



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Prise en charge interdisciplinaire dans une structure de lutte contre le cancer d'une patiente présentant une évolution maligne d'un cholestéatome. Revue de la littérature et étude d'un cas clinique

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2014 à 16h
au Pôle Recherche

Par Sarah Mokri

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Monsieur le Docteur Gautier LEFEBVRE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Gautier LEFEBVRE

Liste des abréviations

ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
EGF R	Epidermoid Growth Factor Receptor
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAE	Méat auditif externe
TDM-TEP	Tomo Densito Métrie-Tomographie par Emission de Positons
HPV	Papilloma Virus Humain
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
CISSPO	Coordination Interdisciplinaire des Soins de Support en Oncologie
MNA	Mini Nutritional Assessment
NRI	Nutrition Risk Index
PG SGA	Patient Geerated Subjective Global Assemssment
VADS	Voies Aéro-Digestives Supérieures
VIH	Virus de l'Immunodéficiency Humaine
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
UV	Ultra-Violets

...

...

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Le cholesteatome	4
I. Généralités	5
II. Epidémiologie	6
III. Diagnostic	6
IV. Prise en charge	7
Le cancer de l'oreille	9
I. Généralités	10
II. Diagnostic	10
III. Prise en charge.....	11
Cas clinique	13
I. Histoire de la maladie	14
II. Prise en charge au Centre Oscar Lambret	16
Discussion	18
I. Transformation maligne d'un cholestéatome	19
II. Soins de support	21
III. Rôle du médecin traitant	35
Conclusion.....	39
Références bibliographiques	41
Annexes	50
Annexe 1 : TEP-Scan Mme D. après chirurgie et radiothérapie	50
Annexe 2: Abstract en anglais; soumission en cours: Eur J Oncol.	51
Annexe 3: Etude de phase I de détermination de dose et de pharmacocinétique de la Vinflunine administrée en perfusion IV en association avec le Methotrexate chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique préalablement traité par chimiothérapie à base de Platine.	56

RESUME

Carcinome épidermoïde de l'oreille moyenne récidivant issu d'un cholestéatome primaire : cas clinique et prise en charge par chimiothérapie palliative.

Mokri S1,2, Vincent C3, Degardin M1, Julieron M1, Lartigau E4, Lefebvre G1,2.

1. Département de Cancérologie Cervico-faciale, Centre Oscar Lambret 3 rue F. Combemale 59020 Lille.

2. Coordination Interdisciplinaire de Soins de Support en Oncologie, Centre Oscar Lambret 3 rue F. Combemale 59020 Lille.

3. Otologie et Oto-neurologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Hôpital Roger Salengro 59037 Lille.

4. Département Universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret 3 rue F. Combemale 59020 Lille.

Contexte : Les carcinomes épidermoïdes de l'oreille moyenne sont une entité rare de cancer: on estime à moins de 1% de l'ensemble des cancers ORL et une incidence annuelle de 6 personnes sur 1 million. La forme histologique la plus fréquemment retrouvée est le carcinome épidermoïde dans environ 80% des cas, suivi du carcinome adénoïde kystique dans environ 15% des cas.

Méthode : Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 29 ans aux antécédents d'otites chroniques à répétition, ayant présenté un cas rare de carcinome épidermoïde de l'oreille moyenne récidivant issu d'un cholestéatome géant. L'objectif de ce résumé est de décrire le traitement optimal dans une situation évoluée.

Résultats : La chimiothérapie de première ligne dans les cancers rares tels que les dégénérescences malignes de cholestéatome a été peu décrite et étudiée du fait d'un faible nombre de cas. Dans le cas présent, il est décidé d'entreprendre une chimiothérapie selon le protocole Extreme. La patiente bénéficie de 6 cures de platineum – 5 Fluorouracile et cetuximab avec une bonne tolérance clinique et biologique. Les doses cumulées de cisplatine sont de 900mg. Ensuite un traitement d'entretien par cetuximab à la dose de 385mg hebdomadaire est effectué durant 11 mois. La survie sans progression (16 mois) a été supérieure à celle observée dans l'étude multicentrique de Vermorken et al concernant les carcinomes épidermoïdes évolués ou récidivants de la tête et du cou (médiane 10,1 mois). On peut supposer que la surexpression par la tumeur de récepteurs de l'EGFR explique le bon contrôle prolongé. En effet, dans l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire initiale, on retrouvait du carcinome épidermoïde très bien différencié, mais la recherche d'HPV en hybridation in situ était négative. On sait que les cancers de la tête et du cou HPV négatifs expriment abondamment les récepteurs EGFR. Les mécanismes de résistance à l'inhibition de l'EGFR sont une piste majeure de recherche, et plusieurs thérapies sont actuellement en cours de développement (amplification/activité de la PI3K).

Conclusion : Ce cas clinique rare d'évolution carcinomateuse de cholestéatome géant illustre la difficulté de sa prise en charge. La chimiothérapie de première ligne Cisplatine – 5 Fluorouracile et cetuximab montre un bénéfice thérapeutique important en terme de survie sans progression. La place des soins de support est essentielle pour améliorer la qualité de vie.

Mots clés : carcinome épidermoïde, cholestéatome, chimiothérapie palliative, soins de support.

INTRODUCTION

Le cholestéatome et le carcinome épidermoïde de l'oreille moyenne sont deux pathologies touchant une même région du corps pouvant se révéler par les mêmes symptômes.

Le cholestéatome est une maladie peu fréquente non cancéreuse qui atteint l'oreille moyenne. Il évolue à bas bruit et ses signes cliniques ne sont pas spécifiques. La gravité de cette pathologie est essentiellement représentée par certaines de ses complications pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital. L'enjeu de sa prise en charge est donc le délai entre le début de la maladie et son diagnostic.

Le carcinome de l'oreille moyenne fait partie des cancers rares qui présente un taux de survie faible pour les stades avancés. Au début de la maladie, il se manifeste aussi par des signes cliniques non spécifiques. Il est donc nécessaire de le diagnostiquer au plus vite, afin d'augmenter le taux de survie du patient.

Notre travail consiste à présenter un « case report » relatif à une transformation maligne de cholestéatome chez une patiente et d'établir une revue de la littérature des cas similaires.

La prise en charge interdisciplinaire de cette patiente est également l'occasion de faire une revue de la littérature des soins de support en oncologie relatifs aux cancers ORL.

LE CHOLESTEATOME

I. Généralités

Le cholestéatome acquis est le développement intrusif de l'épithélium malpighien kératinisé dans l'oreille moyenne et qui détruit les structures adjacentes (1). On le distingue du cholestéatome congénital qui serait dû à la persistance du tissu épidermique embryonnaire.

Il existe plusieurs théories pouvant expliquer la formation d'un cholestéatome acquis (2).

Théorie de la métaplasie : transformation de la muqueuse en épithélium pavimenteux sous l'effet de l'inflammation chronique de l'oreille moyenne.

Théorie de l'inclusion épidermique : inclusion de l'épiderme dans l'oreille moyenne après un geste chirurgical ou une fracture du rocher.

Théorie de la migration latérale : migration de l'épiderme de l'oreille externe dans l'oreille moyenne par l'intermédiaire d'une perforation tympanique marginale ou au contact du manche du malleus.

Théorie de la prolifération papillaire : prolifération de la couche épithéliale profonde au travers du tissu conjonctif sous-jacent qui transperce l'épaisseur de la membrane tympanique et forme ainsi des inclusions épidermiques dans l'oreille moyenne. Cette prolifération peut être expliquée par une inflammation chronique de la membrane tympanique.

Théorie de la rétraction et de l'invagination : l'inflammation chronique du tympan diminue les capacités de migration épidermique du fond de l'oreille externe et entraîne une dépression de ce dernier, formant ainsi d'une poche de rétraction. Ainsi, l'accumulation de peau associée à de probables brèches dans le tissu conjonctif secondaires à l'inflammation pourrait expliquer la formation de cholestéatomes.

Au niveau immuno-histo-chimique, l'accumulation de débris épithéliaux associés à la présence d'antigènes de bactéries dans ces débris, activent des enzymes et des cytokines lytiques. Ces dernières vont initier la lyse osseuse et cartilagineuse et induire par ce biais une hyperprolifération compensatrice (3). Par ailleurs, le cholestéatome surexprime EGF R qui est une protéine reconnue dans la

prolifération et la différenciation des cellules (4). Cette surexpression entrainerait la néo-vascularisation du cholestéatome entretenant son inflammation et sa prolifération (5).

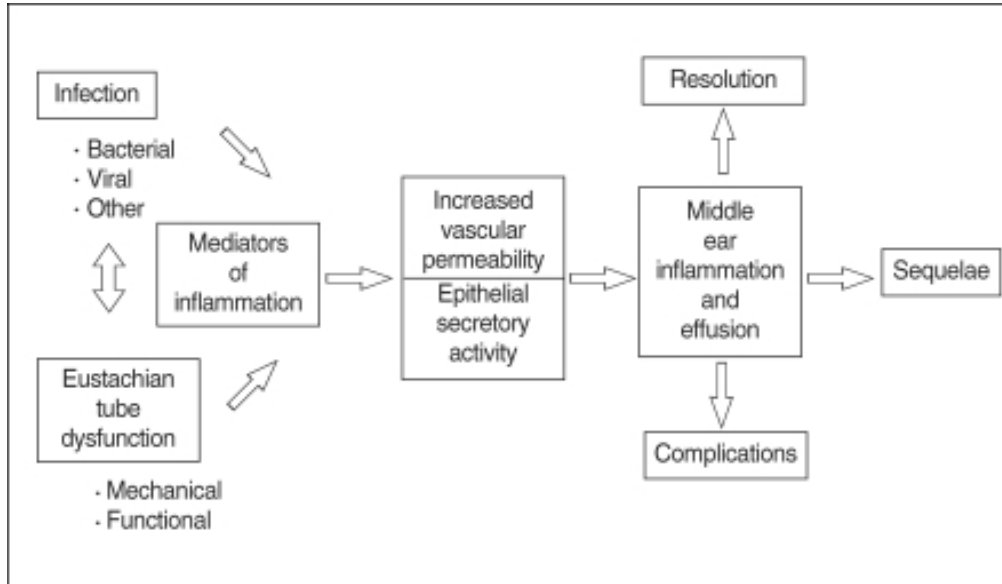


Figure 1 : Pathogénèse de l'otite moyenne(6)

II. Epidémiologie

Son incidence annuelle varie selon l'âge et les régions entre 3 et 13/100 000 habitants. Les hommes de moins de 50 ans sont les plus touchés.

III. Diagnostic

Les premiers symptômes qui amènent les patients à consulter sont le plus souvent : otorrhée fétide, hypoacousie et acouphènes. Plus rarement, sauf s'il existe des complications, le patient peut se plaindre de douleur. Le diagnostic est clinique et correspond en la présence de tissu épidermique dans l'oreille moyenne qui est visible à l'otoscope par une perforation tympanique marginale ou une poche de rétractation. Parfois, ce sont ses complications qui révèlent le cholestéatome : surdité, vertige, paralysie faciale, abcès c rbral et thrombophlébite.

IV. Prise en charge

Le diagnostic de cholestéatome est clinique mais il est recommandé de réaliser une imagerie pour évaluer son extension, les potentielles complications ainsi que l'anatomie des cavités de l'oreille moyenne et de la mastoïde avant le traitement.

Le scanner sans injection de produit de contraste est l'imagerie recommandée en première intention. On retrouve alors le plus souvent une masse nodulaire de densité tissulaire dans la cavité mastoïdienne associée à des zones ostéolytiques. Si un doute clinique ou radiologique persiste sur le diagnostic et/ou ses complications, il est recommandé de compléter le bilan d'imagerie par une IRM (7).

Le traitement du cholestéatome est chirurgical et emploie différentes techniques (2).

Les techniques dites fermées conservent ou reconstruisent le conduit osseux de l'oreille externe en réalisant une mastoïdectomie ou une mastro-anto-atticotomie le plus souvent associée à une tympanotomie ; elles sont indiquées en première intention.

La tympanoplastie en technique ouverte, ou cavité d'évidement, sacrifie le conduit osseux ; elle est le plus souvent indiquée en deuxième intention ou dans les cas de récurrence.

Il est possible de combler les cavités postérieures au moyen de ces deux techniques afin de réduire les récurrences d'une part et d'accroître la cicatrisation et la tolérance cutanée d'autre part.



Figure 2 : Traitement chirurgical du cholestéatome : les trois principales stratégies thérapeutiques (2)

A. Tympanoplastie en technique fermée : conservation de la paroi postérieure du conduit osseux, greffon cartilagineux attical, ossiculoplastie avec prothèse.

B. Cavité d'évidement (ou tympanoplastie en technique ouverte) : suppression de la paroi postérieure du conduit osseux, ossiculoplastie.

C. Tympanoplastie en technique fermée avec technique de comblement : *macroporous biphasic calcium phosphate* (MBCP), ossiculoplastie par prothèse partielle

LE CANCER DE L'OREILLE

I. Généralités

Le carcinome épidermoïde de l'oreille est une entité rare de cancer. On estime à moins de 1% de l'ensemble des cancers ORL avec une incidence annuelle de 6 cas pour 1 million de personnes. L'âge médian de découverte est en général compris entre 50 et 70 ans. La forme histologique la plus fréquemment retrouvée est le carcinome épidermoïde dans environ 80% des cas, suivi du carcinome adénoïde kystique dans environ 15% des cas, puis de façon beaucoup plus rare les carcinomes des cellules basales, les sarcomes, les adénocarcinomes, etc...

II. Diagnostic

Les symptômes sont non spécifiques et, au début de la maladie, peuvent correspondre à une otite chronique : otorrhée, otalgie, hypoacousie. Ceci explique que le diagnostic précoce soit quasi impossible. Il n'existe pas de classement international clinique des tumeurs de l'oreille moyenne mais l'on utilise la classification radiologique de Pittsburgh (8).

T1	La tumeur est limitée au méat auditif externe sans atteinte osseuse
T2	La tumeur est limitée au MAE et l'atteinte osseuse des parois est inférieure à 5mm
T3	L'atteinte osseuse pariétale du méat est supérieure à 5 mm, ou il existe une extension à l'oreille moyenne ou une paralysie faciale
T4	<ul style="list-style-type: none"> a) atteinte des tissus latéraux cutanés (conque, peau retro-auriculaire) et des structures parotidiennes, de l'ATM ou de la fosse infratemporale b) atteinte de l'oreille interne et de l'apex pétreux c) atteinte durale et intradurale

Tableau 1 : Classification de Pittsburgh modifiée

III. Prise en charge

A. Bilan para clinique

Le bilan initial est composé d'une audiométrie associée à un bilan d'imagerie composé d'un scanner cervico facial avec injection de gadolinium et/ou d'une IRM cérébrale, un scanner thoracique et d'un TDM - TEP FGD à la recherche de métastases (9,10).

B. Traitement :

Le taux de survie globale à 5 ans est estimé entre 51 et 68% et il décroît en fonction du stade de la maladie. il serait près de 100% pour les stades I et II, 67% pour le stade III et 29% pour le stade IV(11). Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie et la radiothérapie, alors que la place de la chimiothérapie est discutée en fonction des cas. La radiothérapie radicale semble l'option de choix pour le stade I. Dans les autres stades, les deux traitements sont le plus souvent associés (12).

C. Intérêt de la TEP:

L'imagerie conventionnelle, tel le scanner ou l'IRM, est incontournable. Mais de plus en plus, le TEP scan devient un élément indispensable dans le suivi des cancers épidermoïdes ORL. En effet, couplé au scanner, une étude a mis en évidence sa supériorité comparée à l'imagerie conventionnelle chez de nombreux patients pour la recherche de tumeur primitive, la surveillance post thérapeutique et pour la recherche de réponse tardive (13,14). Le grand nombre de faux positifs limite son intérêt dans la stadification initiale du cancer mais peut tout de même être plus précis et amener ainsi à des changement de thérapeutique pour 14% à 34% des patients en fonction des études (14,15).

Par ailleurs, en comparant les images de TEP scan avant et à distance du traitement, il a été possible d'établir un score prédictif de la réponse métabolique post thérapeutique. En effet, l'utilisation des critères d'Hopkins permet de prédire la survie globale et la survie sans progression tumorale après la fin du traitement. Ces critères ont une grande valeur prédictive négative et une grande spécificité, notamment pour les patients présentant une tumeur HPV positif.

Five-Point Qualitative Posttherapy Assessment Scoring System (Hopkins Criteria) for Head and Neck PET/CT		
Score	¹⁸ F-FDG uptake pattern	Response category
1	¹⁸ F-FDG uptake at the primary site and nodes less than IJV.	Complete metabolic response
2	Focal ¹⁸ F-FDG uptake at the primary site and nodes greater than IJV but less than liver.	Likely complete metabolic response
3	Diffuse ¹⁸ F-FDG uptake at the primary site or nodes is greater than IJV or liver.	Likely postradiation inflammation
4	Focal ¹⁸ F-FDG uptake at the primary site or nodes greater than liver.	Likely residual tumor
5	Focal and intense ¹⁸ F-FDG uptake at the primary site or nodes.	Residual tumor

Tableau 2 : Critères d'Hopkins pour l'évaluation TEP-Scan dans la réponse au traitement (16)

Par ailleurs, des études cliniques cherchent à connaître l'utilité d'une PET/IRM dans les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS). Actuellement, il est établi que cet examen serait utile dans la stadification initiale du cancer (adénopathies et métastases) (17).

CAS CLINIQUE

Mme D, 33 ans, mariée et mère d'un enfant de 2 ans a été hospitalisée dans le service d'oncologie ORL au Centre de lutte contre le cancer Oscar Lambret de Lille afin d'y bénéficier d'une chimiothérapie palliative et adaptation des soins de supports.

I. Histoire de la maladie

Ses antécédents familiaux sont marqués par le suicide de son père alors qu'il était en phase de rémission d'un lymphome non Hodgkinien. Ses antécédents personnels révèlent de nombreuses otites chroniques droites. Durant sa grossesse, on lui découvre un cholestéatome géant de l'oreille droite évoluant vers la base du crane et l'espace masticateur qui est opéré en 2010. Le résultat anatomopathologique de la pièce opératoire extemporané conclue à un cholestéatome et le résultat définitif retrouve une atypie cellulaire en périphérie correspondant à carcinome épidermoïde très bien différencié de l'oreille moyenne au statut HPV négatif.

Elle bénéficie d'abord d'une radiothérapie post-opératoire de l'oreille moyenne droite qui délivre 70 grays. Après la radiothérapie, la TEP scanner met en évidence une poursuite évolutive du rocher droit étendue à l'espace infra-temporal, avec des hyperfixations ganglionnaires cervicales.

Le traitement se poursuit donc par une chimiothérapie associant Cisplatine-5 fluoro uracil-cetuximab pendant 3 mois. Après trois cures de chimiothérapie, la TEP montre une réponse métabolique partielle au niveau du site de récurrence avec stabilité ganglionnaire. A la fin des six cures, la TEP souligne l'accentuation de l'hypermétabolisme au niveau de la région latéro-pharyngée droite et l'absence de fixation ganglionnaire.

Enfin, elle a reçu des cures d'entretien de cetuximab pendant 9 mois. Après 4 mois de dose d'entretien par cetuximab, la TEP-scan retrouve une extension osseuse.

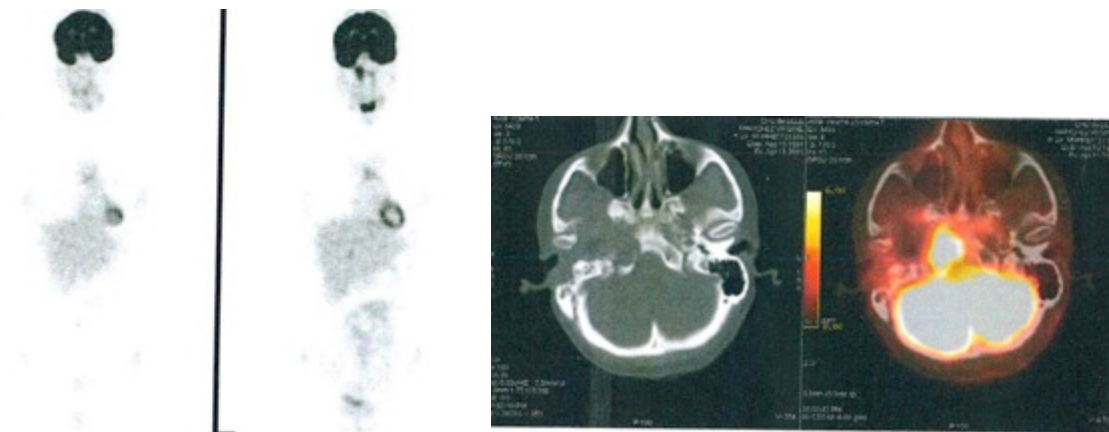


Image 1 : TEP-TDM retrouvant une hyperfixation hétérogène des infiltrations des tissus profonds de la face à droite dont la loge latéro-pharyngée droite avec ostéolyse de la pointe du rocher.

Sur le plan clinique, pendant près de 18 mois, la patiente est peu symptomatique. Elle conserve un état général satisfaisant avec un score OMS évalué à 1 et garde un poids stable de 50kg pour 1m66 grâce à des compléments alimentaires oraux, ce qui représente tout de même un amaigrissement de 15kg depuis le début de sa maladie. Elle présente des douleurs mixtes bien soulagées par sophidone 32mg deux fois par jour et instanyl à la demande et gabapentine 600mg trois fois par jour. Puis, une aggravation clinique apparaît avec une paralysie faciale droite, une dysphagie aux solides et un trismus serré. Elle présente également un épisode d'otorragie droite nécessitant une embolisation. Une surdité de perception bilatérale attribuable à sa pathologie et au cisplatine fait son apparition. Ses bilans biologiques sont sans particularités, hormis une anémie microcytaire, avec un fer sérique effondré, supplémentée par du fer per os.

Devant l'aggravation clinico-paraclinique sous erbitux, et à la demande de la patiente souhaitant poursuivre les traitements, celle-ci est incluse au Centre Oscar Lambret dans un essai thérapeutique de phase I proposant une chimiothérapie associant le methotrexate et la vinflunine, 2 ans après le diagnostic initial (essai L00070-IN-117-FO).

II. Prise en charge au Centre Oscar Lambret

Une première hospitalisation d'une journée au Centre Oscar Lambret permet de réaliser un bilan pré-thérapeutique. La patiente conserve un bon état général score OMS = 1, son poids est alors de 48 kg. On retrouve la paralysie faciale, le trismus serré, la dysphagie aux solides et aussi une fistule rétro auriculaire. Le scanner cervico-thoracique montre un envahissement majeur de la base du crane avec lyse osseuse du sphénoïde et de la mandibule avec atteinte vertébrale C1-C2. Il révèle aussi une extension méningée, une volumineuse extension latéro-cervicale droite, des adénopathies cervicales et infiltration cutanée des espaces profonds de la face jusqu'à la région oropharyngée avec un trajet fistuleux de l'oropharynx.

Sur le plan biologique, on retrouve l'anémie ferriprive entraînant l'instauration d'un traitement par érythropoïétine et d'une cure de fer par voie sanguine.

La deuxième hospitalisation est prévue neuf jours plus tard pour lui administrer la première cure de méthotrexate et vinflunine. Elle perd 4 kg entre les deux hospitalisations mais garde un bon état général avec un score OMS = 1. Des écoulements nauséabonds s'écoulent de la fistule et sont soignés d'emblée par cefixime par son médecin généraliste depuis 6 jours. La patiente souffre alors depuis quelques temps de nausées grade 1, aggravant l'anorexie et la perte de poids.

Elle bénéficie donc de la chimiothérapie associée à des anti nauséux (metoclopramide 30 mg ivl, methylprednisolone 80mg ivl), d'une antibiothérapie probabiliste contre les anaérobies, associant les molécules amoxicilline-acide clavulanique-metronidazole, et d'une nutrition parentérale devant son refus catégorique d'une nutrition entérale.

Durant son hospitalisation, les douleurs mixtes et les nausées de Mme D. s'aggravent. Son traitement antalgique est alors réadapté en initiant un traitement par fentanyl 150 µg/h, l'oxycodone 20mg*6/jour, instanyl 200µg et amitriptyline 25 gouttes le soir. La chimiothérapie, la coulée de nécrose tumorale et la forte anxiété anticipatoires induisent des nausées de grade 3 soignées par l'association

metoclopramide 30mg*3/j, alprazolam 0.25mg *3/j et chlorpromazine 10 à 25 gouttes par jour.

Malgré l'amélioration des symptômes par les différents traitements, l'état général de la patiente se dégrade avec un score OMS=3. Son état psychologique se trouve particulièrement affecté par ses multiples et longs séjours d'hospitalisation notamment en raison de l'isolement familial. Un avis psychiatrique est alors requis concluant à un syndrome dépressif sévère avec risque de passage à l'acte important. Il est par conséquent décidé d'introduire un traitement par seroplex et anxiolytique avant sa sortie.

A son retour pour J8 methotrexate, son score OMS reste stable à 2, mais elle pèse alors 43 kg avec un IMC 15. Elle accepte avec difficulté la renutrition entérale par Sonde Naso Gastrique qui renforce ses nausées, plus ou moins améliorées par l'introduction de domperidone avant la nutrition. Elle quitte le service très angoissée par le retour à domicile.

La patiente décède au domicile avant J15. Elle est retrouvée par sa famille dans le coma ce qui pourrait laisser supposer à une évolution tumorale au niveau basi crânien méningé ou intra-cérébrale. En deuxième hypothèse, on peut évoquer une tentative de suicide médicamenteuse dans un contexte d'épisode dépressif sévère avec un important risque de passage à l'acte.

DISCUSSION

I. Transformation maligne d'un cholestéatome

Il existe très peu d'autres cas décrits dans la littérature concernant la transformation maligne d'un cholestéatome.

Takahashi et al. ont étudié le cas d'un homme de 47 ans présentant un cholestéatome géant associé à un carcinome épidermoïde de l'oreille droite, découvert après un bilan de paralysie faciale. Cette lésion envahissait la fosse temporale et le rocher sur l'IRM. Il présentait comme antécédent une hypoacousie depuis 4 ans, une otite chronique depuis 8 ans et plusieurs épisodes d'otite moyenne. Il a bénéficié d'une mastoïdectomie totale puis d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie (nedaplatine 5FluoroUracile). Il ne présentait aucune récurrence au bout de 20 mois.

Rothchild et al. (18), ont décrit le cas d'un homme de 71 ans, suivi pour cholestéatome acquis secondaire récidivant de l'oreille gauche depuis l'âge de 16 ans. Ces récurrences ont entraîné au fil du temps surdité, paralysie faciale et de nombreuses infections. Il avait été initialement soigné par tympanoplastie et une antrostomie. Pris en charge pour otorrhée purulente associée à des poches d'épithélium malpighien provenant du site de la mastoïdectomie, les images scannographiques ont mis en évidence un processus expansif correspondant à un cholestéatome. Il a donc bénéficié d'une tympano-mastoïdectomie, et l'anatomopathologie a révélé la présence d'un carcinome épidermoïde. La tumeur a été classée T3NoMo selon Pittsburgh. Le patient a bénéficié d'une radiothérapie, mais il est mort un an après d'une cause non ORL.

Rouadi et al. (19), ont présenté le cas d'un homme de 61 ans hospitalisé pour otorrhée purulente droite depuis 1 an. Opéré à 2 reprises, l'examen anatomopathologie a révélé un cholestéatome. Après la deuxième opération, il a présenté des signes d'altération de l'état général associés à une ataxie, des céphalées, une paralysie faciale, une otorrhée fétide et l'apparition d'une adénopathie cervicale. Un scanner avec injection de produit de contraste a révélé une lyse osseuse du rocher et d'une partie de la mastoïde s'étendant jusqu'à l'os

occipital et la première vertèbre. Le patient a alors bénéficié d'une incision mastoïdienne qui a mis en évidence un empyème et un séquestre osseux associé à des débris épidermoïde avec tissu de granulation. L'anatomopathologie a révélé la présence de cellules de carcinome épidermoïde. Le patient est décédé 3 jours plus tard d'une septicémie.

Ces trois cas concernent des hommes plus âgés que notre patiente. Comme elle, ils ont tous présentés des symptômes d'otite chronique pouvant correspondre à ceux du cholestéatome. La durée entre le début des symptômes d'otite chronique et le diagnostic de carcinome épidermoïde varie entre 1 et 55 ans parmi ces cas. Pour eux aussi, l'examen anatomopathologique a révélé un cholestéatome associé à des cellules correspondant à un carcinome épidermoïde. Ses formes étaient agressives avec une rapide altération de l'état général. Seul le patient présenté par Rouadi avait une métastase ganglionnaire. Les patients de Takahashi et de Rotchild ont tous deux bénéficié d'une chirurgie première (mastéoïdectomie) suivi d'une radiothérapie. Le patient de Takahashi a également reçu une chimiothérapie adjuvante par nedaplatine (un dérivé de cisplatine) et 5 fluoro-Uracile. Comme pour notre patiente, ce traitement est reconnu pour augmenter la survie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes ORL avec la présence des métastases (20). Cependant, son efficacité est augmentée en l'associant avec cetuximab (21,22), ce dont a bénéficié notre patiente. Le cetuximab est un anticorps monoclonal qui se lie de façon spécifique au récepteur de l'EGF, responsable de la prolifération, de l'angiogenèse et de la survie de la tumeur. Il s'agit donc d'une thérapie ciblée contre les tumeurs surexprimant l'EGF-R dont font partie les carcinomes épidermoïdes ORL. La survie de notre patiente s'est révélée supérieure à la survie médiane de dix mois retrouvée par l'équipe de Vermoken et al.

Contrairement aux autres cas, le statut des HPV oncogènes a été recherché chez Mme D. Les HPV 16 et 18 sont responsables de certains cancers ORL, dont celui de l'oreille moyenne (23,24). Sa prévalence dans les cancers ORL est en augmentation depuis une décennie notamment en Europe (25). Leur absence est corrélée à une surexpression plus marquée de l'EGF-R (26). On pourrait donc penser que le cetuximab serait plus efficace comme traitement des carcinomes épidermoïdes ORL HPV négatif, mais il semblerait que la présence d'un HPV

oncogène ne modifie pas nécessairement l'efficacité du protocole extrême (27). Il est tout de même intéressant de rechercher sa présence car sa positivité est liée à un taux de survie plus important.

Il existe de nombreux points communs entre le cholestéatome et le carcinome épidermoïde de l'oreille : augmentation de la prolifération cellulaire (28) et de l'angiogenèse (29,30), activation de c-myc (31,32), expression de EGF-R (4,5).

Mais certaines différences biomoléculaires entre les deux pathologies sont à prendre en compte et font barrages aux potentielles explications précédentes : l'activité des télomérases, impliquée dans l'immortalisation des cellule, est plus importante dans les tissus d'un carcinome épidermoïde que dans celui d'un cholestéatome (33); la présence de la p53, gène suppresseur de tumeur, est 9 à 20 fois plus importante dans le cholestéatome que dans un tissu normal (34); l'apoptose est majorée dans le tissu du cholestéatome par rapport à celui du carcinome épidermoïde (35).

II. Soins de support :

D. Aspects historiques

C'est en 1990 que le professeur Jean Klastersky, fondateur et président de la toute nouvelle MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), définit le terme de soins de support en ces termes «Supportive care : the total medical, nursing and psychosocial help which the patients need besides the specific treatment» .

En France, dans les années 80, s'ouvrent progressivement des structures de soins palliatifs et de lutte contre la douleur. Les états généraux du cancer en 1998 et le premier plan cancer 2003-2007 redonnent la parole au patient, qui devient un acteur central pour sa guérison et auprès duquel on prend le temps d'expliquer le diagnostic et la prise en charge globale dès la Réunion de Concertation

Pluridisciplinaire, devenue obligatoire. En effet, le diagnostic d'annonce est devenue une mesure forte du premier plan cancer qui s'est pérennisée depuis et même renforcée (36). Il reste encore cependant des difficultés tant sur la formation des médecins, notamment généralistes (37), que sur la pertinence des informations délivrées (38). Par ailleurs, la mesure 42 du plan cancer I propose l'accroissement des soins de support, notamment en ce qui concerne la douleur et la prise en charge psycho oncologique. Cette mesure est confirmée par le deuxième plan cancer 2009-2013.

Mais ce n'est qu'en 2005 par la circulaire de la DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins) que les soins de supports sont définis et clairement reconnus en France : *«Les soins de support sont définis en oncologie comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ».*

Pour plus de cohésion dans ces soins, de nombreux hôpitaux structures de lutte contre le cancer ont créé une Coordination Interdisciplinaire des Soins de Supports en Oncologie (CISSPO). Celle ci a pour objectif d'améliorer le parcours du patient en facilitant la transmission des actions entreprises au profit de tous les soignants intervenant dans la prise en charge, en sollicitant le bon intervenant en fonction de la problématique sociale, psychologique ou somatique, et en favorisant le lien avec les soignants ambulatoires pour un retour à domicile adapté (39).

Les cancers ORL et leurs traitements exposent les patients à de nombreuses complications pouvant entraver la dignité et l'autonomie du patient dans les actes simples de la vie quotidienne : parler, manger, boire, respirer. Tous ces handicaps surajoutés le plus souvent aux complications générales des cancers et de leurs traitements, peuvent avoir un impact dévastateur sur le plan psychologique.

Notre patiente, Mme D., a rencontré de nombreuses complications liée à son cancer entravant sa qualité de vie : asthénie, dénutrition, nausées-vomissements, douleur et surinfection. Tous ces symptômes ont bénéficié d'une prise en charge spécifique adaptée à la patiente tout au long de son suivi et notamment par le Centre Oscar Lambret. Malgré les traitements, ils ont été exacerbés par /ou ont exacerbés

une dépression non prise en charge jusqu'alors.

Après avoir exposé la prise en charge spécifique du cancer de l'oreille moyenne, nous avons voulu revenir sur les différentes recommandations concernant les soins de support en rapport avec notre cas clinique dans le souci d'une prise en charge globale et interdisciplinaire optimale du patient.

E. Asthénie

Généralités

La fatigue liée au cancer peut être définie comme une sensation subjective de fatigue ou d'épuisement liée au cancer ou à ses traitement qui n'est pas soulagée par le repos et interfère avec les activités quotidiennes habituelles.

C'est le symptôme le plus gênant par sa fréquence, qui varie entre 59 % et 100 % (40), et sa sévérité supporté par la majorité des patients atteints de cancer quel que soit son stade ou son traitement (41).

Prise en charge

Il est recommandé d'effectuer un bilan systématique devant l'aggravation de l'asthénie afin de découvrir d'éventuelles anomalies biologiques corrigibles : anémie, dénutrition, infection... Par ailleurs, il convient également de rechercher des signes de dépression et de douleur insuffisamment contrôlés par les échelles destinées à cet usage. Mais l'asthénie est une entité propre qui nécessite des échelles d'évaluation propres, telles que la Brief Fatigue Inventory (42)(43) et une prise en charge spécifique.

Pour cette prise en charge, il convient d'expliquer dans un premier temps au patient et à sa famille qu'il peut être atteint de fatigue liée au cancer et à ses traitements. On peut également leur apprendre quelques mesures simples pour les aider à réduire ce symptôme par des techniques de conservation de l'énergie et des

techniques de distraction et de socialisation (44). Ces deux techniques doivent être complémentaires et interviennent à des moments différents. Activité physique adaptée, physiothérapie, massages (45), acupuncture, thérapie cognitivo-comportementale : tous ces soins non pharmacologiques ont déjà démontré une certaine efficacité (46) mais qui sont malheureusement trop souvent indisponibles dans de nombreuses unités de lutte contre le cancer.

Par ailleurs, l'efficacité de certains traitements pharmaceutiques contre la fatigue liée au cancer, tels le methylphenidate (47) et le modafanil(48)(49), on fait l'objet de nombreuses études aux résultats contradictoires. Ils restent cependant des options thérapeutiques à ne pas exclure dans les essais et dans les situations d'impasses thérapeutiques, notamment pour les cas de fatigue sévère (BFI :>7-10).

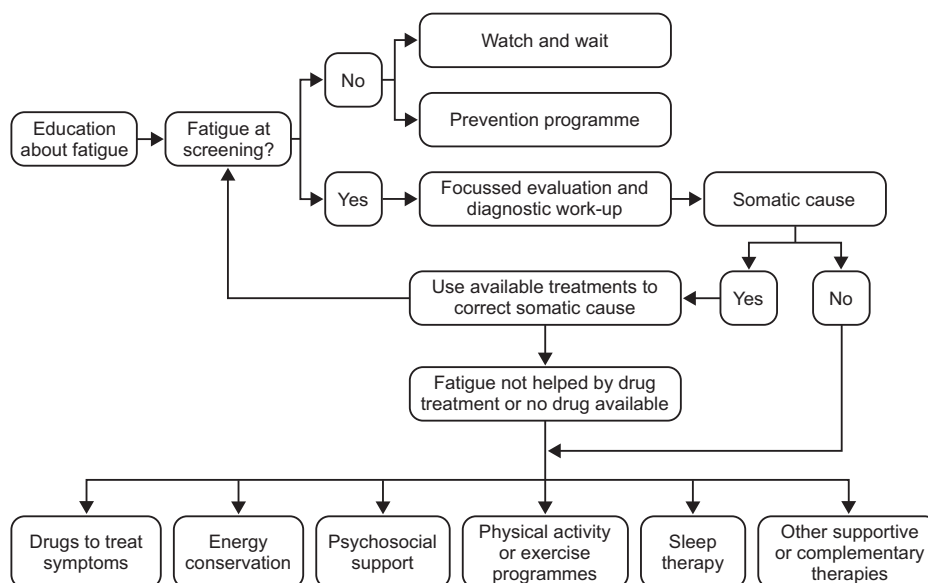


Figure 3: proposition d'algorithme pour la prise en charge de la fatigue chez les patients cancéreux(50)

F. Dénutrition

Généralités

Le diagnostic de dénutrition est clinique; il s'agit d'une perte de poids involontaire de plus de 5% sur 1 mois ou de plus de 10% sur 6 mois.

Les patients atteints de cancers ORL présentent un risque important de dénutrition (51). Cette dénutrition est souvent liée la localisation même du cancer, entraînant dysphagie, aphasie ou hypercatabolisme. Par ailleurs, les traitements anti-cancéreux ont tendance à aggraver la dénutrition, principalement la radiothérapie (dysgueusie, mucite, œsophagite radique, xérostomie) et la chimiothérapie (nausées, vomissement, dysgueusie, anorexie) (52).

On estime entre 25 % et 50 % (53) le nombre de patients atteints de cancer ORL dénutris avant tout traitement chirurgical, par radiothérapie ou chimiothérapie, et à 49% quelque soit le stade de la maladie ou le traitement reçu (54).

De nombreuses études ont démontré la corrélation entre dénutrition et diminution de la qualité de vie (53). Il est donc important de connaître les principaux facteurs prédictifs de dénutrition (55)(56) : perte de poids avant traitement de ≥ 10 %, le taux d'albumine < 40 g/l, faible Indice de Masse Corporel < 20 , tabagisme > 20 cigarettes/jour, âge élevé, stade avancé de cancer (2-3) , Performance Status 2-3.

Des échelles de dépistage sont d'ores et déjà validées et doivent être utilisées pour connaître le statut nutritionnel du patient comme le Mini Nutritional Assessment (MNA), le Nutrition Risk Index (NRI) et le Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA).

Prise en charge

De nombreuses études (57) ont démontré l'intérêt d'une consultation diététique précoce dès le diagnostic de cancer ORL, destinée à prodiguer des conseils diététiques adaptés au patient et à sa pathologie. Si les conseils ne suffisent pas, une prescription de compléments alimentaires oraux adaptée doit être effectuée. Lorsque le patient est incapable de couvrir les deux tiers de ses besoins nutritionnels

pendant 7 à 10 jours, il est recommandé de lui prescrire une nutrition entérale.

Pour les cancers ORL, il est recommandé de prescrire une nutrition entérale préventive si le traitement risque d'entraîner une dénutrition sévère (58). De nombreux travaux démontrent l'intérêt de la nutrition entérale par gastrostomie per cutanée préventive, notamment si de nombreux facteurs prédictifs de dénutrition sont présents (59). Il semble par ailleurs que la gastrostomie soit un meilleur choix que la sonde naso-gastrique. Cependant, les risques de la gastrostomie sont à prendre en compte (60): 10% de risques graves dont le plus fréquent est le retrait accidentel du tube, et 6 % de risques mineurs dont l'infection, l'obstruction ou la fuite de la stomie. La pertinence et l'efficacité de la gastrostomie per cutanée est d'ailleurs discutable chez les patients avec un score OMS ≥ 3 (61).

G. Nausées/Vomissements

Généralités

On distingue les nausées et vomissement aigus (qui apparaissent 24h après le début de la chimiothérapie) des nausées et vomissement tardifs (qui persistent 6 à 7 jours après le début de la chimiothérapie) et anticipatoires (qui commencent avant la chimiothérapie).

Les facteurs de risque des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie sont les suivants (62) : sexe féminin, âge < 50ans, antécédents de nausées et vomissements, faible consommation d'alcool, anxiété et nausées anticipatoires pré-chimiothérapie, non contrôle optimal du traitement des nausées et vomissements au cycle précédent.

Les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie influencent négativement la qualité de vie des patients et augmentent leur détresse psychologique et les risques de dénutrition (63).

L'intensité des nausées et vomissements liée à la chimiothérapie est variable en fonction des molécules de chimiothérapie (64).

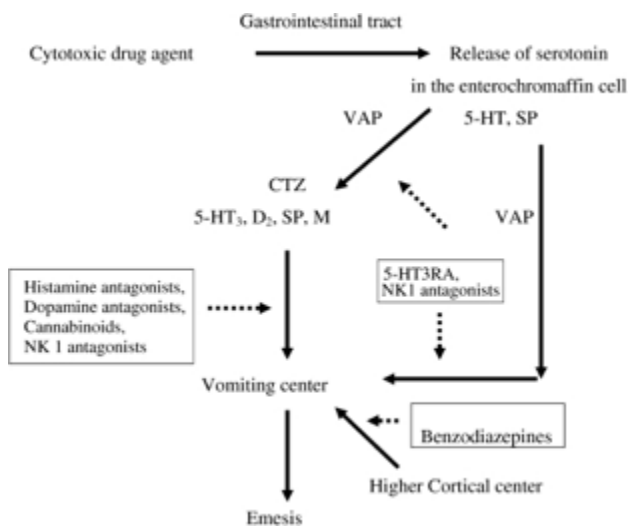


Figure 4 : Mécanisme d'action des nausées et vomissement liée à la chimiothérapie (65)

Les agents cytotoxiques de la chimiothérapie qui circulent par voie sanguine vont en effet entrer en contact avec les cellules chromaffines de la paroi intestinale. Ces cellules vont alors se dégrader et libérer de la sérotonine et la substance P. Ces neuromédiateurs vont d'une part stimuler directement le centre de vomissement situé dans la partie réticulée latérale du tronc cérébral, et d'autre part stimuler la zone de déclenchement des chimiorécepteurs située dans la région postrema du bulbe rachidien. Cette zone va libérer des neuromédiateurs (sérotonine, histamine, dopamine, substance P) qui vont également activer le centre de vomissement. Ce dernier induit une contraction des muscles abdominaux, du diaphragme, de l'estomac et de l'œsophage, entraînant les nausées et les vomissements.

Prise en charge

Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃RA, les « sétrons », se lient de façon compétitive et sélective aux récepteurs 5-HT₃ au niveau du centre de vomissement. Ainsi, ils réduisent de 70 à 80% les nausées et vomissements précoces lorsqu'ils sont associés aux corticoïdes. Le palonosétron serait le plus efficace (66) et agirait sur les nausées et vomissements tardifs.

Les antagonistes de la NK1, tels l'aprépitant, empêchent la liaison de la substance P au récepteur NK1 au niveau de la région postrema et du noyau du

tractus solitaire. En association avec les « sétrons » et la dexaméthasone, ils réduisent les nausées et vomissements aigus liés à la chimiothérapie de 10-20% et les nausées et vomissements tardifs de 20-30 % (65).

Les corticoïdes, dont la dexaméthasone, agissent de plusieurs façon pour réduire les nausées et vomissements liées à la chimiothérapie : régulation de l'inflammation, action centrale sur le tractus solitaire, régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, interaction avec la sérotonine, diminution de la douleur et par conséquent, de l'utilisation d'opiacés induisant eux mêmes des nausées et vomissements (67).

Les agonistes de la dopamine, tels la métoclopramide, bloquent les récepteurs de la dopamine dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs du postrema. Cela va augmenter le seuil d'activation cette zone de déclenchement des chimiorécepteurs.

Les benzodiazépines sont efficaces essentiellement dans les nausées anticipatoires.

Les cabinoïdes permettent également de réduire les nausées et les vomissements, mais engendrent de nombreux effets dysphoriques.

Les antihistaminiques agissent au niveau des récepteurs H1 du centre de vomissement et de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs.

Les anticholinergiques, tels la scopolamine, aident à diminuer l'affluence vestibulaire sur les nausées et les vomissements.

Les antipsychotiques atypiques, tels l'olanzapine et la chlorpromazine, réduisent les nausées et vomissements aigus et tardifs (68) en interagissant avec les récepteurs histaminiques, ceux de la sérotonine et de la dopamine.

Antiemetics	Singl daily dose given before chemotherapy	Level of consensus	Level of confidence	Level of evidence	Grade of recommendation
5-HT₃ receptor antagonists					
Ondansetron	i.v : 8 mg or 0,15 mg/kg	Moderate	High	I	A
Granisetron	Oral : 2 mg	High	High	I	A
	i.v : 1mg or 0,01 mg /kg	High	High	I	A
Tropisetron	Oral or i.v :5 mg	High	Moderate	I	A
Dolasetron	Oral : 100 mg	High	Moderate	I	A
	i.v : 100 mg or 0,18mg/kg	High	High	I	A
Palonosetron	i.v : 0,25 mg	High	Moderate	II	A
	Oral : 0,50 mg	High	Moderate	II	A
Dexamethasone	Oral or i.v : 12 mg	High	High	I	A
Aprepitant	Oral : 125 mg	High	High	I	A
Fosaprepitant	i.v :115 mg	High	Moderate	II	A

Tableau 3 : Antiemetic agents to prevent acute emesis induced by HEC in adults (69)

H. Douleur

Généralités

La douleur est « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion* » selon l'International Association for the Study of Pain.

75% des patients atteints de cancer souffrent de douleur dont environ 20 % à 50% dès le début du diagnostic. 69% d'entre eux estiment que ce symptôme a un impact dans la qualité de vie et 50% trouvent que les professionnels de santé ne s'intéressent pas assez à la qualité de vie des patients atteints de cancer (70).

La douleur peut revêtir plusieurs aspects : douleur nociceptive, douleur neuropathique, douleur mixte. On doit évaluer ces différents types de douleur à l'aide d'échelles de mesure validée à chaque consultation : EN, EVA, ES pour les douleurs nociceptives, EDTA pour les douleurs neuropathiques.

Prise en charge

Le traitement des douleurs nociceptives repose sur des règles de prescription bien détaillées par l'OMS dès 1986 : prescription de préférence par voie orale, à intervalles réguliers, en respectant les 3 paliers antalgiques de l'OMS, de façon personnalisée et avec un constant souci du détail.

PALIER I	PALIER II	PALIER III
<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • AINS (dont aspirine) • Nefopam 	<ul style="list-style-type: none"> • Codéine • Tramadol • Dihydrocodéine • Opium 	<ul style="list-style-type: none"> • Morphine • Fentanyl • Hydromorphone • Oxycodone

Tableau 4 : les trois paliers antalgiques de l'OMS

Il est acceptable pour les douleurs d'origine cancéreuse intenses de prescrire d'emblée un antalgique de palier II ou III.

Le traitement des douleurs neuropathiques repose essentiellement sur l'emploi des antidépresseurs pour les douleurs chroniques et des antiépileptiques pour les douleurs paroxystiques (71).

Par ailleurs, de nombreux traitements co antalgiques doivent être utilisés afin de potentialiser l'effet des antalgiques usuels. Ils peuvent être médicamenteux (corticoïdes, bisphosphonates, anxiolytiques et antidépresseurs si besoin) ou non médicamenteux (radiothérapie, chirurgie de dérivation, immobilisation, orthèse, kinésithérapie, acupuncture, hypnose).

Dans 14% des cas, malgré l'utilisation complète de l'arsenal thérapeutique recommandé, la douleur est dite « rebelle ». Les patients doivent alors être pris en

charge par des centre de lutte contre la douleur qui peuvent avoir recours à des traitements prescrits hors AMM tels que la méthadone, la kétamine, le midazolam, le propofal, la morphine, ou des anesthésiques locaux par voie péri-médullaire ou intra-cérébro-ventriculaire.

I. Infection

Généralités :

Les infections ORL sont liées à un déséquilibre de la flore commensale des VADS secondaire à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou encore à l'inflammation provoquée par le cancer lui-même. La flore commensale des VADS est essentiellement représentée par une flore anaérobie : Prevotella, Porphyromonas, Leptotichia buccalis, Actiomyces, Eubacterium, Bifidobacterium, Lactobaccillus, Cocci à Gram + anaérobies, Cocci à Gram- anaérobies (72).

Les bactéries anaérobies sont sensibles au metronidazole, aux penicillines associées à un inhibiteur des B-lactamases, aux carbapénèmes et aux chloramphénicol (73) (74) .

Le taux d'infections post opératoires des cancers des VADS reste très important et peut entrainer des fistules augmentant la morbi-mortalité du patient. Le taux d'infection peut être réduit par une antibioprophylaxie péri-opératoire (75).

Prise en charge :

En pratique, il est recommandé de soigner en première intention les surinfections des cancers des VADS par metronidazole par voie orale, 1,5g par jour répartis en trois prises pendant 7 jours.

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie per opératoire des cancers des VADS, les céphalosporines de première et deuxième génération sont largement utilisés une heure avant le geste chirurgical, et généralement prolongés pendant 24 heures.

J. Psycho-oncologie

Généralités :

La psycho-oncologie est une discipline ayant le souci d'intégrer la dimension psycho-sociale aux soins dispensés en oncologie, quelque soit le stade de la maladie.

Le cancer fait partie des situations psychologiques les plus pénibles à vivre de la médecine moderne. Cependant, la prise en charge psycho-oncologique reste insuffisante.

Or, le dépistage précoce et le traitement des troubles psychiques amélioreraient la qualité de vie et augmenteraient la survie globale des patients souffrant de cancer (76).

Les patients atteints de cancers ORL présentent un risque important de souffrances psychologiques avant et après traitement (77,78). La prévalence de la dépression dans cette population se situe entre 15 et 50 % (79). Ce fort taux de détresse émotionnelle dans cette population est lié aux caractéristiques psycho-sociales spécifiques de cette population, et à l'agressivité du cancer et de ses traitements. Le taux de suicide chez ces patients est presque quatre fois plus élevé que dans la population générale (80,81). Les facteurs de risques de suicide sont nombreux : antécédents psychiatriques, antécédents de tentative de suicide personnel et familiaux, douleur intense, confusion, investissement excessif dans le contrôle de sa maladie et de son autonomie (82,83). Cela peut également s'expliquer par la défiguration et les troubles fonctionnels majeurs (parole, déglutition, respiration) liés au cancer et/ou à ses traitements pouvant interférer avec le maintien d'une vie socio-professionnelle normale. Les patients atteints de cancer ORL présentant un trouble dépressif ont ainsi un taux de survie moins élevé que les autres patients (84).

Factor	Comments	Evidence
Social class	Poor economic status can impair access to health care services	Tromp et al., 2005 [19]
Social stigma	Rejection and stigmatization can be burdensome for patients	Devins et al., 2010 [26]
Life style (Alcoholism/addiction to tobacco)	Alcoholism can precipitate depressive disorders	Archer et al., 2008 [11] Lydiatt et al., 2009 [12]
Diagnosis of disease	Classic responses leading to emotional distress, psychological difficulties and psychiatric disorders	Frampton, 2001 [5] Hamam, 2008 [6]
Diagnosis of HPV infection and disease	Possible emotions associated with diagnosis of an infection (guilt/ fear of transmission)	Gold, 2012 [10] Shuman and Wolf, 2010 [44] Baxi et al., 2012 [46]
Lifestyle (adjustments)	High-risk behavior (addiction) or withdrawal from such behavior are correlated with delay and prevention in seeking help for care/ compliance with treatment	Moore et al., 2004 [25] Tromp et al., 2005 [19]
Treatment	Consequences of treatment including disfigurement can lead to low-self esteem/body image disorders, problems with communication	O'Brien et al., 2012 [34] Lin et al., 2012 [33]
Prognosis	Poor prognosis correlated with escape or avoidance strategies and suicidal reactions	Ghazali et al., 2013 [40] Hodges et al., 2009 [41]

Tableau 5 : facteurs de risques liés à la détresse émotionnelle des patients atteints de carcinome épidermoïde des VADS (85)

Prise en charge :

Pour améliorer la prise en charge émotionnelle du patient, et avant tout traitement, il convient de lui délivrer les bonnes informations relatives à sa maladie, ses traitements et leurs impacts la vie quotidienne, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan socio-professionnel.

La prise en charge optimale consisterait à réaliser un dépistage précoce des troubles psychiques, dès le diagnostic, afin d'apporter des solutions médicamenteuses ou non médicamenteuses, visant à améliorer la qualité de vie et à augmenter la survie globale des patients atteints de cancers ORL. Chaque professionnel se doit d'être sensible à ce dépistage à tout moment dans l'histoire de

la maladie du patient. Il est cependant recommandé qu'une personne référente (infirmière ou médecin formé) dans la prise en charge psychosociale effectue régulièrement ce dépistage, dès le diagnostic (85,86). Des échelles d'évaluations de la détresse psychologiques existent mais elles prennent du temps à réaliser. La National Comprehensive Cancer Network a donc mis en place une échelle simple et rapide de dépistage de la détresse psychologique (le Distress Thermometer), dont la version française, le Psychological Distress Scale, a fait ses preuves (87). Autre échelle utilisée en France, l'Hospital Anxiety and Depression Scale est reconnue pour l'évaluation et le suivi de l'anxiété et la dépression des patients atteints de cancer des VADS (85). Elle peut être utilisée à tous les stades de la maladie, et permet de détecter facilement les patients nécessitant une attention psycho-oncologique spécifique.

Le premier des traitements contre l'anxiété et la dépression chez les patients atteints de cancer ORL est bien évidemment le traitement des complications du cancer et des effets secondaires des traitements (douleur, nausées, vomissement, dénutrition, fatigue, infection...). Si nécessaire, un traitement médicamenteux anxiolytique et/ou anti-dépresseur peut être initié et adapté à tout moment, associé à une prise en charge psycho-oncologique par un psychiatre et/ou un psychologue.

Par ailleurs, des études mettent en évidence l'efficacité d'un traitement préventif par antidépresseurs, escitalopram et citalopram, dès le diagnostic de cancer, afin de réduire l'incidence de la dépression au cours de la maladie (88,89).

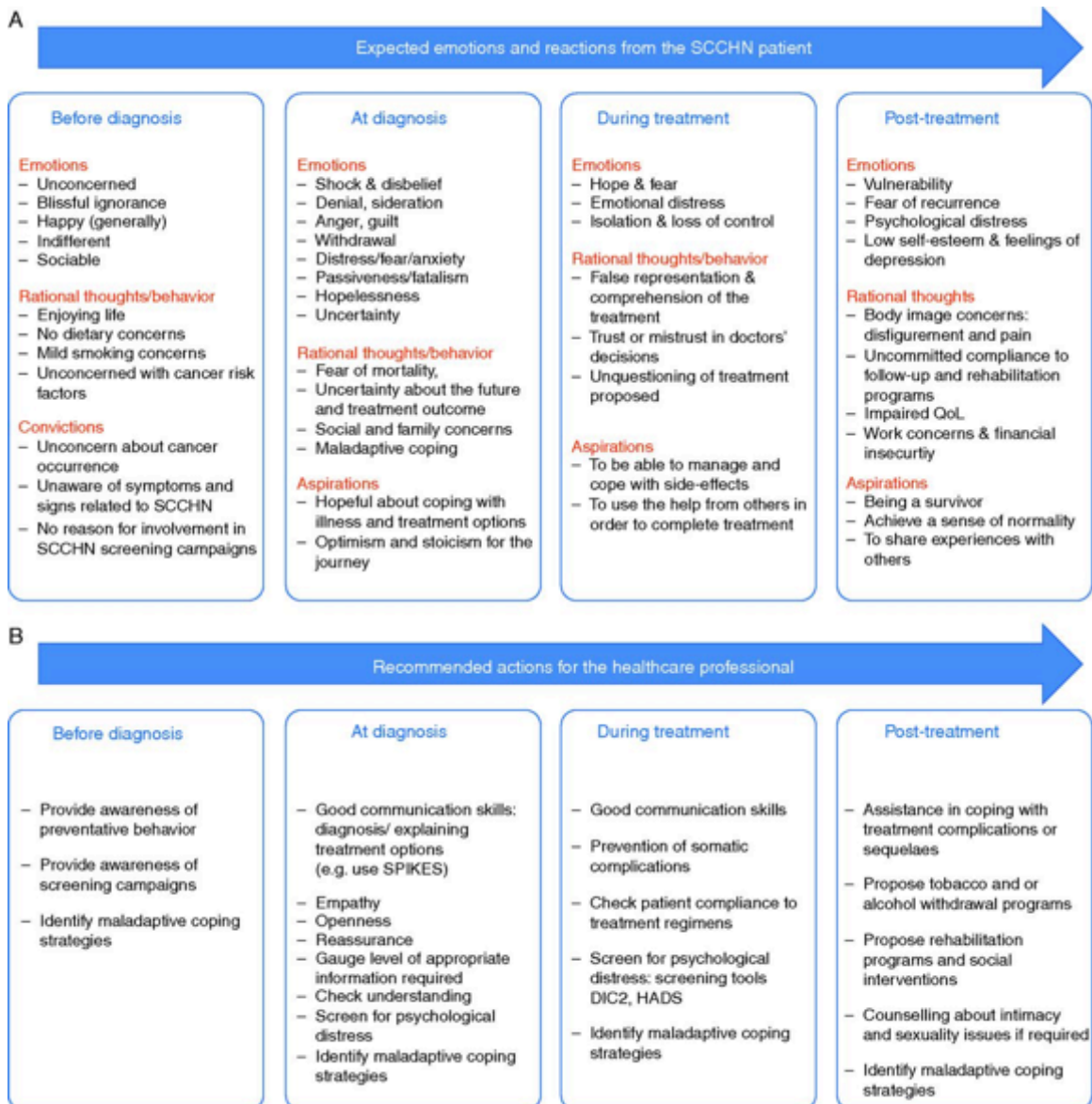


Figure 5 : Résumé des émotions des patients et le soutien nécessaire pendant le parcours de soins du patient SCCHN. (A) Emotions et réactions attendues du patient (B) Mesures recommandées pour le professionnel de santé dans le soutien émotionnel adapté au patient (85)

III. Rôle du médecin traitant

A. Généralités

Le médecin traitant à toute sa place dans la prise en charge du cancer, et les différents plans cancers en France confirment son rôle central dans l'histoire de la maladie et la prise en charge du patient atteint de cancer (90,91).

Il a tout d'abord un rôle préventif, pour la lutte contre les facteurs de risques (tabac, alcool, obésité, VIH, VHB, VHC, Helicobacter Piloni, rayonnements UV, produits chimiques...) et la vaccination contre certains agents pathogènes cancérigènes (VHB, HPV).

Mais il dispose également d'un rôle de dépistage, soit dans les programmes nationaux de dépistage de certains cancers (sein, colon, col de l'utérus), soit lorsque son patient présente des facteurs de risque personnels ou familiaux d'un cancer.

Une étude a démontré que le recours au médecin généraliste et aux soins primaires sont plus importants trois mois avant le diagnostic de cancer (92,93), ce qui procure au médecin traitant une place centrale dans le diagnostic précoce des cancers.

Le médecin généraliste occupe une place centrale dans la prise en charge des patients en phase palliative (94). Les patients et les familles apprécient que ces soins soient délivrés par lui en soins primaires (95)(96).

Concernant la prévention des cancers ORL, le médecin généraliste se doit d'aider ses patients au sevrage tabagique et/ou alcoolique, dont la consommation excessive isolée mais surtout commune, est un facteur de risque majeur à l'apparition d'un carcinome épidermoïde ORL (97). L'alcool est la première substance addictive consommée en France par près de 9 % de sa population (98). Le « conseil minimal » est un moyen facile et adapté à la pratique du médecin généraliste pour dépister un mésusage de l'alcool (99), face auquel le médecin doit rechercher une pathologie psychiatrique. Le sevrage repose sur l'hydratation, les benzodiazépines et la vitaminothérapie B1 (98). Il peut être appuyé par des médicaments à visée antabuse ou diminuant le craving dont l'efficacité et la tolérance restent à l'étude. Dans tous les cas, une prise en charge psycho-comportementale doit être proposée afin de réduire le risque de rechute (100). Le « conseil minimum » est le moyen le plus rapide de dépistage de la consommation de tabac pour le médecin généraliste. La dépendance à la nicotine s'évalue par le test de Fagerström (101). Son sevrage repose essentiellement sur une substitution

nicotinique couplée avec une thérapie comportementale (102).

Concernant la prévention des HPV responsables de certains cancers ORL non alcoolo-tabagiques dépendants, le médecin généraliste doit favoriser la vaccination des jeunes filles. Le programme de vaccination contre les HPV cancérigènes en France a pour objectif de réduire les cas de cancer du col de l'utérus. Cependant, les cancers ORL non alcoolo-tabagiques dépendants HPV positifs sont nettement plus importants chez la femme que chez l'homme en France, ces programmes de vaccination devraient également prévenir l'apparition de tels cancers dans cette population (103). C'est ce que laisse entendre une étude costaricaine qui met en évidence une diminution de 93% de la prévalence d'HPV dans les tissus ORL quatre ans après le début du programme de vaccination (104). En France, la couverture vaccinale des jeunes filles semble insuffisante, puisque seules 22% d'entre elles ont reçu une vaccination complète (3 injections) pour les HPV cancérigènes (105,106). La vaccination des jeunes garçons en France n'est quand à elle pas même au programme de santé publique.

B. Enjeux

La plupart du temps seul, et restant le plus souvent le premier recours des patients et de leur famille, le médecin généraliste rencontre de nombreux problèmes relatifs à la prise en charge des patients atteints de cancer. Les généralistes insistent sur la nécessité d'une formation concernant la prise en charge psycho-oncologique, les soins palliatifs et l'accompagnement, l'orientation et la prise en charge sociale de ces patients.

Ils estiment par ailleurs souffrir d'un manque d'informations quand à la prise en charge psychosociale des patients, mais également sur l'ajustement des traitements et le suivi après le cancer.

En France, le plan cancer 2014-2019 propose d'améliorer les relations ville-hôpital par de nombreuses mesures notamment la généralisation du dossier

communicant en cancérologie, l'expérimentation de l'accès des dossiers informatiques hospitaliers aux médecins généralistes via des connexions sécurisées, et la mise à disposition au profit des médecins généralistes des outils de bonnes pratiques pour l'organisation des parcours de soins en ambulatoire (107).

CONCLUSION

L'évolution carcinomateuse de cholestéatome géant est une entité rare dont l'éthiopathogénèse peut s'expliquer par un nombre limité de pistes compte tenu des faibles données de la littérature concernant ce sujet. Au début de la maladie, les symptômes sont aspécifiques et miment une otite chronique. L'espérance de vie des patients est corrélée au stade de la maladie expliquant l'intérêt d'un diagnostic rapide. Son traitement associe le plus souvent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Sa localisation et ses complications nécessitent une prise en charge par des soins de supports tout au long du suivi afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2004 Jan;261(1):6–24.
2. Bordure P, Bailleul S, Malard O, Wagner R. Otite chronique cholestéatomateuse. Aspects cliniques et thérapeutiques. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.* 2009 Jan;4(4):1–16.
3. Welkoborsky H-J. [Current concepts of the pathogenesis of acquired middle ear cholesteatoma]. *Laryngorhinootologie.* 2011 Jan;90(1):38–48; quiz 49–50.
4. Bujía J, Kim C, Holly A, Sudhoff H, Ostos P, Kastenbauer E. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human middle ear cholesteatoma: an analysis of protein production and gene expression. *Am J Otol.* 1996 Mar;17(2):203–6.
5. Jin BJ, Min HJ, Jeong JH, Park CW, Lee SH. Expression of EGFR and Microvessel Density in Middle Ear Cholesteatoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2011;4(2):67.
6. Juhn SK, Jung M-K, Hoffman MD, Drew BR, Preciado DA, Sausen NJ, et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008 Sep;1(3):117–38.
7. Ayache D, Darrouzet V, Dubrulle F, Vincent C, Bobin S, Williams M, et al. Imaging of non-operated cholesteatoma: Clinical practice guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012 Jun;129(3):148–52.
8. Gillespie M, Francis HW, Chee N, Eisele DW. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: A radiographic-pathologic correlation. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2001 Jul 1;127(7):803–7.
9. Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun P-Y, De Monès E, Bertolus C, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013 Feb;130(1):39–45.
10. Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares. Recommandation pour la Pratique Clinique. G2- Tumeurs malignes primitives de l'oreille. 2009.
11. Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, et al. Treatment and Prognosis of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal and Middle Ear: A Multi-Institutional Retrospective Review of 87 Patients. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Aug 1;68(5):1326–34.

12. Visnyei K. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2013 Dec 12]; Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3678866/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3678866/)
13. Fakhry N, Barberet M, Lussato D, Cammilleri S, Mundler O, Giovanni A, et al. [Role of [18F]-FDG PET-CT in the management of the head and neck cancers]. *Bull Cancer (Paris)*. 2006 Oct;93(10):1017–25.
14. Fakhry N, Lussato D, Jacob T, Giorgi R, Giovanni A, Zanaret M. Comparison between PET and PET/CT in recurrent head and neck cancer and clinical implications. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2007 May;264(5):531–8.
15. Mak D, Corry J, Lau E, Rischin D, Hicks RJ. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. 2011 Oct;55(5):487–99.
16. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, et al. Head and Neck PET/CT: Therapy Response Interpretation Criteria (Hopkins Criteria)-Interreader Reliability, Accuracy, and Survival Outcomes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2014 Jun 19;
17. Partovi S, Kohan A, Rubbert C, Vercher-Conejero JL, Gaeta C, Yuh R, et al. Clinical oncologic applications of PET/MRI: a new horizon. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(2):202–12.
18. Rothschild S, Ciernik IF, Hartmann M, Schuknecht B, Lütolf UM, Huber AM. Cholesteatoma triggering squamous cell carcinoma: case report and literature review of a rare tumor. *Am J Otolaryngol*. 2009 Jul;30(4):256–60.
19. Rouadi. Carcinome Epidermoïde de L'oreille Moyenne (A Propos D'une Forme Particulièrement Agressive). *Revue Marocaine du Cancer*. 2010;(5):13–6.
20. Price KAR, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar;13(1):35–46.
21. De Mello RA, Gerós S, Alves MP, Moreira F, Avezedo I, Dinis J. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PloS One*. 2014;9(2):e86697.
22. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
23. Jin YT, Tsai ST, Li C, Chang KC, Yan JJ, Chao WY, et al. Prevalence of human papillomavirus in middle ear carcinoma associated with chronic otitis media. *Am J Pathol*. 1997 Apr;150(4):1327–33.

24. Tsai ST, Li C, Jin YT, Chao WY, Su IJ. High prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in middle-ear carcinomas. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1997 Apr 10;71(2):208–12.
25. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013 May;35(5):747–55.
26. Burtneess B, Bauman JE, Galloway T. Novel targets in HPV-negative head and neck cancer: overcoming resistance to EGFR inhibition. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):e302–309.
27. Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, Peyrade F, Beier F, de Blas B, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Apr;25(4):801–7.
28. Kojima H, Tanaka Y, Tanaka T, Miyazaki H, Shiwa M, Kamide Y, et al. Cell proliferation and apoptosis in human middle ear cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Mar;124(3):261–4.
29. Fukudome S, Wang C, Hamajima Y, et al. REgulation of the angiogenesis of acquired middle ear cholesteatomas by inhibitor of dna binding transcription factor. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2013 Mar 1;139(3):273–8.
30. Sudhoff H, Dazert S, Gonzales AM, Borkowski G, Park SY, Baird A, et al. Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. *Am J Otol*. 2000 Nov;21(6):793–8.
31. Holly A, Sittinger M, Bujia J. Immunohistochemical demonstration of c-myc oncogene product in middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 1995;252(6):366–9.
32. Bretones G, Delgado MD, León J. Myc and cell cycle control. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Apr 1;
33. Watabe-Rudolph M, Rudolph KL, Averbek T, Buhr T, Lenarz T, Stöver T. Telomerase activity, telomere length, and apoptosis: a comparison between acquired cholesteatoma and squamous cell carcinoma. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2002 Sep;23(5):793–8.
34. Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sassoon J, Desloge RB, Parisier SC. Expression of p53 protein in human middle ear cholesteatomas: pathogenetic implications. *Am J Otol*. 1998 Jan;19(1):30–6.
35. Ergün S, Carlsöö B, Zheng X. Apoptosis in meatal skin, cholesteatoma and squamous cell carcinoma of the ear. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999 Aug;24(4):280–5.

36. Bergerot P, Rodde-Dunet M-H. [Ten years of reflection around the announcement of cancer: from the patients questions to implementation]. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Oct;97(10):1195–6.
37. Ferraton-Rollin M, Magné N, Gonthier R, Merrouche Y, Bois C. [The announcement of the diagnosis of cancer: point of view of the general practitioner]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Oct;100(10):955–62.
38. Marcoux I. [Communication process in consultation of patients with incurable disease: a prospective study]. *Bull Cancer (Paris)*. 2012 Feb 1;99(2):137–46.
39. Scotté F, Hervé C, Oudard S, Bugat ME, Bugat R, Farsi F, et al. Supportive care organisation in France: an in depth study by the French speaking association for supportive care in cancer (AFSOS). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Mar;49(5):1090–6.
40. Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Aug;11(4):441–6.
41. Cleeland CS, Zhao F, Chang VT, Sloan JA, O'Mara AM, Gilman PB, et al. The symptom burden of cancer: Evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer*. 2013;119(24):4333–40.
42. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1186–96.
43. Chang YJ, Lee JS, Lee CG, Lee WS, Lee KS, Bang S-M, et al. Assessment of clinical relevant fatigue level in cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2007 Jul;15(7):891–6.
44. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer*. 2004;100(6):1302–10.
45. Pan YQ, Yang KH, Wang YL, Zhang LP, Liang HQ. Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2013.1–13.
46. Larkin D, Lopez V, Aromataris E. Managing cancer-related fatigue in men with prostate cancer: A systematic review of non-pharmacological interventions. *Int J Nurs Pract*. 2013 Nov 15;
47. Stone PC. Methylphenidate in the Management of Cancer-Related Fatigue. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2372–3.
48. Cooper MR, Bird HM, Steinberg M. Efficacy and safety of modafinil in the treatment of cancer-related fatigue. *Ann Pharmacother*. 2009 Apr;43(4):721–5.

49. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et al. Modafinil for the Treatment of Fatigue in Lung Cancer: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 28;JCO.2013.54.4346.
50. Koornstra RHT, Peters M, Donofrio S, van den Borne B, de Jong FA. Management of fatigue in patients with cancer -- a practical overview. *Cancer Treat Rev*. 2014 Jul;40(6):791–9.
51. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, SCRINIO Working Group, Amerio ML, Biffi R, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012 Aug;20(8):1919–28.
52. Van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, Krabbe PFM, Naber AHJ, Merkx MA. A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. *Clin Nutr*. 2006 Oct;25(5):765–72.
53. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Palma MD. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer*. 2010 Apr 1;18(4):433–7.
54. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, Beauvillain de Montreuil C, Gold-Wasser F. La prévalence de la dénutrition est particulièrement élevée au cours des cancers digestifs : résultats d'une enquête nationale un jour donné. *Nutr Clin Metab*. 2006;(20):S86.
55. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2006 Feb;78(2):152–8.
56. Lescut N, Personeni E, Desmarests M, Puyraveau M, Hamlaoui R, Servagi-Vernat S, et al. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Cancer/Radiothérapie*. 2013 Nov;17(7):649–55.
57. Langius JAE, Zandbergen MC, Eerenstein SEJ, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MHH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):671–8.
58. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut National du Cancer, Standards, Options et Recommandations, Ligue contre le Cancer, Association des diététiciens de langue française (ADLF), National Alimentation Cancer Recherche (NACRe), et al. [Standards, Options and Recommendations 2005 for a good practice in enteral nutrition in oncology (summary report.)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2006 Jul;93(7):715–22.

59. Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck*. 2012 Jan;34(1):1–9.
60. McAllister P, MacIver C, Wales C, McMahon J, Devine JC, McHattie G, et al. Gastrostomy insertion in head and neck cancer patients: a 3 year review of insertion method and complication rates. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51(8):714–8.
61. Gobert G, Tresch E, Chevalier D. Evaluation of nutritional assessment by radiologically inserted gastrostomy in head and neck cancer patients. *Multinational Association Supportive Care of Cancer*; 2014. Abstract number MASCC-0278.
62. Molassiotis A, Apro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of Risk Factors Predicting Chemotherapy-Related Nausea and Vomiting: Results From a European Prospective Observational Study. *J Pain Symptom Manage*. 2013
63. Farrell C, Brearley SG, Pilling M, Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):59–66.
64. Olver IN. Nausea and Vomiting. In: Olver IN, editor. *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship* [Internet]. Springer US; 2011.2013. p. 231–9.
65. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, Nortier JWR, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm*. 2011 Feb;33(1):33–43.
66. Balu S, Buchner D, Craver C, Gayle J. Palonosetron versus other 5-HT(3) receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer on chemotherapy in a hospital outpatient setting. *Clin Ther*. 2011 Apr;33(4):443–55.
67. Chu C-C, Hsing C-H, Shieh J-P, Chien C-C, Ho C-M, Wang J-J. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2013 Nov 1;
68. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011 Oct;9(5):188–95.
69. Roila F, Herrstedt J, Apro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(suppl 5):v232–v243.

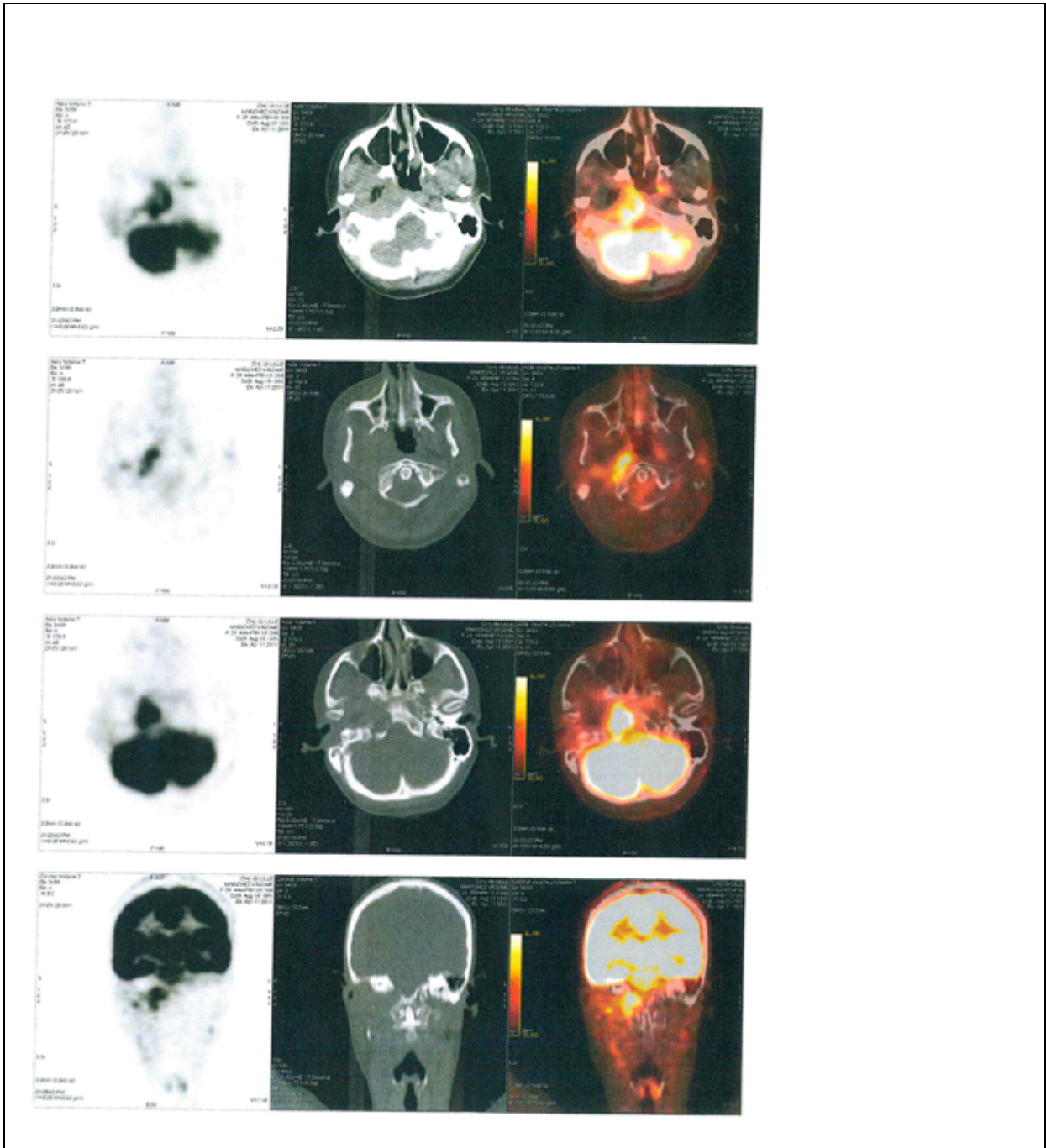
70. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 Aug;20(8):1420–33.
71. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2012 Mar;12(3):219–51.
72. Grollier G, Le Moal G, Robert R. Infections dues aux bactéries anaérobies de la flore endogène (*Clostridium difficile* et *Actinomyces* exclus). *EMC Maladies Infectieuses* :2005.
73. Brook I. Antimicrobial treatment of anaerobic infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Apr 21;12(11):1691–707.
74. Glupczynski Y, Berhin C, Nizet H. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in Belgium as determined by E-test methodology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2009 Mar;28(3):261–7.
75. Russell MD, Goldberg AN. What is the evidence for use of antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck surgery? *The Laryngoscope*. 2012 May 1;122(5):945–6.
76. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Nov;40(11):1797–810.
77. Chen AM, Jennelle RLS, Grady V, Tovar A, Bowen K, Simonin P, et al. Prospective study of psychosocial distress among patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):187–93.
78. Adachi Y, Kimura H, Sato N, Nagashima W, Nakamura K, Aleksic B, et al. Preoperative level of depression is a predictor of postoperative levels of depression in patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Apr;44(4):311–7.
79. Lydiatt WM, Moran J, Burke WJ. A review of depression in the head and neck cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2009 Jun;7(6):397–403.
80. Zeller JL. High suicide risk found for patients with head and neck cancer. *JAMA*. 2006 Oct 11;296(14):1716–7.
81. Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yueh B. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4731–8.
82. Buchmann L, Conlee J, Hunt J, Agarwal J, White S. Psychosocial distress is prevalent in head and neck cancer patients. *The Laryngoscope*. 2013 Jun 1;123(6):1424–9.
83. Razavi D, Delvaux N. *Précis de psycho-oncologie de l'adulte*. 2008. 140 p.

84. Lazure KE, Lydiatt WM, Denman D, Burke WJ. Association between depression and survival or disease recurrence in patients with head and neck cancer enrolled in a depression prevention trial. *Head Neck*. 2009 Jul;31(7):888–92.
85. Reich M, Leemans CR, Vermorken JB, Bernier J, Licitra L, Parmar S, et al. Best practices in the management of the psycho-oncologic aspects of head and neck cancer patients: recommendations from the European Head and Neck Cancer Society Make Sense Campaign. *Ann Oncol*. 2014 Mar 7;mdu105.
86. Semple C, Parahoo K, Norman A, McCaughan E, Humphris G, Mills M. Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009441.
87. Dolbeault S, Bredart A, Mignot V, Hardy P, Gauvain-Piquard A, Mandereau L, et al. Screening for psychological distress in two French cancer centers: Feasibility and performance of the adapted distress thermometer. *Palliat Support Care*. 2008;6(02):107–17.
88. Lydiatt WM, Bessette D, Schmid KK, Sayles H, Burke WJ. Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2013 Jul;139(7):678–86.
89. Lydiatt WM, Denman D, McNeilly DP, Puumula SE, Burke WJ. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 May;134(5):528–35.
90. Mission interministerielle pour la lutte contre le cancer. Plan cancer 2003-2007. Boulogne Billancourt: INCa. [Internet]. 2003. Available from: <http://www.e-cancer.fr/institut-national-du-cancer/presentation/1993-plan-cancer-2003-2007>
91. Ministère de la santé et des sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan cancer 2009-2013. Boulogne Billancourt: INCa [Internet]. 2009. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_cancer_2009-2013.pdf
92. Christensen KG, Fenger-Grøn M, Flarup KR, Vedsted P. Use of general practice, diagnostic investigations and hospital services before and after cancer diagnosis - a population-based nationwide registry study of 127,000 incident adult cancer patients. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:224.
93. Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbieri JM, Rubin GP, Abel GA. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):353–65.
94. Mitchell GK. How well do general practitioners deliver palliative care? A systematic review. *Palliat Med*. 2002 Nov;16(6):457–64.
95. Murray SA, Boyd K, Sheikh A, Thomas K, Higginson IJ. Developing primary palliative care. *BMJ*. 2004 Nov 6;329(7474):1056–7.

96. Gomes B, Higginson IJ. Factors influencing death at home in terminally ill patients with cancer: systematic review. *BMJ*. 2006 Mar 4;332(7540):515–21.
97. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AAHK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol 2000*. 2011 Oct;57(1):19–37.
98. Cottencin O, Guardia D, Karila L, Rolland B. [Clinical alcoholology]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2012 Dec;41(12 Pt 1):1248–58.
99. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Hussain S, Meader N. Accuracy of one or two simple questions to identify alcohol-use disorder in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2014 Jul;64(624):e408–418.
100. Zweben A. Commentary on the Adding Individual Psychotherapy After Relapse in a Pharmacotherapy Trial: Commentary on the PREDICT Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Jul 1;
101. Etter J-F. [Evaluating tobacco dependance]. *Rev Médicale Suisse*. 2006 Nov 29;2(89):2744–8.
102. Dautzenberg B. Sevrage tabagique, mise au point sur la prise en charge actuelle et ses résultats. *Bull Cancer (Paris)*. 2012 Nov 1;99(11):1007–15.
103. St Guily JL, Jacquard A-C, Prétet J-L, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2011 Jun;51(2):100–4.
104. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8(7):e68329.
105. Denis F, Cohen R, Stahl J-P, Martinot A, Dury V, Le Danvic M, et al. Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopie(®) data. *Médecine Mal Infect*. 2014 Jan;44(1):18–24.
106. Lasset C, Kalecinski J, Régnier V, Barone G, Leocmach Y, Vanhems P, et al. Practices and opinions regarding HPV vaccination among French general practitioners: evaluation through two cross-sectional studies in 2007 and 2010. *Int J Public Health*. 2014 Jun;59(3):519–28.
107. Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Plan Cancer 2014-2019. Boulogne-Billancourt: Inca. février, 2014.

ANNEXES

Annexe 1 : TEP-Scan Mme D. après chirurgie et radiothérapie



Annexe 2: Abstract en anglais; soumission en cours: Eur J Oncol.

Middle ear squamous cell carcinoma from a recurrent primary cholesteatoma: a clinical case and palliative chemotherapy care.

Mokri S^{1,2}, Vincent C³, Mouttet-Audouard R⁴, Degardin M¹, Sakji I⁵, Lartigau E⁴, Lefebvre G^{1,2}.

1. Head and Neck Medical Oncology, Oscar Lambret Center 3 rue F. Combemale 59020 Lille, France.

2. Supportive Care Department, Oscar Lambret Center 3 rue F. Combemale 59020 Lille, France.

3. Otolaryngology and Oto-Neurology Departments, University Regional Hospital Center of Lille, France.

4. Academic Radiation Oncology Department, Oscar Lambret Center 3 rue F. Combemale 59020 Lille, France.

5. Clinical Pharmacy Department, Oscar Lambret Center 3 rue F. Combemale 59020 Lille, France.

Objective: Middle ear squamous carcinoma from a recurrent primary cholesteatoma is a rare entity. The objective of this article is to describe the optimal treatment in a palliative situation, and review the literature on this subject.

Patient: We present a rare case of a carcinomatous evolution of a giant cholesteatoma.

Results: The first-line chemotherapy in rare cancers, such as degeneration malignant cholesteatoma, has been poorly described and studied due to the small number of cases. In this case, the addition of the cetuximab to cisplatin 5-fluorouracil chemotherapy extended the patients' survival.

Conclusion: Cisplatin 5-fluorouracil plus cetuximab chemotherapy demonstrated a significant therapeutic benefit in terms of progression-free survival.

Keywords: malignant cholesteatoma, palliative chemotherapy, head and neck.

We report the case of a 29-year-old patient who presented a rare case of middle ear squamous carcinoma from a recurrent large cholesteatoma. She received first-line chemotherapy of platinum 5-fluorouracil plus cetuximab, which helped stabilize the disease for a 16-month period.

Case report: A 29-year-old woman with a history of chronic ear infections. During her first pregnancy, a large cholesteatoma of the right ear with an unusual large extension was discovered. The pathological findings in the surgical specimen revealed the presence of squamous carcinoma in the middle ear. Due to the tumor growth at the skull base, she received external radiation at a dose of 70 Gy.

Imaging analysis two months after these treatments revealed a local persistence of

the tumor and a lymph node.



Post radiation follow up MRI showing disease persistence and progression.

It was therefore decided to give chemotherapy according to the protocol Extreme (1). The patient received six cycles of platinum 5-fluorouracil, plus cetuximab, with good clinical and biological tolerance. The cumulative cisplatin doses were 900 mg. A weekly treatment of 385 mg of cetuximab was subsequently carried out for 11 months. However, a new growth was discovered, and the targeted therapy was interrupted.

During this time, the patient maintained a good condition, with an OMS score = 1, and a stable weight of 50 kg (BMI = 18.1) taking food supplements. The craniofacial nociception and neuropathic pain were controlled by the combination of morphine and gabapentin.

Given the locoregional progression, chemotherapy combining methotrexate 30 mg/m² and vinflunine 280 mg/m² was proposed in the context of a clinical phase 1 trial (L00070-IN-117-FO).

Unfortunately, the condition of the patient worsened, and she died of her disease 26 months after the initial diagnosis.

Discussion

Middle ear squamous carcinoma is a rare cancer entity (less than 1% of all ORL cancers (2) and up to 6 people out of 1 million each year). The average age of discovery is generally between 50 and 70 years. The most common histological form is the squamous cell carcinoma found in approximately 80% cases, followed by adenoid cystic carcinoma in approximately 15% of cases, and much less frequently the basal cell carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, etc. The symptoms are non-specific and, at the beginning of the disease, can match chronic otitis: otorrhea, otalgia, and hearing loss (3). This similarity explains why an early diagnosis is almost impossible. However, some clinical aspects should lead to a biopsy in particular when the patient presents a large regional extension (infratemporal fossa, temporal fossa) with major osteolysis accompanied with an unusual aspect of tissue granulation. There is no clinical international classification of middle ear tumors, but the Pittsburgh ray classification (4) is used.

An overall survival of 5 years is estimated at between 51-68% and decreases according to the disease stage. It is almost 100% for stages I and II, 67% for stage III and 29% for stage IV (3). The treatment is based mainly on surgery and radiotherapy. The use of chemotherapy is decided upon with each patient case. Radical radiotherapy seems to be the right choice for stage I (5). For the other stages, both treatments are most often applied (6).

Acquired cholesteatoma is the intrusive development of squamous keratinized epithelioma in the middle ear that invades adjacent structures (7). The annual incidence varies depending on the age and region (between 3 and 13/100,000 people (8)). Men younger than 50 years are most often affected. A history of media otitis is present in more than half of the cases. The first symptoms are usually otorrhea and hearing loss. The treatment consists of a tympanomastoïdectomy with cartilage grafting and ossiculoplasty. There are few other cases described in the literature regarding the malignant cholesteatoma transformation.

Takahashi et al.(9) reported the case of a 43 year old man who presented a large cholesteatoma associated with squamous cell carcinoma of the right ear. It was discovered during an examination of facial paralysis. The MRI showed an invasion of the temporal fossa. He had an antecedent of hearing loss for 4 years, 8 years of

chronic otitis and more episodes of otitis. He received a total mastoidectomy , radiotherapy and chemotherapy (5-FU nedaplatin). He exhibited no recurrence after 20 months.

Rothchild (10) described the case of a 71 year old man who was monitored for 55 years, with an acquired recurrent cholesteatoma of the left ear present since the age of 16. Symptoms reoccurred over time: deafness, facial paralysis and a number of infections. It was initially treated with tympanoplasty and antrostomy. He was treated for otorrhea associated with pockets of squamous cells coming from the site of the mastoidectomy. The CT-scan showed an expansive process corresponding to a cholesteatoma. Therefore, the patient received a tympano-mastoidectomy .

Pathology revealed the presence of a squamous cell carcinoma. The tumor was classified as T3NoMo according to the Pittsburgh classification. The patient underwent radiotherapy. He died a year later from reasons unrelated to his illness. The first-line chemotherapy in rare cancers such as degeneration malignant cholesteatoma has been poorly described and studied due to the small number of cases. However, the role of chemotherapy in recurrent squamous cell carcinoma and/or metastatic head and neck is well known. It is the phase III Extreme trial (1), followed by the maintenance of the cetuximab cures (11), that target the EGFR expressed by the tumor cells. Cetuximab is a chimeric monoclonal antibody that has a specific affinity for the extracellular domain of EGFR. The addition of the cetuximab to cisplatin 5-fluorouracil chemotherapy extends the patients' survival. In our patient case, the progression-free survival was greater than that observed in the multicenter study conducted by Vermorken et al. on the advanced or recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Presumably, the overexpression of the EGFR receptors in the tumor may explain the good extended control.

In the original specimen histological examination, well differentiated squamous carcinoma was found, but the in situ HPV hybridization research was negative. It is known that HPV-negative head and neck cancers abundantly express the EGFR (12). The resistance mechanisms to EGFR inhibition are a major field of research, and several therapies are currently under development (amplification/PI3K activity).

Conclusion

This rare case of the carcinomatous evolution of a giant cholesteatoma is supported by data and reported here. The various steps, including cisplatin 5-fluorouracil plus cetuximab chemotherapy, demonstrated a significant therapeutic benefit in terms of the progression-free survival.

Bibliography :

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359:1116-27.
2. Testa JR, Fukuda Y, Kowalski LP. Prognostic factors in carcinoma of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jul;123:720-4.
3. Yin M, Ishikawa K, Honda K, Arakawa T, Harabuchi Y, Nagabashi T, et al. Analysis of 95 cases of squamous cell carcinoma of the external and middle ear. *Auris Nasus Larynx.* 2006 Sep;33:251-7.
4. Gillespie M, Francis HW, Chee N, Eisele DW. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: A radiographic-pathologic correlation. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2001 Jul 1;127:803-7.
5. Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, et al. Treatment and Prognosis of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal and Middle Ear: A Multi-Institutional Retrospective Review of 87 Patients. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Aug 1;68:1326-34.
6. Visnyei K. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013; 5:1587-90
7. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004 Jan;261:6-24.
8. Aquino JEAP de, Cruz Filho NA, Aquino JNP de. Epidemiology of middle ear and mastoid cholesteatomas: study of 1146 cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011 Jun;77:341-7.
9. Takahashi K, Yamamoto Y, Sato K, Sato Y, Takahashi S. Middle ear carcinoma originating from a primary acquired cholesteatoma: a case report. *Otol Neurotol.* 2005 Jan;26:105-8.
10. Rothschild S, Ciernik IF, Hartmann M, Schuknecht B, Lütolf UM, Huber AM. Cholesteatoma triggering squamous cell carcinoma: case report and literature review of a rare tumor. *Am J Otolaryngol.* 2009 Jul;30:256-60.
11. Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics.* 2013;7:77-90.
12. Burtness B, Bauman JE, Galloway T. Novel targets in HPV-negative head and neck cancer: overcoming resistance to EGFR inhibition. *Lancet Oncol.* 2013; 14:e302-309.

Annexe 3: Etude de phase I de détermination de dose et de pharmacocinétique de la Vinflunine administrée en perfusion IV en association avec le Methotrexate chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique préalablement traité par chimiothérapie à base de Platine.

**VINFLUNINE et METHOTREXATE
IN-117-FO**

Phase I

L00070-

➤ **Principaux critères d'inclusion :**

- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement
- Maladie progressive documentée d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou récidivant/métastatique ou loco-régionalement avancé après chimiothérapie comprenant un dérivé du Platine (Cisplatine ou Carboplatine) ne pouvant être traité par un traitement local. La chimiothérapie à base de Platine peut avoir été associée au Cetuximab.
- Pas plus d'un traitement antérieur par chimiothérapie pour une maladie récidivante/métastatique. Un traitement antérieur avec une thérapie ciblée utilisée en monothérapie est autorisé.
- 4 semaines minimum d'intervalle entre la fin de chimiothérapie de première ligne et l'inclusion dans l'étude
- Lésions mesurables ou non mesurables selon les critères RECIST version 1.1
- Indice de performance OMS < 1
- Espérance de vie prévue > 12 semaines
- Âge > 18 ans et < 80 ans
- Fonction hématologique adéquate :
 - neutrophiles > $1,5 \times 10^9/L$ - plaquettes > $100 \times 10^9/L$ - hémoglobine > 10 g/dl
- Fonction hépatique adéquate :
 - transaminases < $2,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) - bilirubine totale < $1,5 \times$ LSN - phosphatase alcaline < $5 \times$ LSN
- Fonction rénale adéquate : créatinine sérique < LSN ou clairance de la créatinine calculée > 60 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception médicalement acceptée pour éviter une grossesse pendant les 2 mois précédant le début de traitement à l'étude et tout au long de la période d'étude et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de traitement à l'étude. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un sérum négatif ou un test négatif de grossesse urinaire dans les 72 heures avant l'administration premier traitement
- Les hommes fertiles doivent utiliser une méthode efficace de contrôle des naissances, si leurs partenaires sont des femmes en âge de procréer
- Le patient doit avoir l'affiliation au régime de la sécurité sociale
- Absence de toute psychologique, familiale, condition sociologique ou géographique susceptible d'entraver le respect avec le protocole de l'étude et le calendrier de

suivi, ces conditions doivent être évaluées avec le patient avant l'enregistrement dans le procès.

➤ **Principaux critères d'exclusion :**

- Carcinome nasopharyngé
- Symptômes cliniques évoquant une atteinte du cerveau ou leptoméningée
- Antécédents de cancers antérieurs sauf carcinome du col de l'utérus correctement traité, carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde in situ, ou tout autre cancer traité de façon curative par chirurgie et/ou radiothérapie et sans signe de la présence de la maladie pendant au moins 5 ans.
- Neuropathie périphérique de grade > 2 au début de l'étude selon le NCI-CTC AE (version 3.0)
- Une femme n'est pas admissible à participer à l'étude si elle est enceinte ou allaite ou si le test de grossesse est positif à l'inclusion
- Femme en âge de procréer qui refuse ou est incapable d'utiliser une méthode médicalement acceptée pour éviter une grossesse pendant les 2 mois précédant le début de traitement à l'étude, tout au long de la période d'étude et au moins 3 mois après la dernière dose de traitement à l'étude
- Homme qui refuse ou est incapable d'utiliser une méthode médicalement acceptée pour éviter une grossesse si leurs partenaires sont des femmes en âge de procréer.
- Hypersensibilité connue aux Vinca-alcaloïdes ou Methotrexate
- Patients avec une maladie sous-jacente pouvant être aggravée par le traitement ou qui ne peut pas être contrôlée, c'est-à-dire infection sérieuse active, diabète sucré, insuffisance cardiaque concomitante ou angor instable ou progressif, antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents et/ou hypertension mal contrôlée.
- Existence d'un "troisième espace" (épanchement pleural, ascite, œdème massif)
- Traitement concomitant avec un autre traitement anticancéreux
- Traitement préalable avec Vinca-alcaloïdes ou Methotrexate
- Participation à une étude clinique dans les 30 jours avant l'inclusion dans l'étude.

TRAITEMENT : Niveau de doses

Chaque cycle est défini comme une période de trois semaines.

vinflunine IV sera perfusé en 20 minutes à 280 mg/m² au jour 1 et le methotrexate sera administré en perfusion plus de 10 min les jours 1 et 8 du cycle 1.

Au cycle 2, vinflunine IV sera perfusé jusqu'à 280 mg/m² au jour 1 et methotrexate sera administré les jours 3 et 10.

Au-delà du cycle 2, le calendrier de l'administration de la vinflunine et du methotrexate sera identique au cycle 1 : 1 jour pour vinflunine, jours 1 et 8 pour le methotrexate.

Les niveaux de doses sont les suivants :

Niveau de doses	Vinflunine IV (D1) (mg/m ²)	Methotrexate (D1 et D8)* (mg/m ²)
-1	280	20
1	280	30
2	280	40

*D3 et D10 au cycle 2 seulement

Un niveau de dose sera d'abord testé.

Si DL1 répond aux critères de dose maximum tolérée, DL-1 sera étudiée.

L'administration de vinflunine exige des mesures prophylactiques qui sont :

- La prophylaxie antiémétique en donnant une dose unique de 8 mg de dexaméthasone ou une dose équivalente de la méthylprednisolone juste avant la perfusion
- La prophylaxie de la constipation en combinant des mesures diététiques et l'administration de laxatifs du jour 1 au jour 5 de chaque cycle.

AUTEUR : Nom : Mokri

Prénom : Sarah

Date de Soutenance : 16 septembre 2014

Titre de la Thèse :

Prise en charge interdisciplinaire dans une structure de lutte contre le cancer d'une patiente présentant une évolution maligne d'un cholestéatome. Revue de la littérature et étude d'un cas clinique

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : thèse d'exercice

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : carcinome épidermoïde, cholestéatome, chimiothérapie palliative, soins de support.

Contexte : Les carcinomes épidermoïdes de l'oreille moyenne sont une entité rare de cancer: on estime à moins de 1% de l'ensemble des cancers ORL et une incidence annuelle de 6 personnes sur 1 million. La forme histologique la plus fréquemment retrouvée est le carcinome épidermoïde dans environ 80% des cas, suivi du carcinome adénoïde kystique dans environ 15% des cas.

Méthode : Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 29 ans aux antécédents d'otites chroniques à répétition, ayant présenté un cas rare de carcinome épidermoïde de l'oreille moyenne récidivant issu d'un cholestéatome géant. L'objectif de ce résumé est de décrire le traitement optimal dans une situation évoluée.

Résultats: La chimiothérapie de première ligne dans les cancers rares tels que les dégénérescences malignes de cholestéatome a été peu décrite et étudiée du fait d'un faible nombre de cas. Dans le cas présent, il est décidé d'entreprendre une chimiothérapie selon le protocole Extreme. La patiente bénéficie de 6 cures de platinum – 5 Fluorouracile et cetuximab avec une bonne tolérance clinique et biologique. Les doses cumulées de cisplatine sont de 900mg. Ensuite un traitement d'entretien par cetuximab à la dose de 385mg hebdomadaire est effectué durant 11 mois.

La survie sans progression (16 mois) a été supérieure à celle observée dans l'étude multicentrique de Vermorken et al concernant les carcinomes épidermoïdes évolués ou récidivants de la tête et du cou (médiane 10,1 mois).

On peut supposer que la surexpression par la tumeur de récepteurs de l'EGFR explique le bon contrôle prolongé. En effet, dans l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire initiale, on retrouvait du carcinome épidermoïde très bien différencié, mais la recherche d'HPV en hybridation in situ était négative. On sait que les cancers de la tête et du cou HPV négatifs expriment abondamment les récepteurs EGFR. Les mécanismes de résistance à l'inhibition de l'EGFR sont une piste majeure de recherche, et plusieurs thérapies sont actuellement en cours de développement (amplification/activité de la PI3K).

Conclusion: Ce cas clinique rare d'évolution carcinomateuse de cholestéatome géant illustre la difficulté de sa prise en charge. La chimiothérapie de première ligne Cisplatine – 5 Fluorouracile et cetuximab montre un bénéfice thérapeutique important en terme de survie sans progression. La place des soins de support est essentielle pour améliorer la qualité de vie.

Composition du Jury :

Président : Pr Christophe VINCENT

Assesseurs : Pr Olivier COTTENCIN, Pr Damien HUGLO, Dr Gautier LEFEBVRE