeur lié au contrôle tumoral, il est décidé de poursuivre le crizotinib en accord avec la patiente. Un mois plus tard, la patiente se présente avec une aggravation des douleurs et de la fièvre. La tomodensitométrie abdominale confirme la progression des différentes lésions kystiques (Fig. 1). De nouvelles ponctions des kystes sont effectuées et reviennent négatives en anatomopathologie, pour la recherche de cellules néoplasiques, et en bactériologie.

La pathologie kystique n'étant pas contrôlée, il est décidé d'arrêter le crizotinib. Un mois plus tard, un contrôle tomodensitométrique montre une régression significative des lésions infiltratives des psoas et des lésions kystiques sans reprise évolutive du cancer pulmonaire (Fig. 2). L'abstention thérapeutique à visée oncologique est décidée et un suivi rapproché est instauré.

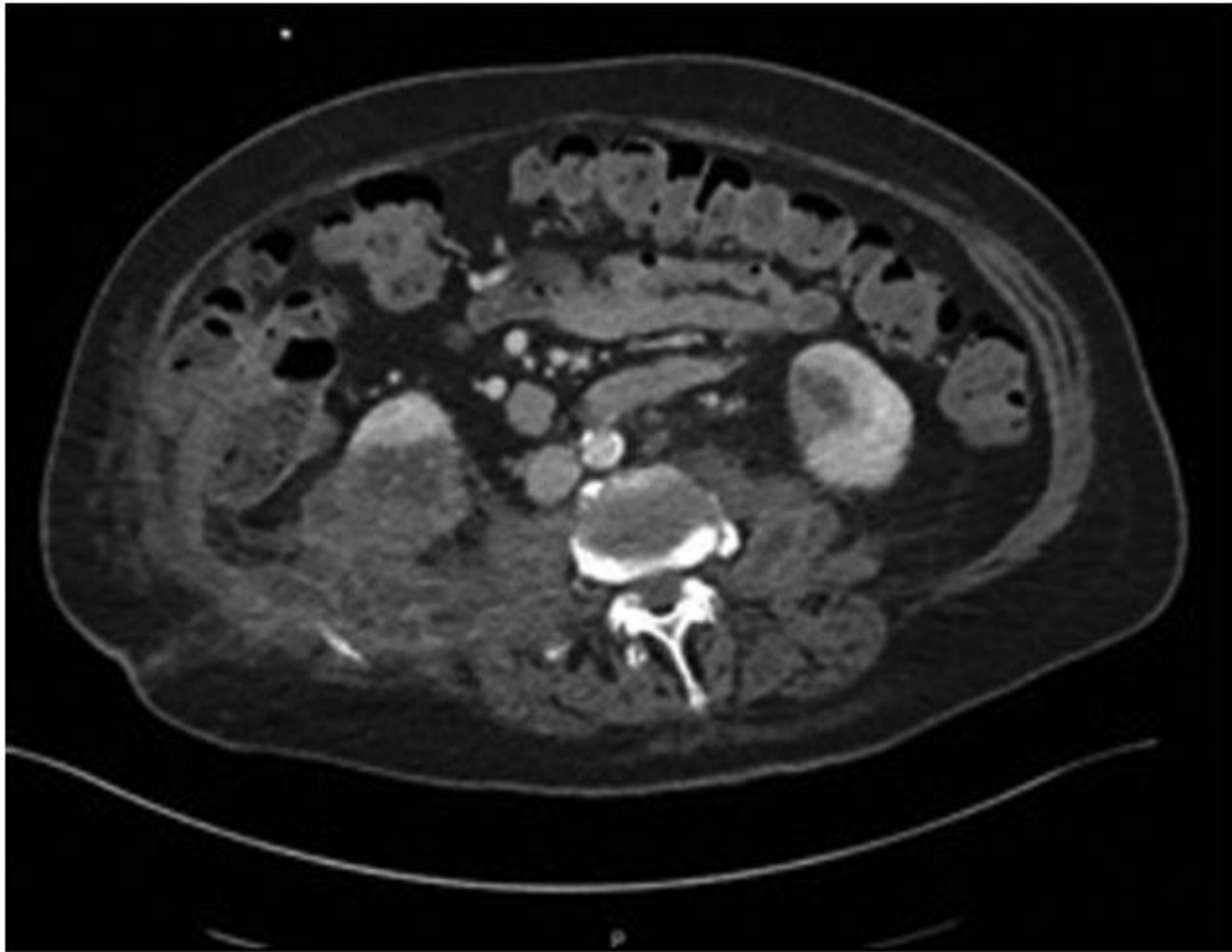


Figure 1. Lésions kystiques rénales avec infiltration du psoas à la date d'arrêt du crizotinib.

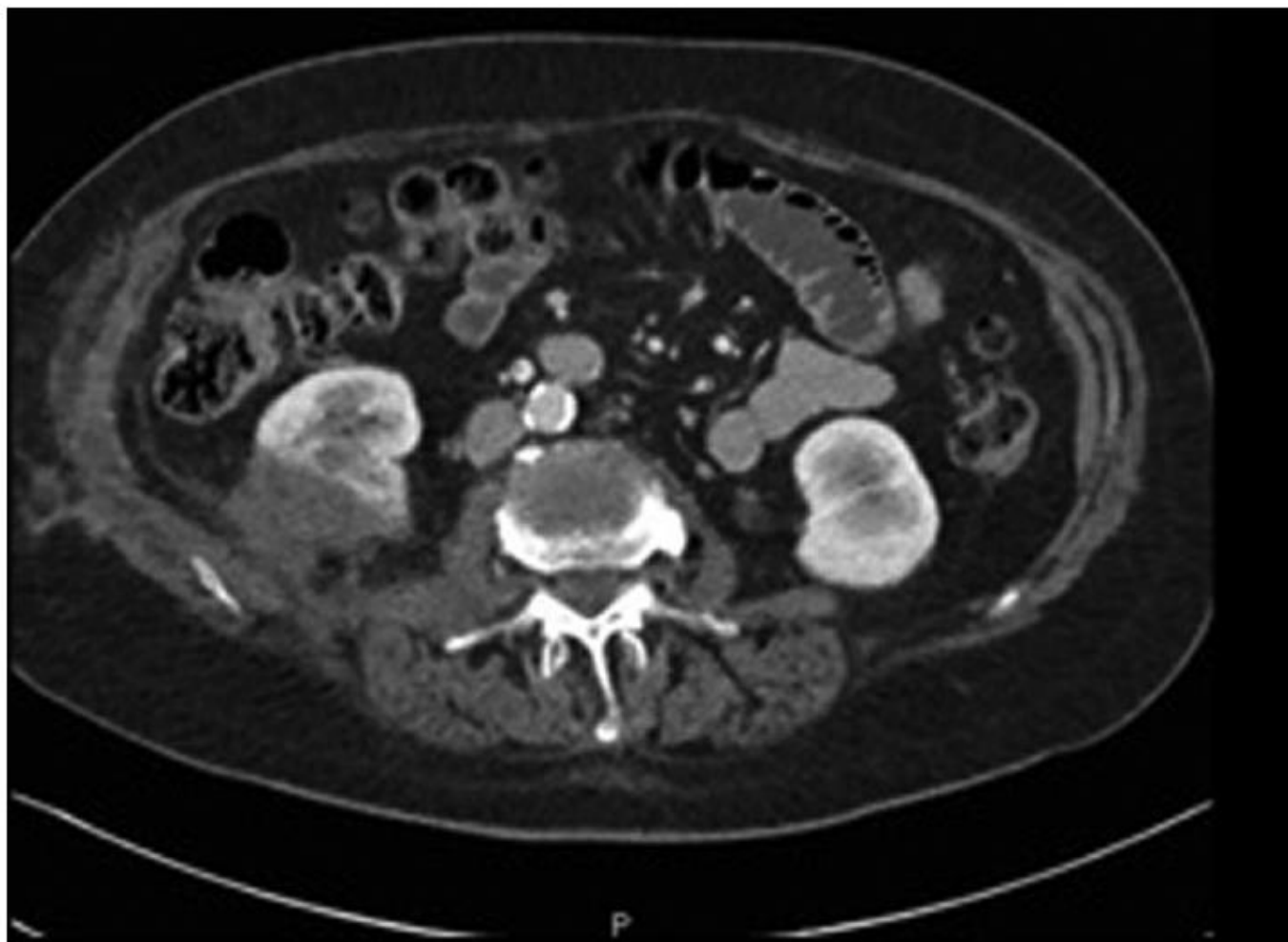


Figure 2. Statut des lésions kystiques rénales un mois après l'arrêt du crizotinib.

Discussion et conclusion

À intégrer avec les connaissances rapportées dans la littérature:

- discuter l'événement, ses conséquences et les facteurs éventuels de confusion
- montrer l'apport particulier du cas
- faire des propositions et recommandations pour la pratique clinique (décisions cliniques) et pour la recherche (hypothèses à vérifier)
- conclusion sur l'importance du cas présenté et ses implications

Discussion

Ce cas illustre un effet secondaire peu connu en oncologie thoracique mais dont la fréquence de survenue a pu être sous-estimée dans les études randomisées, probablement par une durée de suivi trop courte.

Un premier cas a été rapporté en 2014 [2]. Une patiente de 49 ans a développé des kystes rénaux 6 mois après l'introduction du crizotinib. Une pyurie et une bactériurie furent notées. Vu le bénéfice associé au traitement, le crizotinib a été poursuivi et les auteurs ont noté une régression spontanée des kystes 22 mois après leur découverte. Une mise à jour provenant de la firme pharmaceutique Pfizer

confirme une fréquence accrue de survenue de kystes rénaux sous crizotinib. Dans une analyse combinant les essais PROFILE 1007 (phase III comparant le crizotinib à une chimiothérapie standard en seconde ligne), 1005 et 1001 (essais de phase II et I, simple-bras), les taux de survenue de kystes rénaux étaient respectivement de 4%, < 1 % et 1 % (Medinfo Letter). La notice du produit a été adaptée en ce sens.

Deux autres rapports ont été publiés en 2014. Une équipe de Taiwan [3] a revu l'ensemble de leurs patients traités par crizotinib dans le cadre des essais PROFILE 1005, PROFILE 1007 et une étude exploratoire d'efficacité du crizotinib (NCT01637597). Trente-deux patients étaient éligibles pour cette étude. Sept patients ont développé des kystes rénaux complexes dont 6 présentaient des kystes rénaux préalablement au début du traitement. La durée médiane de découverte des kystes était de 77 jours (étendue 42-203 jours). Dans 5 cas, le crizotinib a été interrompu et une régression des lésions a été objectivée chez 3 patients. Dans cette étude, le taux de survenue de kystes rénaux (22 %) est largement supérieur à celui rapporté dans la notice pharmaceutique (4 %) suggérant tout l'intérêt du suivi des effets secondaires après mise sur le marché d'un nouveau médicament. Le dernier cas récemment rapporté concerne une femme de 39 ans développant des kystes rénaux symptomatiques 10 mois après l'introduction du crizotinib [4]. De volumineux kystes associés à une réaction inflammatoire péri-lésionnelle et occasionnant douleurs et fièvre ont justifié l'arrêt du crizotinib. Un drainage montre un aspect purulent mais les examens microbiologiques sont restés négatifs. L'évolution s'est avérée favorable.

Face à cette pathologie pouvant survenir après une longue exposition sans encombre, plusieurs questions restent non résolues. Quel est le rôle du crizotinib dans la survenue de kystes rénaux? À notre connaissance, le mécanisme physiopathologique n'est pas, à l'heure actuelle, élucidé. Une hypothèse de travail pourrait être suggérée connaissant l'impact du crizotinib sur la voie de *hepatocyte growth factor* (HGF) et de c-MET, le crizotinib n'étant pas seulement un inhibiteur de récepteurs avec activité tyrosine kinase de ALK mais aussi de c-MET. Une expression élevée de HGF et de MET a été mise en relation avec le développement de kystes rénaux, isolément ou en présence de cancers rénaux [5,6]. Malgré cela, cette

toxicité n'a pas été décrite avec d'autres inhibiteurs de MET comme l'onartuzumab ou le tivantinib. Cependant, d'autres facteurs peuvent être impliqués dans la pathogenèse des maladies kystiques, comme le rôle de différentes anomalies protéiques ou géniques impliquées dans les ciliopathies des reins kystiques [7]. Une deuxième question concerne la poursuite du crizotinib lors de l'apparition de kystes rénaux sous traitement. D'après les quelques données disponibles [2,3], on pourrait suggérer la poursuite du traitement pour autant que l'évolution des kystes soit contrôlée et qu'ils ne soient pas (trop) symptomatiques. La dernière question est de savoir si le crizotinib peut être réintroduit après régression des kystes rénaux. Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de déterminer l'attitude. Il ne semble pas, à l'heure actuelle, qu'une telle pathologie soit décrite avec d'autres inhibiteurs de ALK comme le céritinib [8]. Néanmoins, si l'administration de ces molécules après survenue de kystes rénaux sous crizotinib est envisagée, ceci nécessite d'être fait avec précaution et surveillance attentive. Il convient également que le pneumo-oncologue soit attentif au diagnostic différentiel de ces lésions afin de ne pas confondre un kyste rénal d'origine toxique avec une maladie tumorale, primitive ou métastatique.

L'apport de molécules innovantes nécessite que les pneumo-oncologues et les oncologues médicaux soient particulièrement attentifs à la survenue de toxicités particulières, même après plusieurs mois de traitement sans encombre. Le développement de kystes rénaux complexes sous crizotinib en est un excellent exemple.

Approche Maisonneuve

1. **Fait principal de mon travail** et son implication majeure, en 5 à 10 lignes
 - Répondre à la question de la fin de l'introduction : c'est le premier paragraphe de la discussion (que l'on pourrait qualifier de conclusion)
2. **Forces et faiblesses de mon travail** : dire d'abord que mon travail est bon... limites et biais pour plus tard
3. **Forces et faiblesses en comparaison avec les autres**
 - Se comparer avec 3 à 5 autres travaux : similitudes et différences.. Mêmes méthodes ? Mêmes résultats ?
4. **Signification du travail** : mécanismes, hypothèses, changement de pratique, implication en santé publique, comment expliquer mes résultats...
5. **Perspectives et questions sans réponses ?**

Bibliographie

A adapter aux exigences de la revue

Portera sur:

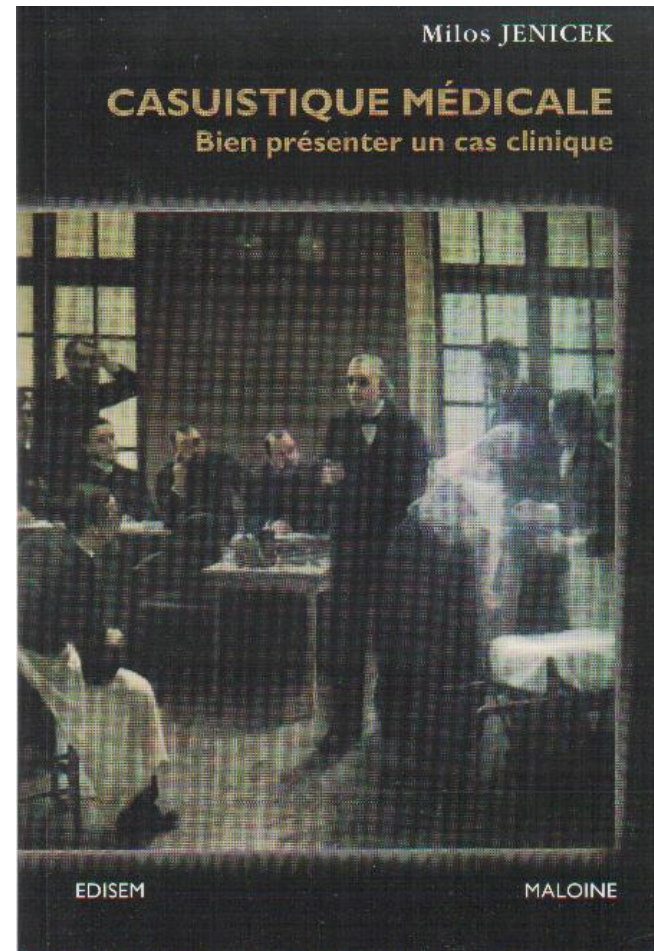
- pathologie à l'étude
- actes cliniques posés
- décisions à prendre et actes à poser

Références

- [1] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
- [2] Klempner SJ, Aubin G, Dash A, et al. Spontaneous regression of crizotinib-associated complex renal cysts during continuous crizotinib treatment. *Oncologist* 2014;19:1008–10.
- [3] Lin YT, Wang YF, Yang JC, et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1720–5.
- [4] Yoneshima Y, Okamoto I, Rimura-Omori M, et al. Infected complex renal cysts during crizotinib therapy in a patient with non-small cell lung cancer positive for ALK rearrangement. *Invest New Drugs* 2015;33:510–2.
- [5] Horie S, Higashihara E, Nutahara K, et al. Mediation of renal cyst formation by hepatocyte growth factor. *Lancet* 1994;344:789–91.
- [6] Konda R, Sato H, Hatafuku F, et al. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor C-met in acquired renal cystic disease associated with renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2166–70.
- [7] Paces-Fessy M. Cils et kystes rénaux. *Med Sci (Paris)* 2014;30:1024–33.
- [8] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.

Lecture conseillée

Milos Jenicek: *Casuistique Médicale. Bien présenter un cas clinique.* Edisem-Maloine, Saint-Hyacinthe, Québec, 1997



Démarche PICO

- P : Problème qui se pose, Pathologie, Population ou Patients étudiés
- I : Intervention envisagée
- C : Comparaison avec une autre intervention (pas toujours présent dans la question)
- O : Outcomes = Objectifs visés ainsi que les Paramètres qui seront pris en compte