

# ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Décembre  
2022

#11

PÉRIODIQUE  
SEMESTRIEL



FOCUS SUR

## LES TUMEURS CÉRÉBRALES

LA CHIRURGIE CÉRÉBRALE  
SUR PATIENT ÉVEILLÉ

LE POINT SUR

LE CANCER DU SEIN

**CHC**  
GROUPE SANTÉ

# ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

## TUMEURS CÉRÉBRALES

- 4 L'imagerie moderne au service des patients atteints d'une tumeur cérébrale**  
Dr Pierre Reginster, imagerie médicale  
Dr Gauthier Namur, médecine nucléaire
- 9 Principes de chirurgie tumorale crânienne éveillée**  
Dr Minh-Tuan Nguyen Khac, neurochirurgie, Dr David Cornesse, anesthésiologie,  
Dr Martine van Zandvoort et Pr Pierre Robe, UMC Utrecht  
Hélène Turine, neuropsychologue
- 13 Epilepsie symptomatique d'une tumeur cérébrale**  
Dr Céline D'Aout et Dr Julie Truong, neurologie
- 15 Itinéraire clinique diagnostique d'un nodule pulmonaire suspect au Groupe santé CHC**  
Dr Jeanne Vervier, pneumologie, Dr Maryam Bourhaba, hématologie-oncologie,  
Dr Thierry Couvreur, imagerie médicale,  
Dr Gauthier Namur, médecine nucléaire,  
Dr Frédéric Fiévet, pneumologie
- 18 La place des coordinateurs d'études cliniques en oncologie médicale adulte et pédiatrique**  
Audrey Courtois, Morgan Collin, Ludivine Collard, Jocelyne Gilson, Audrey Stultiens, Alexandra Van Eyck, Dr Françoise Kreutz, hématologie-oncologie (adulte et pédiatrique)
- 23 La prise en charge du cancer du sein en 2022 : nouveautés**  
Dr Marie-Pascale Graas, hématologie-oncologie
- 27 Temps biologique et cancer : le point en 2022 – Seconde partie**  
Dr Christian Focan, hématologie-oncologie
- 33 News**

## Nouvelle reconnaissance du Groupe santé CHC en tant que Centre intégré d'oncologie et de soins palliatifs

Fin juin 2022, le Groupe santé CHC a été accrédité pour la quatrième fois en tant que «ESMO designated Centre of Integrated Oncology and Palliative Care» (ESMO – European Society of Medical Oncology). Ce label de qualité est valable pour 3 ans, de 2022 à 2025.

Cette reconnaissance internationale est aujourd'hui attribuée à 252 centres au niveau mondial (11 en Belgique, dont 3 francophones). Elle s'inscrit dans le cadre du travail pluridisciplinaire médico-paramédical rigoureux proposé aux patients atteints d'un cancer, notamment en accompagnement de leur fin de vie.

Le Groupe santé CHC prend en charge plus de 2.000 nouveaux cas de cancer par an chez les adultes. Le service de soins palliatifs a pris en charge plus de 560 patients en 2021, soit en hospitalisation dans l'unité spécialisée à la Clinique CHC Hermalte (22% des cas), soit en équipe mobile (78%), équipe prestant sur 4 des sites de notre groupe.



**ÉDITEUR RESPONSABLE**  
Dr Marie-Pascale Graas,  
bd Patience et Beaujonc 2, 4000 Liège

**COMITÉ DE RÉDACTION**  
Drs Christophe Chantrain, Florence Dôme, Christian Focan, Marie-Pascale Graas, Minh-Tuan Nguyen Khac, Olivier Plomteux, François Renier, Pascal Wolter

**COORDINATION SCIENTIFIQUE**  
Dr Christian Focan,  
Audrey Courtois, LSC

**RÉALISATION**  
Service communication du Groupe santé CHC

**ILLUSTRATIONS**  
Groupe santé CHC, Getty images, iStock, Registre belge du cancer

**GRAPHISME**  
www.MinaleDesignStrategy.com

**MISE EN PAGE**  
stereotype

**TIRAGE:**  
2.500 exemplaires. Encre végétale

ISSN : BD 60.688



Dr Christian Focan - hématologie-oncologie - Groupe santé CHC  
Pr Christophe Chantraine - hématologie-oncologie et immunologie pédiatriques - Groupe santé CHC  
Audrey Courtois, PhD - hématologie-oncologie - Groupe santé CHC  
Dr Florence Dôme - anatomie pathologique - Groupe santé CHC  
Dr Marie-Pascale Graas - hématologie-oncologie - Groupe santé CHC  
Dr Minh-Tuan Nguyen Khac - neurochirurgie - Groupe santé CHC  
Dr Olivier Plomteux - gastroentérologie - Groupe santé CHC  
Dr François Renier - médecine nucléaire - Groupe santé CHC  
Dr Pascal Wolter - oncologie médicale - St. Josef Klinik - St-Vith

Chers lecteurs,

Nous arrivons déjà au 11<sup>e</sup> opus de notre revue d'hématologie-oncologie. Nous le consacrons notamment aux développements récents dans la prise en charge pluridisciplinaire des **tumeurs cérébrales**. La première partie de ce numéro y sera dédiée.

L'apport des nouvelles techniques en **imagerie médicale** (IRM et médecine nucléaire) fera l'objet d'une mise au point particulièrement illustrée. Spécialement formée par l'Université d'Utrecht, une équipe composée d'un neurochirurgien, d'une neuropsychologue et d'un anesthésiste fera part de son expérience en **chirurgie cérébrale sur patient éveillé**. Enfin, la prise en charge spécifique de l'épilepsie d'origine tumorale sera actualisée.

Le suivi des tumeurs impose une approche pluridisciplinaire systématique. Les concertations oncologiques multidisciplinaires (COM) hebdomadaires ont renforcé les liens entre les diverses équipes soignantes médico-paramédicales. Cette collaboration a permis la mise en place de nombreux itinéraires cliniques qui forment la trame du parcours du patient piloté par les infirmières coordinatrices. Un des derniers travaux sur ce sujet a concerné la mise au point et le diagnostic rapide et efficace, par la disponibilité d'un chacun, des **nodules pulmonaires**.

La place des **data-managers** en recherche et coordination oncologique est parfois encore méconnue. Un rappel de leur rôle important pour la coordination des études cliniques s'imposait...

Lors des 2 dernières années, d'importantes avancées ont pu être confirmées dans la recherche contre **le cancer du sein** par des études randomisées solides. Plusieurs paradigmes de prise en charge ont dès lors été modifiés en phase néoadjuvante (immunothérapie pour les tumeurs triple négatives), en phase adjuvante (inhibiteurs PARP pour les cancers BRCA + ; anticorps pour les sujets récepteurs + mais à très haut risque de récurrence) ou en phase métastatique, même cérébrale (anticorps conjugués).

Enfin la seconde partie de l'article concernant les apports de la **chronobiologie** éclairera le lecteur sur l'intérêt de choisir le moment d'administration des anticancéreux (chimiothérapies, thérapies ciblées, immunothérapies) en vue d'améliorer l'index thérapeutique (rapport efficacité/toxicité).

Parmi les news importantes, nous devons souligner la **réaccreditation** pour 3 ans (2022-2025) du Groupe santé CHC en tant que Centre intégré d'oncologie et soins palliatifs par l'**ESMO** (*European Society for Medical Oncology*). Nous revenons également sur les nombreuses initiatives d'encouragement au dépistage mises en place à l'automne et celles mises en place pour nos patients de pédiatrie et de l'Espace+.

# L'imagerie moderne au service des patients atteints d'une tumeur cérébrale



Dr Pierre Reginster

neuroradiologue, responsable imagerie neurologique et ORL service d'imagerie médicale, Groupe santé CHC



Dr Gauthier Namur

chef de service service de médecine nucléaire, Cliniques CHC MontLégia et Heusy

### INTRODUCTION

Différentes techniques d'imagerie médicale sont importantes dans le diagnostic et le suivi des tumeurs cérébrales. L'IRM (imagerie médicale par résonance magnétique) y joue un rôle central. Elle permet un diagnostic précis des tumeurs dans tous les plans de l'espace. Le CT-scanner, dont la résolution tissulaire est moindre, est utilisé essentiellement dans les situations cliniques urgentes, pour une étude plus détaillée des structures osseuses, ainsi que chez les patients présentant une contre-indication à l'IRM<sup>(1-3)</sup>. Le PET-CT avec le radiotracer 18F-FDG et/ou avec un acide aminé radiomarqué (18F-FET) peut venir en appui dans certaines situations<sup>(4)</sup>.

### MISE AU POINT INITIALE D'UNE TUMEUR CÉRÉBRALE

Après l'anamnèse et l'examen neurologique, l'IRM avec injection intraveineuse d'un produit de contraste (complexe de gadolinium) constitue la pierre angulaire de la prise en charge du patient. Sa disponibilité est cruciale pour initier un traitement précoce et efficace.

Des séquences d'acquisition, dites conventionnelles, sont réalisées et incluent des séquences T1, T2, FLAIR (séquences IRM en récupération par inversion), de susceptibilité magnétique et de diffusion, ainsi que

des séquences T1 après injection intraveineuse de gadolinium.

Les caractéristiques des tumeurs en IRM ne sont pas spécifiques. Le recours à l'analyse anatomopathologique est donc nécessaire pour définir le type et le grade d'une tumeur primitive. Il se révèle également utile dans certains cas de suspicion de métastase cérébrale.

Lors d'un bilan préopératoire précis, nous réalisons systématiquement une séquence d'acquisition 3D T1 après injection intraveineuse de gadolinium dans notre service d'imagerie. Les images obtenues sont transmises en salle d'opération pour permettre un repérage précis des limites d'une tumeur et une chirurgie assistée par ordinateur, la neuronavigation.

Le rôle des techniques avancées d'IRM est de plus en plus décisif. La plus utilisée de ces techniques est l'imagerie de perfusion qui autorise une étude de la microvascularisation avec une étude de la néoangiogenèse pour guider une biopsie dans l'endroit le plus actif de la tumeur et pour évaluer son grade histologique et son extension. Cette technique est validée depuis plusieurs années et compte parmi nos outils en routine clinique (figure 1).

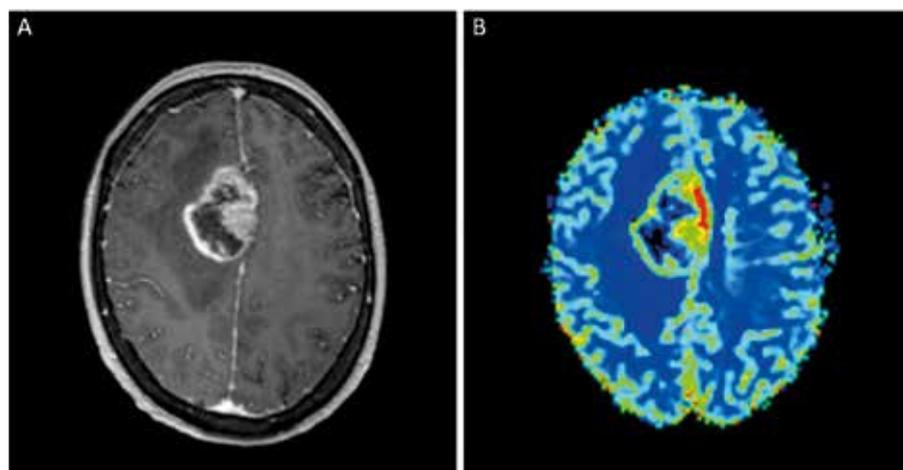


figure 1 – Glioblastome frontal droit.  
A : Séquence morphologique T1 avec contraste.  
B : Séquence de perfusion avec contraste.

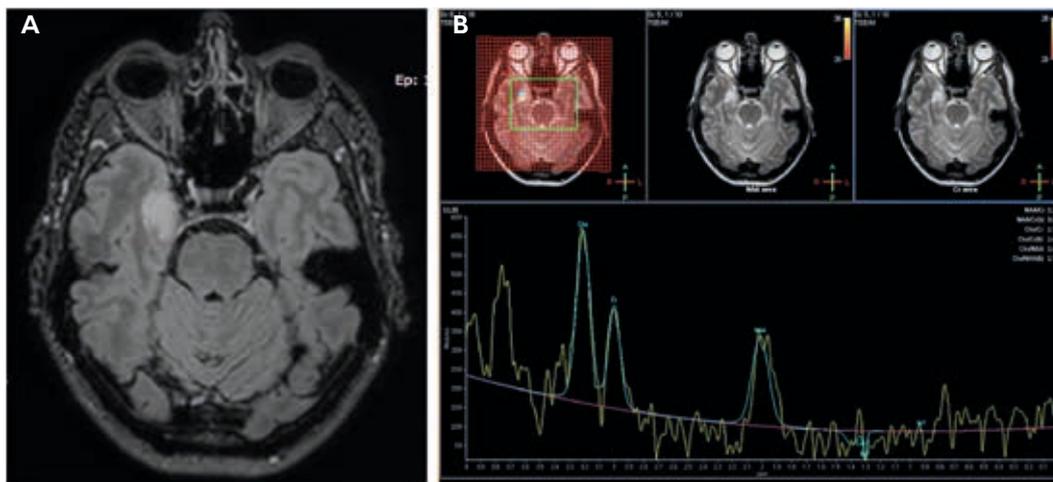


figure 2 – Tumeur de bas grade de l'uncus temporal droit. A : Séquence FLAIR. B : Le spectre dans la tumeur montre des rapports Chol/Cr et Chol/NAA inversés avec une légère diminution du pic de NAA.

Dans certains cas, le PET-CT peut se montrer utile lors du bilan initial des tumeurs cérébrales pour orienter les biopsies stéréotaxiques et aider le geste chirurgical ou la prise en charge radiothérapeutique<sup>(5)</sup>.

La 18F-Fluoro-Ethyl-Tyrosine (18F-FET) est un acide aminé radiomarqué qui est principalement capté par les cellules tumorales via un transporteur (LAT1) indépendamment de la présence ou non d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique. La captation de ce traceur au sein du cerveau non tumoral est faible, ce qui permet d'obtenir un excellent contraste tumeur/bruit de fond et une délimitation précise de la lésion, notamment au-delà des régions qui sont rehaussées par le contraste sur les images IRM T1+Gd. Il existe une corrélation positive entre le grade tumoral et l'intensité de la captation de la 18F-FET même si, à l'instar de ce qu'on observe avec le 18F-FDG, des chevauchements sont possibles pour les gliomes de grades WHO 2, 3 et 4, en particulier lorsqu'existe une composante oligodendrogliale. Contrairement au 18F-FDG, la 18F-FET est également captée par une majorité des tumeurs de faible grade (WHO 2). Un examen négatif est fortement en défaveur d'une tumeur de grade WHO 3 ou 4.

Le 18F-FDG est également transporté au sein des cellules tumorales via des transporteurs (GLUT 1 et GLUT 3) indépendamment d'une éventuelle rupture de la barrière hémato-encéphalique. La surexpression de ces transporteurs est corrélée à l'agressivité tumorale et à un plus faible pronostic. Le 18F-FDG est généralement moins performant que la 18F-FET pour la mise au point initiale des tumeurs cérébrales, en raison d'une captation physiologique intense de ce traceur par le cortex cérébral qui peut altérer la détection de la (des) lésion(s). Le PET-CT avec 18F-FDG, compte tenu de sa grande disponibilité et de son faible coût, peut néanmoins parfois se révéler utile pour orienter une biopsie vers la zone de grade tumoral le plus élevé, hormis pour les lésions de petite taille qui sont situées dans le cortex<sup>(5,6)</sup>.

D'autres techniques dont l'utilisation est moins fréquente, telles que la spectroscopie, la tractographie et l'IRM fonctionnelle (fMRI), peuvent apporter des éléments utiles dans des cas sélectionnés.

La **spectroscopie** vise à étudier le métabolisme cérébral et apporte des informations permettant de distinguer les tumeurs des lésions non tumorales, d'évaluer le grade histologique de façon non invasive, de préciser les différentes composantes d'une tumeur et de suivre son évolution après le traitement. Son concept repose sur la détection de métabolites cérébraux et sur l'étude des variations de leurs concentrations. Elle apporte une analyse quantitative et qualitative de plusieurs métabolites participant au cycle énergétique cellulaire cérébral (figure 2).

La **tractographie** (ou DTI, pour *diffusion tensor imaging*) repose sur l'étude de la diffusion qui explore les micro-mouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules peut être libre (comme dans le liquide céphalo-rachidien) ou restreinte (par les membranes cellulaires, les fibres...). Cette restriction de la diffusion est utilisée pour « tracer » des fibres, ce qui peut avoir des applications dans le bilan préchirurgical d'une tumeur (figure 3).

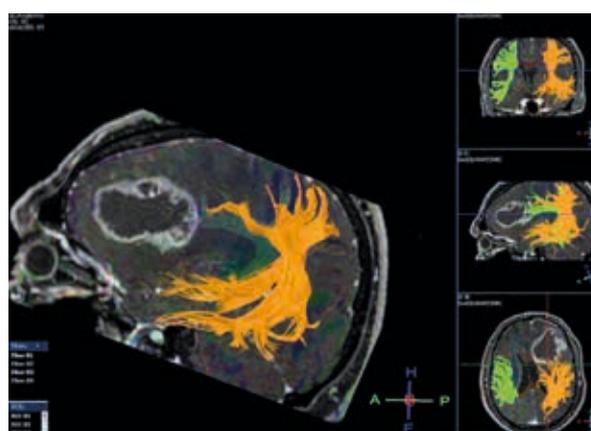


figure 3 – Mise en évidence du faisceau arqué (en couleur) et de la localisation de sa partie frontale par rapport à une tumeur de haut grade.

L'**IRM fonctionnelle** (fMRI) mesure *in vivo* l'activité des aires du cerveau en détectant les augmentations locales du flux sanguin afin de couvrir les besoins métaboliques liés à cette activation. Ceci va modifier le rap-

port local entre oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine à l'origine d'un signal magnétique mesurable (ou signal BOLD, pour *blood-oxygen-level dependent*). L'activité cérébrale est ensuite visualisée graphiquement par la superposition du signal BOLD et d'une IRM anatomique (figure 4).

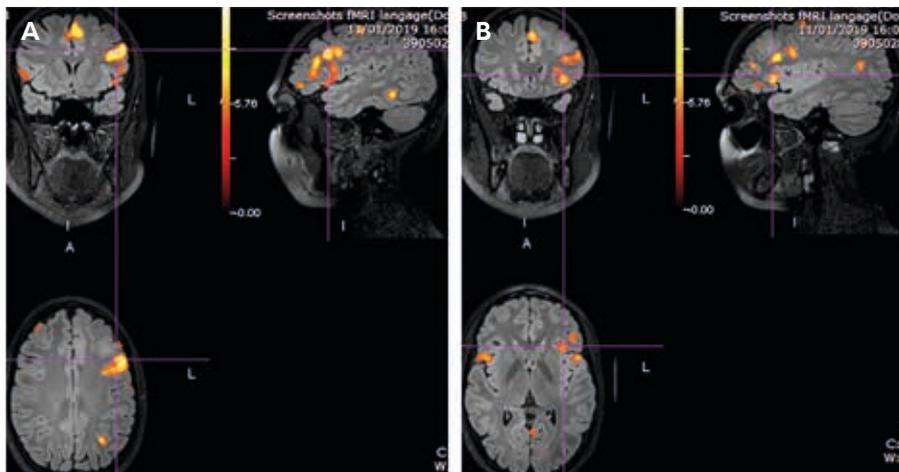


figure 4 – A : Activation du cortex dorso-latéral préfrontal (adjacent au bord postérieur d'une lésion hyperintense en FLAIR). B : Activation de l'aire de Broca.

Dans les rares cas de suspicion de lymphome cérébral, tumeur particulièrement avide pour le 18F-FDG, l'acquisition PET-CT sera étendue au reste du corps pour distinguer un lymphome primitif du système nerveux central d'une localisation cérébrale d'un lymphome systémique<sup>(7)</sup>.

### SUIVI APRÈS TRAITEMENT

Dans certains cas, un examen IRM postopératoire précoce est réalisé dans les 48 heures pour évaluer l'extension d'une résection. Une chirurgie de *second look* peut être indiquée en présence de tissu tumoral résiduel.

Plus tardivement, la réponse à un traitement est définie par les critères RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*). En IRM, il s'agit de mesurer les dimensions 2D d'une progression tumorale sur la base des images T1 après gadolinium (pour les tumeurs qui se rehaussent) et des images FLAIR (pour les tumeurs hyperintenses en FLAIR qui ne se rehaussent pas après gadolinium).

Outre ces critères morphologiques, lors d'un contrôle par IRM, nous utilisons systématiquement l'imagerie de perfusion qui peut améliorer le diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale précoce (figure 5) et une pseudoprogession (figure 6), c'est-à-dire une augmentation de la taille d'une lésion et une accentuation de sa prise de contraste sans récurrence tumorale<sup>(7)</sup>.

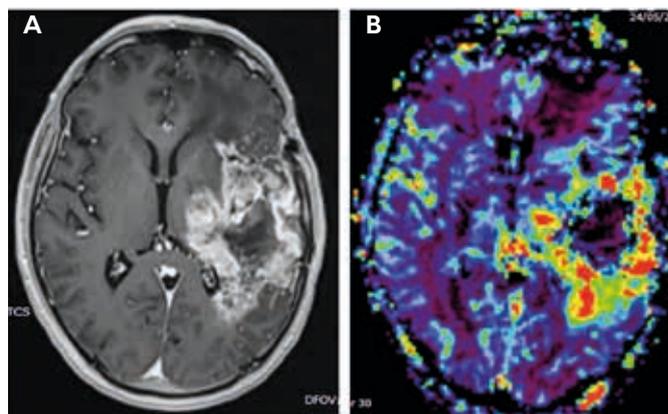


figure 5 – Récidive d'une tumeur de haut grade. A : Séquence morphologique T1 avec contraste. B : Séquence de perfusion avec contraste : nette hyperperfusion de la périphérie de la lésion.

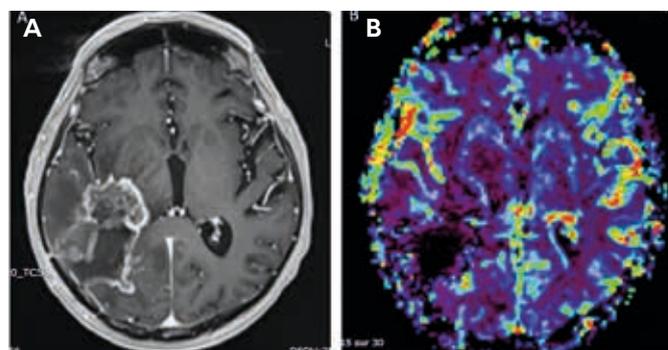


figure 6 – Pseudoprogession d'un glioblastome opéré 3 mois auparavant et traité par radiochimiothérapie (fin du traitement il y a 1 mois). A : Séquence morphologique T1 avec contraste : nette prise de contraste de la périphérie de la lésion. B : Séquence de perfusion avec contraste : absence d'hyperperfusion.

Cette pseudoprogession peut se produire dans les premières semaines d'un traitement par radiochimiothérapie et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Elle peut être asymptomatique ou associée à un épisode de dégradation clinique, mais est souvent associée à une survie plus longue, probablement parce qu'elle correspond à une réponse plus efficace au traitement. L'imagerie de perfusion permet aussi d'améliorer le diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale et une radionécrose (qui peut se produire au-delà de 12 mois, voire plusieurs années après le traitement)<sup>(8)</sup>.

Pour le suivi des métastases cérébrales précédemment traitées par radiothérapie stéréotaxique, plusieurs études ont montré d'excellents résultats du PET-CT avec 18F-FDG pour distinguer radionécrose et progression tumorale, en particulier lorsqu'une acquisition tardive 3-4 heures après l'injection est réalisée en plus de l'acquisition standard<sup>(9,10)</sup> (figure 7). Ceci peut se révéler très utile dès lors que l'IRM manque souvent de spécificité dans cette indication.

Pour le suivi des gliomes, lorsque l'IRM est équivoque, un examen PET-CT pourra être proposé dans certaines situations compte tenu de performances intéressantes avec, semble-t-il, un avantage pour la 18F-FET en termes de sensibilité (88% versus 78% pour le 18F-FDG) et un avantage pour le 18F-FDG en termes de spécificité (87% versus 78% pour la 18F-FET)<sup>(9,10)</sup> (figure 8). Dans tous les cas, l'indication de l'examen de même que le choix du radiotracer – voire la combinaison des deux radiotraceurs – seront discutés à l'occasion d'une concertation multidisciplinaire.

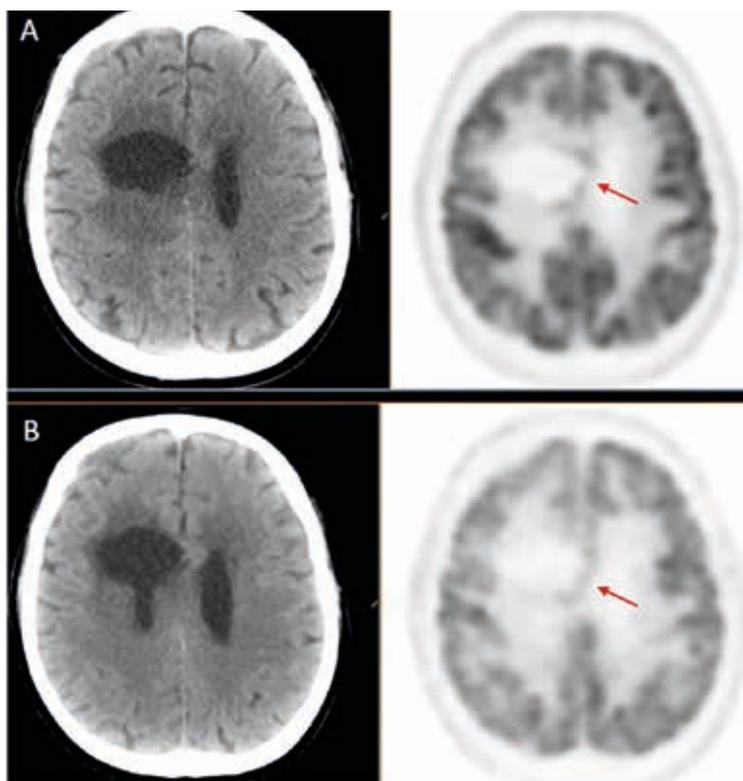


figure 7 – Métastase frontale droite opérée et irradiée en 2020. Octobre 2021: IRM équivoque d'où la réalisation d'un PET-CT au 18F-FDG avec acquisitions précoce (A) et tardive (B), qui plaide pour une absence de récurrence tumorale (ce que confirmera le suivi ultérieur par IRM).

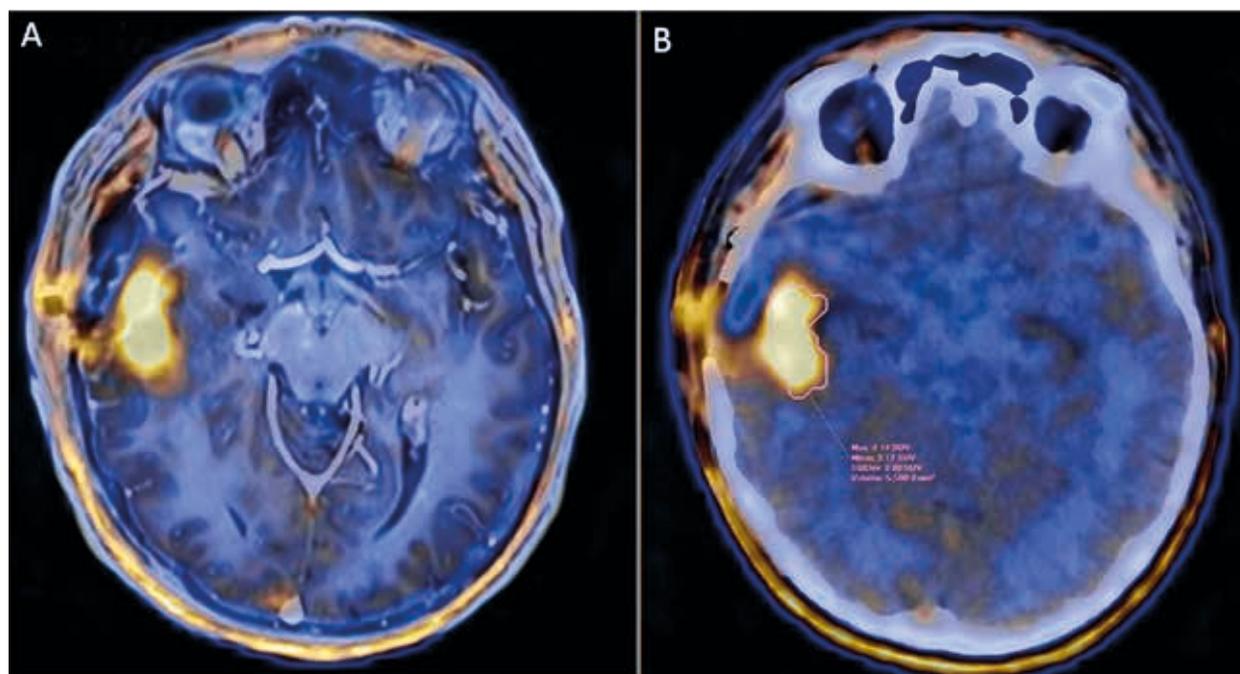


figure 8 – Récidive d'un oligodendrogliome (PET-CT). A : Détermination des zones malignes métaboliquement actives par PET-CT avec 18F-FET pour délimiter le champ de radiothérapie. Fusion des examens PET et IRM aisément réalisée pour les examens cérébraux compte tenu du caractère inextensible de la boîte crânienne. B : Détermination du volume métabolique.

## PERSPECTIVES

La réponse au traitement et le pronostic diffèrent en fonction des facteurs moléculaires et génétiques d'une tumeur. Par exemple, les tumeurs méthylées MGMT (*methylation of O-methylglutamine-DNA methyltransferase*) et mutées IDH (*isocitrate deshydrogenase*) répondent mieux aux traitements adjuvants que celles qui ne le sont pas.

Cependant, l'IRM conventionnelle ne peut pas préciser ces différences. Des travaux sont en cours pour obtenir des modèles prédictifs avec une sensibilité élevée en combinant des caractéristiques comme la localisation d'une tumeur, sa nécrose, sa diffusion et sa perfusion.

En spectroscopie, des études ont démontré que le 2-hydroxyglutamate (2HG) qui s'accumule dans les gliomes porteurs d'une mutation IDH peut être détecté et présente une haute spécificité pour les tumeurs mutées IDH. À l'heure actuelle, des études restent nécessaires avant une utilisation en pratique clinique.

Concernant le volet médecine nucléaire, la recherche se concentre sur le développement de nouveaux traceurs avec une haute affinité et une forte spécificité pour la tumeur de manière, d'une part, à faciliter la détection et la délimitation lésionnelle et, d'autre part, permettre de coupler ces traceurs avec des isotopes plus énergétiques dans un but thérapeutique (principe de la théranostique). La radiomique, qui repose sur l'analyse à grande échelle des données provenant d'exams classiques d'imagerie, est un autre axe de recherche.

## CONCLUSION

L'imagerie moderne en IRM est au service de la mise au point des lésions tumorales cérébrales avant leur traitement et pour leur suivi après le traitement. L'imagerie multimodale qu'elle apporte met à notre disposition des outils efficaces pour aborder la mise au point des tumeurs sous l'angle de leurs caractéristiques morphologiques et anatomiques, et sous l'angle fonctionnel. Lorsque l'imagerie par IRM est équivoque, la réalisation d'un PET-CT avec 18F-FDG ou 18F-FET est à discuter.

## RÉFÉRENCES

1. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD. Neuro-imagerie, 1<sup>ère</sup> édition. Elsevier Masson 2021 : pp 1240.
2. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. UpToDate June 2022.
3. Reuter G, Moïse M, Roll W *et al.* Conventional and advanced imaging throughout the cycle of care of gliomas. *Neurosurgical Review* 2021; 44(5): 2493-2509.
4. Namur G. 2{18F} Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose et 2-{18F} Fluoro-L-Tyrosine dans le diagnostic initial des gliomes. Travail de fin de spécialisation – Master complémentaire en médecine nucléaire – ULg 2009: 42 pp.
5. Withofs N, Kumar R, Alavi A, Hustinx R. Facts and Fictions about 18F-FDG versus other tracers in managing patients with brain tumors : it is time to rectify the ongoing Misconceptions. *PET Clinics* 2022; 17(3): 327-342.
6. Lovinfosse P, Hustinx R, Couturier O. TEP/TDM multi-phase : revue de la littérature. *Médecine Nucléaire* 2021; 45 : section « tumeurs cérébrales » p.78.
7. Rozenblum L, Berteaux M, Berenbaum A *et al.* Rôle de la TEP dans la prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central. *Médecine Nucléaire* 2021; 45(4) : 245-249.
8. Agius C, Namur G, Couturier O. 2-18F-Fluoro-L-Tyrosine in the suspicion of recurrence of previously treated gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011; 38 (SUPPL): 219.
9. Furuse M, Nonoguchi N, Yamada K *et al.* Radiological diagnosis of brain radiation necrosis after cranial irradiation for brain tumor : a systematic review. *Radiation Oncology* 2019; 14(1) : 28.
10. Cui M, Zorilla-Veloz RI, Hu J *et al.* Diagnostic accuracy of PET for differentiating true glioma progression from post-treatment related changes : A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* 2021; 12 : 671867.



### CONTACTS/RENDEZ-VOUS IMAGERIE MÉDICALE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 50
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 10
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	
Imagerie	04 355 61 00
IRM	04 355 61 01
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 55

### MÉDECINE NUCLÉAIRE

CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 50
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 62 00

# Principes de chirurgie tumorale crânienne éveillée



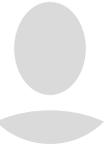
Dr Minh-Tuan Nguyen Khac  
—  
chef de service, service de neurochirurgie, Groupe santé CHC



Dr David Cornesse  
—  
service d'anesthésiologie, Clinique CHC MontLégia



Dr Martine van Zandvoort  
—  
neuropsychologie, UMC Utrecht



Pr Pierre Robe  
—  
chef de service, service de neurochirurgie, UMC Utrecht



Hélène Turine  
—  
neuropsychologie, Cliniques CHC MontLégia et Waremmé

## INTRODUCTION

En neuro-oncologie, la chirurgie crânienne éveillée vise principalement les gliomes en zones éloquentes en cherchant à maximiser la résection tout en limitant le risque de déficit<sup>(1-3)</sup>.

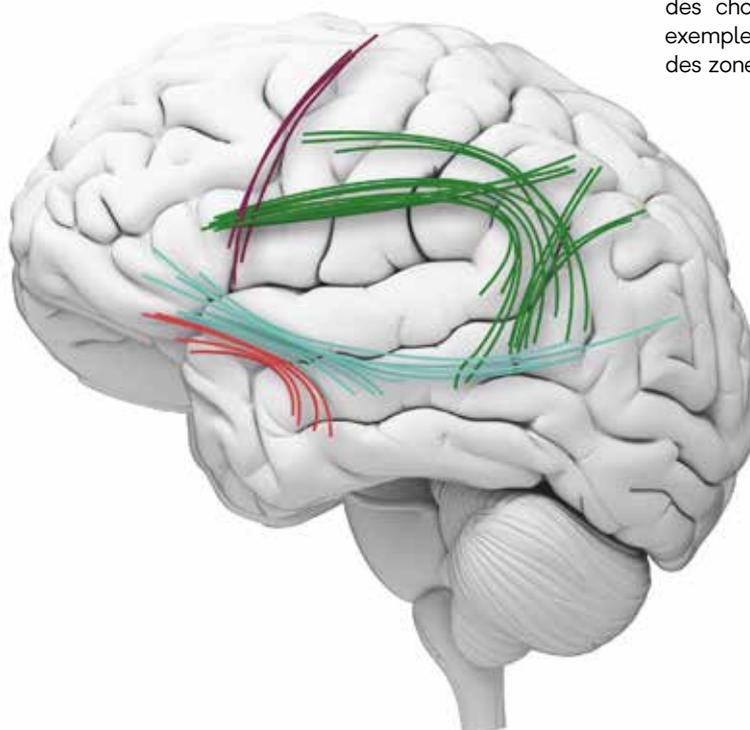
Sa justification découle notamment des éléments suivants :

- Les gliomes sont des **tumeurs infiltrantes** dont les contours en imagerie ne représentent pas les limites réelles de la tumeur, ni ne définissent en soi des territoires dépourvus de **fonction cérébrale**.
- Les **substrats anatomiques** sur lesquels s'appuient les fonctions cérébrales sont souvent multiples et concernent de nombreux faisceaux de substance blanche.

Un exemple classique est la production du langage, qui déborde largement le cadre des aires de Broca et Wernicke, et repose entre autres sur divers segments des cortex temporal et frontal, ainsi qu'une multitude de voies de connexion dont le faisceau arqué, le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau unciné ou les faisceaux longitudinaux supérieurs (figure 1).

- En peropératoire, la **neuronavigation** avec IRM (y compris si elle inclut des séquences fonctionnelles et tractographiques) ne permet malheureusement pas de définir avec suffisamment d'exactitude les zones corticales et les faisceaux sous-corticaux parlants car :

- L'IRM fonctionnelle (fMRI) est utile pour plusieurs planifications préopératoires, mais ne peut interpréter que des fonctions simples du cortex cérébral (et donc pas le contrôle des émotions, la possibilité de faire des choix raisonnés ou la mémoire de travail par exemple), et ne prédit pas la redondance éventuelle des zones impliquées dans les tâches analysées.



- Faisceau frontal oblique
- Faisceaux longitudinaux supérieurs et arqué
- Faisceau fronto-occipital inférieur
- Faisceau unciné

figure 1 – Faisceaux de substance blanche impliqués dans le langage

En pratique, en effet, plusieurs zones corticales apparaissent souvent **utiles** à une tâche en fMRI, mais toutes ne seront pas **nécessaires** pour un patient donné. La détermination de leur importance nécessite de les **inactiver transitoirement une par une**, ce qui est heureusement extrêmement aisé en chirurgie éveillée – pour une équipe rigoureusement entraînée – mais est excessivement compliqué et reste imprécis en préopératoire <sup>(5,6)</sup>.

- La tractographie est souvent ininterprétable dans le territoire ou à proximité immédiate d'une tumeur cérébrale.
- **L'étendue de la résection des gliomes** améliore le pronostic vital à condition de ne pas affaiblir le patient (physiquement ou du point de vue cognitif ou comportemental) et ainsi réduire ses chances de traitement adjuvant.
- La **sécurité neurologique** d'une opération est éminemment liée au maintien de la qualité de vie du patient et de son entourage.

Afin de pouvoir offrir les techniques de chirurgie vigile à nos patients, l'ensemble de notre équipe multidisciplinaire (neurochirurgicale, neuropsychologique, anesthésique et infirmière) a suivi une formation de plusieurs années en collaboration avec le service de neurochirurgie de l'UMC d'Utrecht aux Pays-Bas. Ce modèle de formation continue, novateur mais exigeant, a d'ailleurs fait l'objet d'une présentation en séance plénière de la Société belge de Neurochirurgie cette année.

En bref, après la participation active à plusieurs opérations de patients liégeois à Utrecht, où plus d'une soixantaine de gliomes sont opérés en condition éveillée chaque année, des chirurgiens et neuropsychologues d'Utrecht sont venus opérer plusieurs patients de la clinique Saint-Joseph avec notre équipe, puis ont accompagné nos membres lors de la performance de leurs premières interventions. Depuis le déménagement vers la Clinique CHC MontLégia et malgré les restrictions dues au Covid, notre équipe a ensuite effectué dans ses murs et de façon autonome une vingtaine de ces opérations, tout en pouvant compter sur une discussion mul-

tidisciplinaire de chaque cas avec le service de l'hôpital universitaire d'Utrecht et la présence à la Clinique CHC MontLégia du Pr Robe pour les cas les plus complexes, à la demande.

## TECHNIQUE

En plus de la mise au point périopératoire classique, les patients bénéficiant d'une chirurgie éveillée sont adressés à la consultation de **neuropsychologie** après discussion multidisciplinaire quant aux fonctions à tester. Le bilan sera ainsi fonction de la localisation lésionnelle et des rapports avec les aires corticales, ainsi que les faisceaux de substance blanche se trouvant a priori à proximité ou dans le territoire entrepris par la tumeur. En outre, il est adapté en fonction de la langue maternelle et des langues utiles du patient <sup>(5,6)</sup>.

Un **niveau de base** est ainsi défini en préopératoire de façon à identifier toute perturbation durant la chirurgie.

Sur le **versant anesthésique**, nous utilisons la technique dite de sédation consciente avec un plan qui est approfondi ou allégé selon les différents temps opératoires. Le patient est donc suffisamment sédaté durant les phases d'ouverture et de fermeture, mais ne dort pas, et est complètement éveillé durant l'ensemble de la résection tumorale. Un complément local par **blocs cutanés et dure-mériens** est donc bien sûr réalisé afin que le patient ne ressente pas les manipulations du chirurgien (le crâne et le cerveau n'étant quant à eux pas sensibles à la douleur).

De surcroît, tout au long de la procédure, l'équipe veille au confort d'installation du patient et à la gestion de son anxiété éventuelle, laquelle est, en fait, remarquablement faible, vraisemblablement grâce au sentiment (fondé) de contrôle sur les opérations que le patient ressent avant et durant la procédure <sup>(7)</sup>.

Une fois la surface corticale d'intérêt exposée au moyen d'une craniotomie classique, un **mapping** est réalisé. Une sonde de stimulation électrique bipolaire est appliquée point par point sur le cortex et est paramétrée spécifiquement de façon à en inhiber transitoirement et localement les neurones ou les axones (figure 2).

**APRÈS UNE FORMATION POINTUE,  
NOTRE ÉQUIPE A EFFECTUÉ EN  
AUTONOMIE PRÈS D'UNE VINGTAIN  
D'OPÉRATIONS CHEZ DES PATIENTS  
ÉVEILLÉS.**

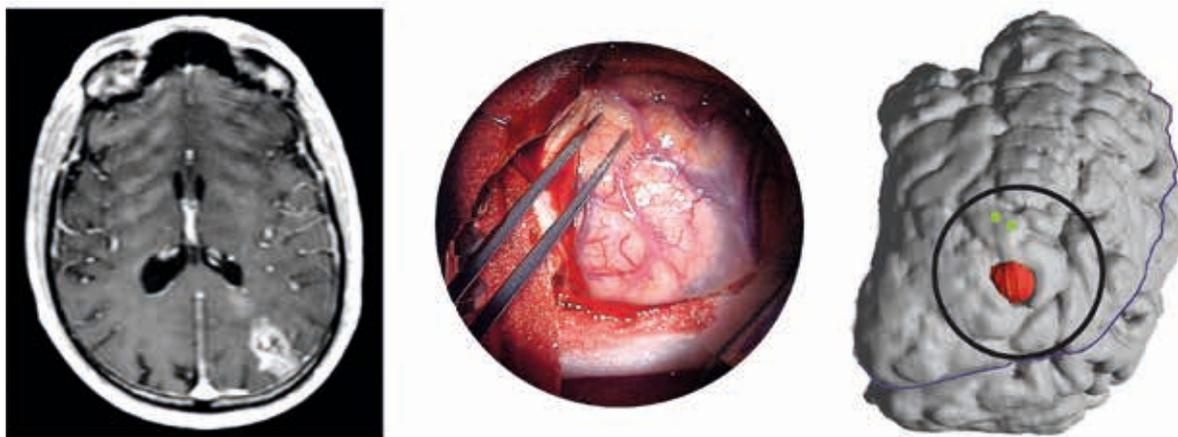


figure 2 – Vue corticale peropératoire illustrant une sonde de stimulation bipolaire en regard du gyrus supramarginal et qui produira transitoirement un arrêt du langage.

Les **tests neuropsychologiques** dédiés sont effectués **en continu** pendant ces stimulations, et se trouvent altérés (« fautes ») lorsque la stimulation parvient sur une zone cérébrale nécessaire à leur exécution. Ceci permet d'identifier aisément les **zones** fonctionnelles devant être respectées, même si elles semblent contenir de la tumeur sur l'IRM, et de réaliser une résection tumorale « **maximalement sûre** ». Par ailleurs, l'absence de « fautes » dans certaines régions peut aussi permettre de déterminer des **corridors sécuritaires** d'accès à la tumeur si celle-ci est située en profondeur du cerveau. Ce mapping se poursuit également dans la profondeur de la substance blanche au fur et à mesure de la résection tumorale (figure 3).

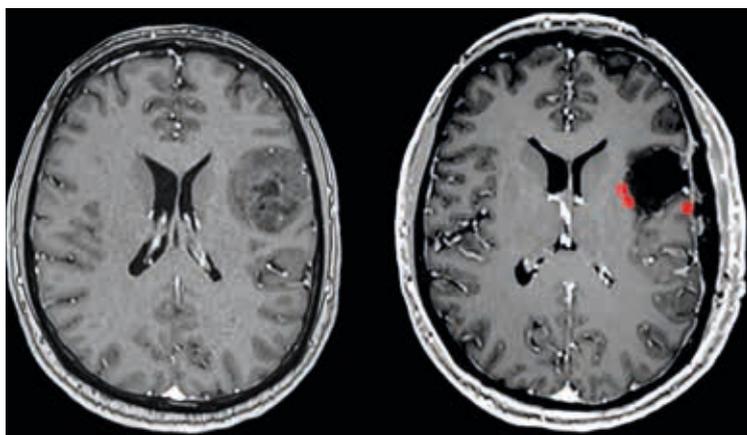


figure 3 – Illustration d'un cas d'oligodendrogliome anaplasique impliquant l'aire de Broca en y incluant l'**IRM postopératoire précoce** réalisée le lendemain de la chirurgie : les zones qui ont produit un trouble phasique lors du mapping à faible intensité (0,2 mA) ont été ajoutées en rouge.

Selon les lobes considérés, on évaluera notamment :

- En frontal et insulaire :  
les fonctions motrices et du langage, les fonctions exécutives (mémoire de travail, capacité de sélection d'informations pertinentes en présence de distracteurs), ou encore le contrôle des émotions.
- En pariétal :  
les tests de latéralisation et les fonctions visuo-spatiales, de même que la proprioception et diverses fonctions intellectuelles comme le calcul.
- En temporal :  
le langage, certaines formes de mémoire, la reconnaissance de visages (y compris ceux de ses proches), la vision ou la lecture.
- En occipital :  
le champ visuel.

### POUR CONCLURE

Dans la chirurgie crânienne tumorale éveillée, les interactions entre différents intervenants rodés sont donc capitales pour délimiter les marges maximales fonctionnelles de la résection.

En plus des principes neurochirurgicaux habituels inhérents à l'oncologie cérébrale, il est tout aussi indispensable de choisir de façon individualisée les paradigmes à tester que de dépister les altérations durant le mapping et d'assurer le plan anesthésique adéquat pour garantir le confort et la participation du patient.

Ainsi, depuis l'autonomisation routinière de la technique, le déménagement à la Clinique CHC MontLégia, et malgré la pandémie, près d'une vingtaine de cas ont pu être opérés au sein de notre groupe sous cette modalité.



figure 4 – L'équipe du Groupe santé CHC pour la chirurgie crânienne éveillée :  
Hélène Turine, neuropsychologue, Anne Marneffe, infirmière instrumentiste,  
et les Drs Minh-Tuan Nguyen Khac, neurochirurgien, et David Cornesse,  
anesthésiste-réanimateur.

## RÉFÉRENCES

1. Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K *et al.* Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia for peritrolandic gliomas : evaluating perioperative complications and extent of resection. *Neurosurgery*. 2017 September 1; 81(3): 481-489.
2. Southwell DG, Hervey-Jumper SL, Perry DW *et al.* Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex. *Journal of Neurosurgery*. 2016 May; 124(5): 1460-9.
3. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization : an overview for neurosurgeons. *Journal of Neurosurgery*. 2015 February; 122(2): 250-61.
4. Trinh VT, Fahim DK, Maldaun MV *et al.* Impact of preoperative functional magnetic resonance imaging during awake craniotomy procedures for intraoperative guidance and complication avoidance. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2014; 92(5): 315-22.
5. Fernández Coello A, Moritz-Gasser S, Martino J *et al.* Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks. *Journal of Neurosurgery*. 2013 December; 119 (6): 1380-94.
6. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH *et al.* Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome : a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 July 10; 30(20): 2559-65.
7. Ruis C, Huenges Wajer I, Robe PA *et al.* Anxiety in the preoperative phase of awake brain tumor surgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017 June; 157: 7-10.



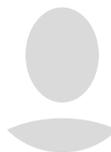
## CONTACTS/RENDEZ-VOUS NEUROCHIRURGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 25
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

# Epilepsie symptomatique d'une tumeur cérébrale



Dr Céline D'Aout  
service de neurologie,  
Clinique CHC MontLégia



Dr Julie Truong  
service de neurologie,  
Clinique CHC MontLégia

## INTRODUCTION

L'épilepsie est un évènement fréquent en oncologie cérébrale, qu'il est important de rechercher et de diagnostiquer correctement. En effet, 10-45% des patients souffrant d'une tumeur cérébrale présenteront une crise d'épilepsie dans le décours de leur maladie et, dans 14 à 51% des cas, la crise d'épilepsie est révélatrice de la pathologie tumorale<sup>(1)</sup>. Ces pourcentages varient en fonction de l'histologie de la lésion. Par exemple, la DNET (*dysembryoplastic neuroepithelial tumor*) s'accompagnera toujours de manifestations épileptiques alors qu'elles sont rarement observées dans le cadre d'un lymphome cérébral (tableau 1).

tableau 1 – ASSOCIATION ENTRE LE TYPE TUMORAL ET L'APPARITION DE CRISE ÉPILEPTIQUE

	Fréquence de crise épileptique
Tumeur neuro-épithéliale dysembryoblastique (DNET)	100%
Gliome ganglionnaire	80-90%
Astrocytome de bas grade	75%
Méningiome	29-60%
Glioblastome multiforme	29-49%
Métastase cérébrale	20-35%
Tumeur leptoméningée	10-15%
Lymphome cérébral primitif	10%

Adapté d'après van Breemen et al., *Lancet Neurology* 2007<sup>(2)</sup>

Par ailleurs, l'épilepsie a un impact majeur et significatif sur la qualité de vie des patients, principalement dans le cadre des gliomes de bas grade<sup>(3)</sup>. Cependant, dans l'épilepsie pharmaco-résistante, l'impact sur la qualité de vie n'est pas tant lié aux crises elles-mêmes, mais plutôt aux effets secondaires des traitements antiépileptiques<sup>(4)</sup>. L'épilepsie doit donc être traitée au bon moment et avec un traitement adapté.

## QUI TRAITER ?

- Tout patient porteur d'une tumeur cérébrale qui a présenté un premier évènement épileptique. En effet, il s'agit ici d'une épilepsie symptomatique, le risque de survenue d'une 2<sup>e</sup> crise est évalué entre 20 et 40% à 6 mois, en fonction des anomalies de l'EEG<sup>(5)</sup>.
- Tout patient porteur d'une DNET. Dans ce cas de figure, le traitement doit être abordé du point de vue épileptique et non pas oncologique, contrairement aux autres tumeurs.

## QUELLE EST LA PLACE D'UN TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE PROPHYLACTIQUE ?

Chez un patient non opéré, il n'a jamais été démontré qu'une prophylaxie antiépileptique réduisait significativement l'incidence des crises.

Chez un patient opéré, les études actuelles ne permettent pas de recommander un traitement prophylactique antiépileptique, que ce soit en péri- ou en post-opératoire<sup>(5)</sup>. En effet, l'état actuel de la littérature scientifique ne démontre pas de preuve en faveur d'un traitement antiépileptique prophylactique, quels que soient la localisation, l'histologie, le grade, les critères moléculaires ou radiologiques de la tumeur<sup>(5)</sup>.

## QUEL TRAITEMENT CHOISIR ?

Le choix de l'antiépileptique doit être discuté avec le patient et se faire en accord avec l'oncologue (lors de la COM) et avec le pharmacien spécialisé en oncologie. Il faudra choisir le traitement présentant le moins d'effets secondaires et le moins d'interactions médicamenteuses, selon la rapidité voulue d'efficacité du traitement.

Selon les *guidelines* des sociétés de neuro-oncologie américaine (*Society for Neuro-Oncology*, SNO) et européenne (*European Association of Neuro-Oncology*, EANO), il n'y a pas de données robustes sur le choix de l'antiépileptique. Cependant, selon ces recommandations, la lamotrigine (Lamictal®), le lévétiracetam (Keppra®) ou la lacosamide (Vimpat®) pourraient être les premiers choix vu qu'ils présentent peu d'interactions médicamenteuses et semblent mieux tolérés que les autres molécules<sup>(6)</sup>.

La chirurgie, outre son rôle établi dans la prise en charge oncologique (réduction du volume tumoral, diminution de l'œdème...) pourrait également, dans l'avenir, jouer un rôle sur le versant épileptologique, notamment grâce à la précision de la chirurgie éveillée et aux enregistrements EEG intracrâniens.

Comme exposé, l'approche multidisciplinaire est donc nécessaire dans la prise en charge des patients souffrant de tumeurs cérébrales.

## RÉFÉRENCES

1. Dura R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010 ; 22 :611-20.
2. van Breemen M, Wilms E, Vecht C. Epilepsy in patients with brain tumours : epidemiology, mechanisms and management. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 421-430.
3. Rimmer B, Bolnykh I, Dutton L *et al.* Health-related quality of life in adults with low-grade gliomas : a systematic review. *Qual Life Res.* 2022 Aug 6. doi: 10.1007/s11136-022-03207-x. Online ahead of print.
4. Luoni C, Bisulli F, Canevini M *et al.* Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy : results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 2181-2191.
5. Bonnett L, Marson A, Johnson A *et al.* External validation of a prognostic model of seizure recurrence following a first unprovoked seizure and implications for driving. *Plos One* 2014 ; 9 : e99063.
6. Walbert T, Harrison R, Schiff D *et al.* SNO and EANO practice guideline update : anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro-Oncology* 2021 ; 23 : 1835-1844.



### CONTACTS/RENDEZ-VOUS NEUROLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 25
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

# Itinéraire clinique diagnostique d'un nodule pulmonaire suspect au Groupe santé CHC



Dr Jeanne Vervier

assistante, service de pneumologie,  
Clinique CHC MontLégia



Dr Maryam Bourhaba

service d'hémo-oncologie,  
Cliniques CHC Hermalle, Heusy  
et MontLégia



Dr Thierry Couvreur

service d'imagerie médicale,  
Cliniques CHC Hermalle et MontLégia



Dr Gauthier Namur

chef de service, service de médecine  
nucléaire,  
Cliniques CHC Heusy et MontLégia



Dr Frédéric Fiévet

chef de service, service de pneumologie,  
Clinique CHC MontLégia

## INTRODUCTION

La découverte d'un nodule pulmonaire est une motivation très fréquente de consultation dans le service de pneumologie, d'autant plus avec la multiplication des examens de scanner thoracique, quelle qu'en soit d'ailleurs l'indication initiale (par exemple, le Covid!).

On estime que la prévalence de nodules pulmonaires dans une population de patients à risque de cancer du poumon (âge > 55 ans et un tabagisme accumulé > 30 Unités Année Paquet, soit 20 cigarettes/jour sur une durée de 30 ans) est d'environ 45%.

## DÉFINITION

Un nodule pulmonaire est défini comme une opacité de 3-30 mm entourée de parenchyme pulmonaire normal sans autre anomalie associée. Il se différencie donc du micronodule ou du macronodule.

On distingue 2 types de nodules pulmonaires : le nodule solide et le nodule non solide, qui peut être soit en verre dépoli pur, soit de nature mixte (figure 1).

Plusieurs critères entrent alors en considération quant à son orientation vers la malignité :

- sa taille
- sa morphologie
- sa croissance dans le temps
- le terrain parenchymateux pulmonaire sous-jacent
- les antécédents du patient

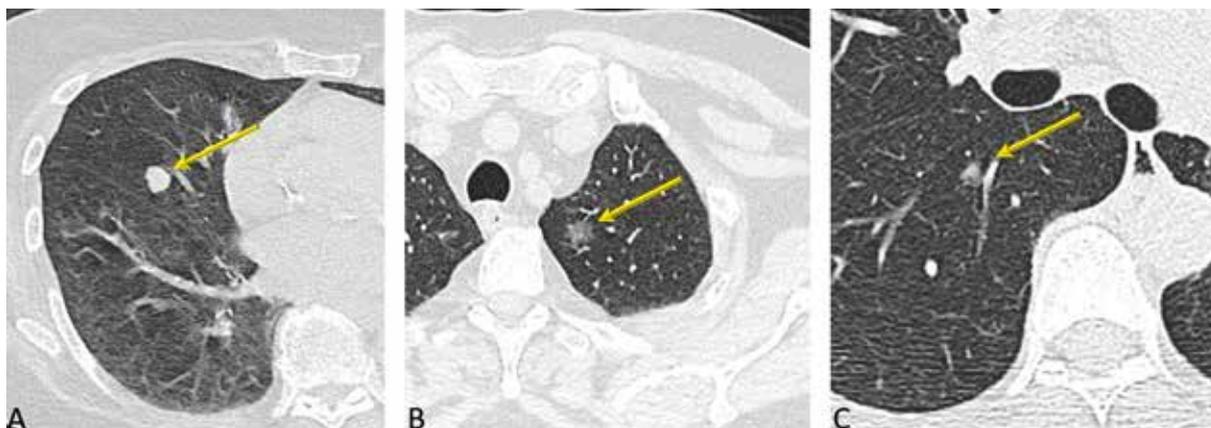


figure 1 – A : Nodule solide – B : Nodule en verre dépoli – C : Nodule mixte

## ITINÉRAIRE CLINIQUE

Les médecins du Groupe santé CHC ont décidé de se baser sur les recommandations émises par la Fleischner Society <sup>(1)</sup> pour adapter leur propre prise en charge. Ces *guidelines* ont été établis par un groupe international multidisciplinaire (radiologues, pneumologues, oncologues médicaux, chirurgiens, anatomopathologistes) afin de proposer la meilleure pratique de prise en charge des nodules pulmonaires. La dernière mise à jour de ces recommandations date de 2018 <sup>(1)</sup>.

Elle concerne tout nodule de **découverte fortuite** (incidentalome) sur un scanner du thorax, réalisé chez des adultes de **35 ans ou plus**. Les patients avec un antécédent de cancer à risque métastatique pulmonaire et/ou immunodéprimés ne sont pas concernés par ces recommandations.

Face à un nodule pulmonaire suspect, il faut dans un premier temps exclure une origine infectieuse par l'utilisation d'un traitement d'épreuve par antibiotiques.

Ensuite, ces recommandations établissent un algorithme de surveillance de nodules pulmonaires et permettent de les classer en suspect ou non suspect.

Tout nodule pulmonaire étiqueté comme suspect doit être exploré par un bilan complémentaire exhaustif.

C'est pour cette raison que le Groupe santé CHC a créé un itinéraire clinique diagnostique des nodules pulmonaires avec, pour objectifs principaux, un gain en efficacité diagnostique mais bien plus encore, un gain en temps de latence pour le patient.

La première étape de la prise en charge consistera à entrer en contact avec une infirmière coordinatrice qui planifiera pour le patient les différents examens nécessaires et ce, pour la semaine suivant la découverte du nodule.

Pour tous les patients, il sera demandé de se présenter le lundi matin, à jeun, dès 8 h 30, dans le service de médecine nucléaire. On effectuera une **prise de sang complète** avec pose d'un cathéter veineux périphérique permettant ensuite la réalisation d'un **PET-CT de diagnostic**.

## UN GAIN EN EFFICACITÉ DIAGNOSTIQUE MAIS BIEN PLUS ENCORE, EN TEMPS DE LATENCE POUR LE PATIENT

Si le nodule pulmonaire reste toujours suspect, un bilan d'extension comportant une **IRM cérébrale** sera programmé. Elle sera réalisée aux Cliniques CHC Heusy ou MontLégia. Pour les patients des Cliniques CHC Hermalle et Waremme, des plages disponibles leur seront réservées la même semaine à la Clinique CHC MontLégia.

Le lundi après-midi, les patients bénéficieront **des épreuves fonctionnelles respiratoires** afin de connaître leur état respiratoire et de pouvoir s'assurer d'une éventuelle opérabilité.

Le mardi matin, l'équipe médicale (pneumologue/oncologue) analysera les résultats des examens de la veille et validera l'indication de réaliser une biopsie de ce nodule (biopsie pulmonaire).

Les plages horaires disponibles pour les **biopsies pulmonaires** permettront de planifier cet acte technique durant la même semaine sur tous les sites. Elles seront réalisées en toute sécurité via une hospitalisation (et donc une surveillance stricte) en hôpital de jour (figure 2).

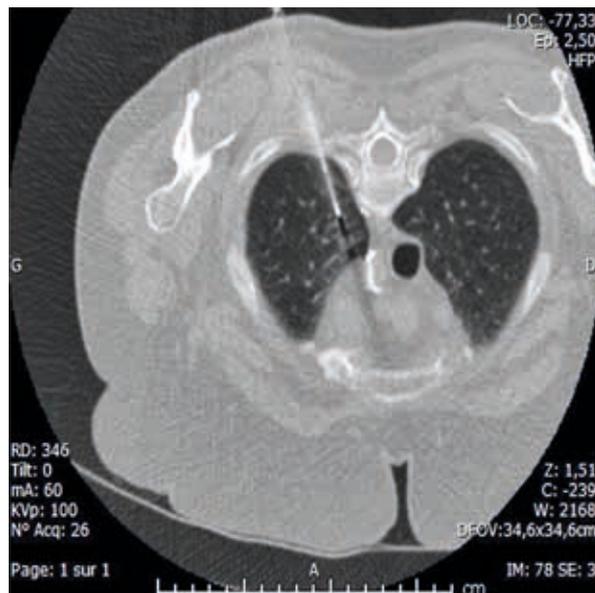


figure 2 – Ponction d'un nodule pulmonaire sous CT-Scan.

Les prélèvements seront alors envoyés en **anatomie pathologique** pour être analysés.

La totalité du dossier sera discutée lors de la **concertation multidisciplinaire d'oncologie pulmonaire (CMO)**, qui se déroule le mardi matin pour les Cliniques CHC MontLégia et Waremme, le mercredi matin pour la Clinique CHC Heusy et le vendredi matin pour la Clinique CHC Hermalle.

Généralement, au terme de cette procédure, les patients seront revus par leur médecin pneumologue/oncologue dans le courant de la seconde semaine pour partager et valider ensemble le traitement. L'itinéraire clinique depuis la découverte du nodule jusqu'au diagnostic est représenté sur la figure 3.

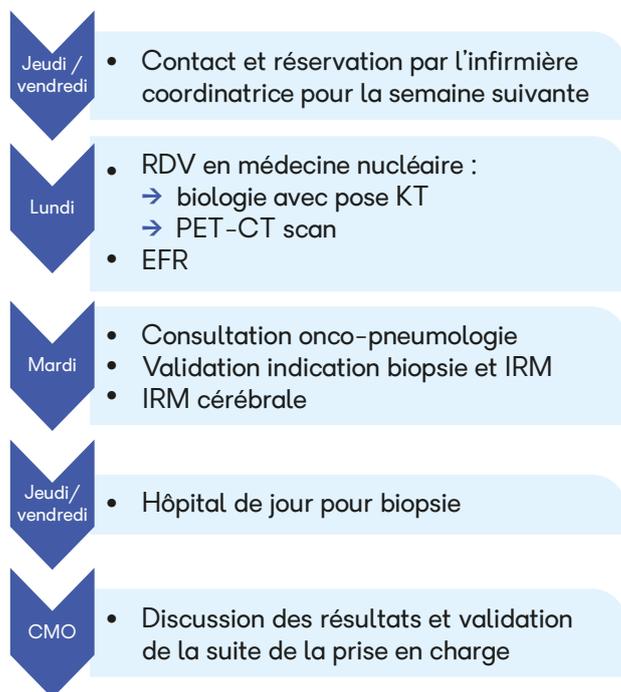


figure 3 – Itinéraire clinique d'un patient avec nodule pulmonaire : un exemple pratique à la Clinique CHC MontLégia.

## CONCLUSION

L'itinéraire clinique mis au point par les différents intervenants des CMO onco-pneumologiques du Groupe santé CHC, permet, via son implémentation au quotidien par l'infirmière coordinatrice, d'assurer le diagnostic d'un nodule pulmonaire suspect en moins de 10 jours. Ceci est possible grâce à la disponibilité des équipes médicales spécialisées concernées.

## RÉFÉRENCE PRINCIPALE

Bueno J, Landeras L, Chung JH. Mise à jour des directives de la Fleischner Society pour la gestion des nodules pulmonaires accidentels : questions courantes et scénarios difficiles. *Radiographics* 2018; 38 (5): 1337-1350. *ology* 2021; 23: 1835-1844.



## CONTACTS/RENDEZ-VOUS PNEUMOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 05
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

# La place des coordinateurs d'études cliniques en oncologie médicale adulte et pédiatrique



Audrey Courtois  
Morgan Collin  
Ludivine Collard  
Jocelyne Gilson  
Audrey Stultiens  
Alexandra Van Eyck  
Dr Françoise Kreutz – Coordinatrice  
Hémato-oncologie pédiatrique, oncologie médicale, Clinique CHC MontLégia

## QU'EST-CE QU'UNE ÉTUDE CLINIQUE ?

Selon la loi datant du 7 mai 2004, une étude clinique se définit comme toute investigation menée chez la personne humaine, afin de déterminer ou **de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques** et/ou les autres effets **pharmacodynamiques** d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux dans **le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.**

**En bref, une étude clinique correspond à tout essai scientifique réalisé en thérapeutique médicale humaine pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une méthode diagnostique ou d'un traitement.**

La figure 1 explique le processus de développement d'un nouveau médicament. Il implique de nombreuses étapes, durant lesquelles les candidats médicaments les plus pertinents sont sélectionnés. Cette sélection se fait d'abord sur base moléculaire et ensuite sur des études précliniques sur l'animal. Une fois cette étape franchie, les candidats restants entrent en phase clinique. Celle-ci est divisée en 4 phases principales qui se succèdent si le médicament a atteint l'objectif primaire de celle-ci<sup>(1)</sup>.

- **Les études de phase I :** L'objectif général de ces études vise à déterminer la dose maximale tolérée et à évaluer l'absence d'effets secondaires d'un nouveau traitement chez un nombre limité (10 à 40) de volontaires généralement sains. C'est ce qu'on appelle **la tolérance**. Les études de pharmacocinétique du nouveau médicament sont aussi implémentées à ce stade. Cependant, en oncologie, les médicaments testés présentant souvent un risque pour des sujets sains, cette phase est réalisée sur des patients atteints d'un cancer pour lesquels le traitement étudié peut correspondre à leur seule chance de survie.
- **Les études de phase II :** Ces études ont pour but **d'étudier l'efficacité** d'un traitement dans le cadre d'un cancer bien particulier. Un nombre limité de patients est inclus dans ces essais (40-80 en moyenne). Certains essais de phase II comparent deux traitements.

- **Les études de phase III :** Les nouveaux traitements sont comparés au traitement de référence afin de **déterminer son intérêt thérapeutique**. Les patients sont répartis de façon aléatoire et homogène entre le groupe contrôle (patients qui reçoivent le traitement de référence) et le groupe expérimental (patients qui reçoivent le nouveau traitement étudié). Cette répartition évitant les biais de sélection est appelée **la randomisation**. Ces études incluront plusieurs centaines voire plusieurs milliers de patients sélectionnés selon les critères d'inclusion dans de nombreux hôpitaux répartis dans de multiples pays et ces études s'étaleront sur plusieurs années.
- **Les études de phase IV :** Après la commercialisation d'un nouvel agent thérapeutique, les études de phase IV visent à renforcer les connaissances concernant la toxicité et les effets secondaires dans **des conditions réelles d'utilisation**.

## QUEL EST LE RÔLE DES COORDINATEURS D'ÉTUDES CLINIQUES ?

Au sein de l'hôpital qui participe à l'étude, nous retrouvons **l'équipe des coordinateurs d'études cliniques ou data-managers**. Ceux-ci sont impliqués dans l'étude clinique depuis sa sélection au sein de l'institution jusqu'à sa fermeture.

Avant de pouvoir démarrer une étude au sein d'un hôpital, un gros travail est réalisé par le data-manager en amont de l'initiation de l'étude afin de, notamment, vérifier et prouver à la firme que l'institution est apte à mener à bien l'étude, obtenir l'accord du comité d'éthique et les documents réglementaires, ainsi que d'établir le contrat entre le moniteur et l'institution.

Une fois l'étude activée, le data-manager doit s'assurer que le protocole établi par la firme est correctement suivi. Pour ce faire, il doit notamment vérifier si un patient potentiel remplit bien tous les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Il a, en outre, la charge de seconder le médecin pour expliquer l'étude au patient et obtenir sa signature du formulaire de consentement éclairé. Ensuite, le data-manager se chargera de programmer tous les rendez-vous du patient dans les différents ser-

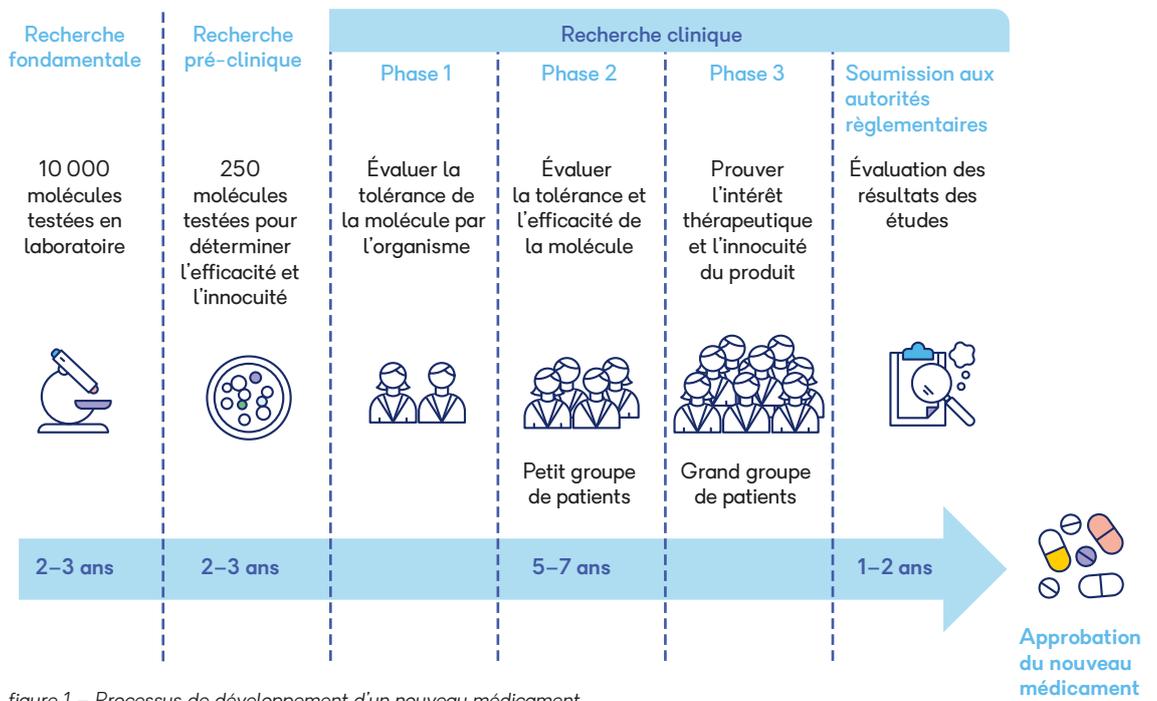


figure 1 – Processus de développement d'un nouveau médicament.

VICES de l'hôpital pour les examens demandés par le protocole de l'étude. C'est également lui qui effectuera la randomisation pour les études avec plusieurs bras de traitement, et qui encodera toutes les données du patient dans la base de données de l'étude.

Le data-manager sera pendant toute la durée de l'étude le contact privilégié du patient au sein de l'institution et fera le lien avec l'équipe médicale en charge de celui-ci et le moniteur pour rapporter tous les effets indésirables ainsi que rappeler et vérifier les demandes spécifiques de l'étude.

Enfin, à côté de l'aspect inclusion et suivi paramédical, le data-manager doit également assurer toute une série de tâches administratives durant l'étude :

- le training des différents intervenants
- la coordination des différents services
- la gestion du matériel de l'étude
- l'envoi des examens d'imagerie médicale

- la revue des CMO afin de sélectionner les patients potentiels
- la mise en place des modifications éventuelles du protocole (amendements)
- les facturations propres à l'étude...

Il doit aussi assurer la planification et les suivis des différentes visites (*pre-study* visite, visite d'initiation, visite de monitoring, visite de clôture et audits éventuels) des attachés de recherche clinique (CRA) sur le site. En effet, la firme qui fournit le médicament envoie sur chaque site des CRA qui viennent vérifier directement que l'étude est réalisée selon le protocole et les règles de bonnes pratiques cliniques (GCP), que les données encodées sont correctes et que tous les documents de l'étude sont complets et conservés selon les règles établies. La figure 2 résume ces différentes tâches du coordinateur de l'étude au cours du temps.

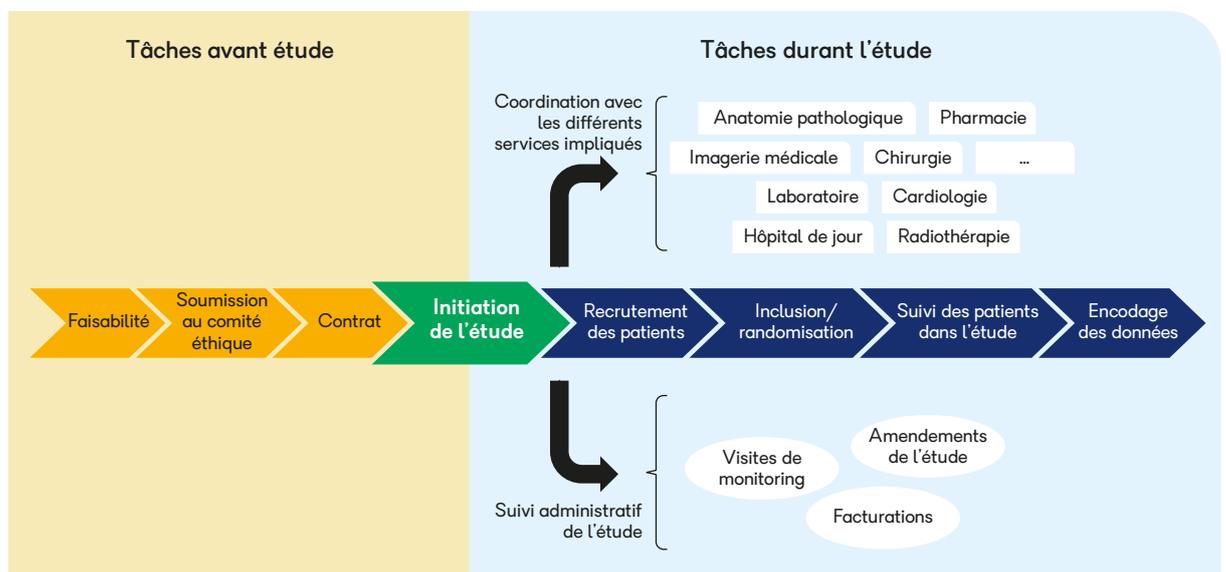


figure 2 – Chronologie des tâches du data-manager.

## CONCRÈTEMENT EN ONCOLOGIE ADULTE À LA CLINIQUE CHC MONTLÉGIA ?

Dans le domaine de l'oncologie, les nombreuses avancées scientifiques conduisent au développement constant de nouveaux médicaments. Toutes ces nouvelles molécules doivent être testées dans des études cliniques avant d'être mises sur le marché. Ces nouvelles molécules, souvent très prometteuses, n'étant pas remboursées, il est souvent intéressant pour le patient de participer à une étude clinique afin d'avoir la chance d'en bénéficier bien avant la commercialisation.

Afin de proposer le meilleur traitement possible et notamment les molécules innovantes, les oncologues du Groupe santé CHC participent depuis de nombreuses années à des études cliniques, et une unité de coordinateurs d'études cliniques, actuellement composée de six data-managers, assure la bonne tenue de ces études.

Au sein du Groupe santé CHC, en 2022, ce n'est pas moins de 32 études cliniques permettant à 78 patients d'avoir bénéficié des nouveaux traitements, qui sont activées (tableau 1). Une liste plus exhaustive des études ouvertes en 2022 ou prochainement ouvertes à la Clinique CHC MontLégia avec les molécules étudiées est reprise à la fin de cet article (voir p. 22). Au vu du tableau des études, on constate un nombre élevé d'études pour peu de patients inclus. Malheureusement, cela reflète la réalité des firmes qui proposent de plus en plus d'études avec des nouvelles molécules très coûteuses et des critères d'inclusion de patients extrêmement sélectifs. Néanmoins, il est très important de pouvoir offrir ces traitements prometteurs même si ce n'est que pour quelques patients qui entreraient dans les critères.

Les data-managers s'occupent également de la mise à jour régulière de registres reprenant plus de 100 patients par an (exemples : TNE, GIST...). Enfin, 21 MNP (*Medical Need Programs*) sont également gérés par cette équipe afin de permettre aux patients de bénéficier de médicaments qui ont fait leurs preuves mais ne sont pas encore remboursés par l'INAMI.

Il est important de signaler que les patients suivis sur les sites de proximité, les Cliniques CHC Hermalle, Heusy et Waremme, se voient également proposer les études s'ils entrent dans les critères de celles-ci. Cependant, des contraintes logistiques obligent pour la majorité des études que le patient soit suivi à la Clinique CHC MontLégia durant toute la durée du traitement.

## ET EN PÉDIATRIE ?

En oncologie pédiatrique, les choses sont un peu différentes qu'en oncologie adulte. En effet, des protocoles d'études souvent académiques (non subventionnés par une firme pharmaceutique) existent pour pratiquement tous les types de cancers. De ce fait, les enfants atteints d'un cancer sont majoritairement inclus dans des protocoles cliniques qui sont les mêmes dans tous les centres belges. Le but de ces études en pédiatrie est plus souvent axé sur une désescalade thérapeutique en comparant bien souvent un bras de traitement standard avec un autre bras de traitement plus «léger» en termes de toxicité. Une fois les résultats d'un protocole obtenus, un nouveau protocole est alors mis en place en fonction de ces résultats pour les nouveaux patients. La grande majorité de ces études sont orchestrées au niveau belge par la Société Belge d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique ou BSPHO. Celle-ci rassemble tous les protocoles ouverts en Belgique pour les enfants atteints d'un cancer et sert de relais avec les différents centres belges et internationaux.

En 2022, cela a représenté 26 études ouvertes ou fermées au recrutement mais avec des patients toujours en suivi et une dizaine d'autres études en cours de développement. Cela représente 54 patients qui ont été inclus dans ces études dont 31 sont soit toujours en traitement, soit en cours de suivi post-traitement (tableau 2). De plus, plusieurs registres ou études observationnelles sont également mis à jour par les coordinateurs d'études pour différentes pathologies malignes et hématologiques en pédiatrie.

tableau 1 – ÉTUDES INTERVENTIONNELLES OUVERTES OU FERMÉES AU RECRUTEMENT MAIS AVEC DES PATIENTS EN COURS EN 2022 EN ONCOLOGIE ADULTE

ORGANE DE LA TUMEUR PRIMAIRE	NOMBRE D'ÉTUDES EN COURS EN 2022	NOMBRE DE PATIENTS INCLU
Système digestif (œsophage, estomac, intestin, colon)	5 études	8 patients
Pancréas	1 étude	0 patient
Foie et voies biliaires	2 études	0 patient
Moelle osseuse et sang périphérique	4 études	21 patients
Poumons	2 études	8 patients
Prostate	2 études	6 patients
Seins	7 études	17 patients
Système reproducteur féminin (ovaire, endomètre, utérus)	4 études	10 patients
Tête et cou	1 étude	0 patient
Vessie	2 études	1 inclus
Rein	1 étude	7 patients
Multi-organes et autres	2 études	0 étude
<b>Total</b>	<b>32 études</b>	<b>78 patients</b>

tableau 2 – **ÉTUDES EN COURS EN HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE EN 2022**

TYPE DE PATHOLOGIE	NOMBRE D'ÉTUDES EN COURS EN 2022	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE
Leucémies	6 études	11 patients
Syndromes myélodysplasiques	2 études	5 patients
Lymphomes	3 études	0 patient
Tumeurs cérébrales	5 études	5 patients
Tumeurs osseuses	1 étude	1 patient
Neuroblastomes	2 études	11 patients
Tumeurs rénales	2 études	2 patients
Tumeurs du foie	1 étude	0 patient
Autres tumeurs et études diverses	3 études	9 patients
<b>Total</b>	<b>26 études</b>	<b>54 patients</b>

### LE MOT DE LA FIN

Les études cliniques ont une place très importante en oncologie médicale au sein de l'institution et leur complexité nécessite la présence de collaborateurs spécialisés en vue de leur réalisation. Les coordinateurs d'études cliniques font donc partie intégrante du personnel du service d'oncologie. De plus, à côté des études cliniques, les data-managers assurent toute une série de tâches utiles au service telles que l'accueil des patients, le soutien à l'encodage des demandes de remboursements sur *e-health* et des tâches administratives diverses.

La flexibilité, la rigueur et les connaissances biomédicales permettent à l'équipe de coordinateurs d'études cliniques de travailler également sur des études dans d'autres domaines que l'oncologie comme en pédiatrie générale, en cardiologie ou encore en chirurgie orthopédique. D'autres services ont également sollicité l'équipe de recherche clinique d'oncologie afin d'assurer le développement d'études dans leur service.

### RÉFÉRENCE

Tranchand B, Chabaud S, Colombari O. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. *La lettre du Pharmacologue* 2008;22, 98-110.

**TABLEAU DES ÉTUDES OUVERTES AU RECRUTEMENT EN DÉCEMBRE 2022 OU PROCHAINEMENT OUVERTES À LA CLINIQUE CHC MONTLÉGIA EN ONCOLOGIE ADULTE**

NOM DE L'ÉTUDE	FIRME / GROUPE	PATHOLOGIE	MOLÉCULE / TRAITEMENT	NOM DU PRINCIPAL INVESTIGATEUR	PHASE
FOENIX	Taiho	Cholangiocarcinome	Futibatinib vs gemcitabine-cisplatine	Houbiers	3
ADAGE	FFCD	Côlon adjuvant	± CT	Houbiers	3
OPTIPRIME	FFCD	Côlon métastatique	Panitumumab + mFOLFOX6 en stop and go en maintenance	Demolin	2
MK-B21	Merck	Endomètre adjuvant	CT + RT ± Pembrolizumab	Bourhaba	3
OUTREACH	ERGOMED	Hépatocarcinome	Sorafenib ± MTL-CEBPA	Houbiers	2
BALLAD	BGDO	Intestin grêle	± CT (± oxaliplatine)	Demolin	2
GRAALL-2014	LYSARC	LLA B	1 <sup>ère</sup> ligne	Roufosse	3
SORENTO	Camurus	Neuroendocrine	Octreotide depot SC vs octreotide LAR vs lanreotide	Houbiers	3
CA 209-73L	BMS	NSCLC LA	Standard of care ± nivolumab	Bourhaba	3
LAGOON	Pharma Mar	SCLC	Lurbinectedin ± choix de l'investigateur	Bourhaba	3
KUNLUN	Astrazeneca	Oesophage non résecable	RT + CT ± durvalumab	Demolin	3
ONCOQUEST	IQVIA	Ovaire adjuvant	CT ± orégovomab	Bourhaba	3
ARARIVE	ARARIVE	Ovaire métastatique	CT ± AVB (batiraxcept)	Bourhaba	3
NALPAC	BGDO	Pancréas	Nalirinox + 5-FU vs niliri + 5-FU	Houbiers	2
AMPLITUDE	Janssen	Prostate	Zytiga ± niraparib	Matus	3
DECRESCENDO	IBCSG	Sein HER2+ /HR- en adjuvant	2 anti-HER2 combinés (pertuzumab et trastuzumab)	Graas	3
IMPASSION	Roche	Sein triple négatif en adjuvant	CT ± atezolizumab	Graas	3
LIDEERA	Roche	Sein HR+ /HER2- en adjuvant	choix du médecin vs Giredestrant	Graas	3
EPIK-B5	Novartis	Sein métastatique HR+ /HER2-	Fulvestrant ± Alpelisib	Graas	3
BURAN	Adlai Nortye	Tête et cou	Taxol ± Buparlisib	Matus	3
THOR	Janssen	Vessie	Erdafitinib vs CT	Matus	3
STAR-221	ARCUS	Adenocarcinome oeso, jonction, estomac	Domvanlimab + Zimberelimab + FOLFOX vs nivolumab + FOLFOX	Houbiers	3
MOUNTAINEER-3	Seagen	Colon	Tucatinib + herceptin + FOLFOX vs FOLFOX ± avastin/cetuximab	Houbiers	3
M20-638	Abbvie	Lymphome folliculaire	R-Revlimid ± epcoritamab	Roufosse	3
TRANSCRIPT	LYSARC	Lymphomes T	CT ± autogreffe	Roufosse	3
MONUMENTAL-3	Janssen	Myélomes multiples	CT ± Talquetamab	Roufosse	3
ISIdE	Unicancer	Sein triple négatif	Trodelvy	Graas	3b
OLYMPIAN	Labcorp	Sein HER2-	Olaparib ± durvalumab	Graas	2
AMEERA-6	SANOFI	Sein stade IIB ou III en adjuvant	Amcenestrant vs tamoxifen	Graas	3
OLYMPIAN	Labcorp	Sein HER2-	Olaparib ± durvalumab	Graas	2
AMEERA-6	SANOFI	Sein stade IIB ou III en adjuvant	amcenestrant vs tamoxifen	Graas	3

CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë ; NSCLC LA : cancer des poumons non à petites cellules avancé localement.

# La prise en charge du cancer du sein en 2022 : nouveautés



Dr Marie-Pascale Graas

chef de service  
service d'hémo-oncologie,  
Cliniques CHC Hermalle et MontLégia

Durant les deux années de pandémie, les traitements du cancer du sein n'ont guère changé. Les études cliniques étaient moins nombreuses et peu de nouvelles thérapies ont été remboursées. L'année 2022 est, par contre, un grand cru par ses nouveaux schémas de traitement et l'arrivée de nouvelles classes de médicaments. Cet article résume les résultats obtenus avec ces nouvelles thérapies.

## 1. EN PHASE NÉOADJUVANTE

### L'immunothérapie et le cancer du sein triple négatif

Une étude de phase III, **Keynote-522**, a étudié chez 1.174 patientes l'ajout du pembrolizumab au schéma néoadjuvant habituel [taxol-carboplatine puis 4 EC (épirubicine et cyclophosphamide) ou AC (doxorubicine et cyclophosphamide) avec ou sans immunothérapie (ratio 2:1)]. En phase adjuvante, les patientes recevaient six mois supplémentaires de pembrolizumab versus placebo en fonction de la randomisation de départ<sup>(1)</sup>.

Les résultats obtenus étaient les suivants :

- Une augmentation significative des réponses anatomiques complètes (64,8% versus 51,2%) et de la survie sans événements (SSE) à 36 mois (84,5% versus 76,8%) avec l'immunothérapie, cela indépendamment du statut PD-L1.
- Une survie globale en faveur du bras immunothérapie mais les résultats ne sont pas encore matures.

Au niveau de la toxicité, les taux d'événements indésirables (EI) de grade  $\geq 3$  liés au traitement étaient de 77,1% dans le groupe pembrolizumab contre 73,3% dans le groupe placebo. Les toxicités étaient surtout cutanées et endocriniennes et sont survenues chez 20% des patientes sous immunothérapie et lors de la phase adjuvante.

L'immunothérapie est devenue incontournable pour les patientes avec une tumeur triple négative traitée en néoadjuvant. Le remboursement a été validé le 1<sup>er</sup> juillet 2022.

## 2. EN PHASE ADJUVANTE

### a – Les inhibiteurs de PARP et les patientes BRCA positives

L'efficacité des inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein triple négatifs métastatiques a été démontrée pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 germinale. Un grand essai de phase III, l'étude **Olympia**, a randomisé 1.836 patientes BRCA positives avec une tumeur de haut risque, traitées en néoadjuvant ou adjuvant. Elles étaient randomisées en fin de traitement entre placebo versus olaparib pendant un an<sup>(2)</sup>.

Les résultats de l'étude étaient :

- Un taux de survie sans maladie invasive amélioré à 3 ans (85,9% dans le bras olaparib versus 77,1% dans le bras placebo).
- Moins de décès dans le bras olaparib versus placebo mais la différence n'est pas significative vu le suivi encore court. Il faudra attendre 10 ans pour avoir les résultats définitifs.
- Une toxicité faible notamment au niveau de la myélo-dysplasie et des tumeurs secondaires pour le bras olaparib.

Les **inhibiteurs de PARP** se positionnent donc dans le traitement adjuvant des patientes porteuses de la mutation BRCA avec des cancers agressifs avec ou sans récepteurs hormonaux. Dès lors, les études génomiques doivent être réalisées dès le stade précoce de la maladie oncologique. Le remboursement est attendu en 2023.

### b – Les anti-CDK 4/6 dans les cancers agressifs avec récepteurs positifs

Les anti-CDK 4/6 sont devenus le traitement de choix en première ligne métastatique des tumeurs du sein avec récepteurs hormonaux positifs. Il semble donc logique de se poser la question de leur place en phase adjuvante.

À ce jour, une seule étude en adjuvant a été positive. L'**essai MonarchE** a étudié l'impact de l'adjonction de l'abemaciclib sur la survie sans récurrence (SSR)<sup>(3)</sup>. Cette étude a inclus 5.637 patientes avec un cancer du sein au stade précoce à récepteurs positifs et HER négatif.

Les patientes étaient à haut risque de récurrence à 5 ans (plus de 4 ganglions positifs ou 1 à 3 ganglions posi-

tifs et une maladie de grade 3 et/ou T3 ou T4, ou Ki 67 de plus de 20%). L'abemaciclib était prescrit pour deux ans en parallèle à l'hormonothérapie versus un bras contrôle traité par hormonothérapie seule.

Cette étude a montré :

- Une diminution du risque de récurrence de 32% avec une amélioration absolue de survie sans maladie invasive de 5,4% à 27 mois chez une population à haut risque de récurrence.
- 4,2% d'amélioration absolue dans la prévention des récurrences à distance bien que 95% des patientes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante.
- Les toxicités les plus fréquentes ont été : hématologiques, diarrhées, augmentation des transaminases, alopecie. Attention aux interactions médicamenteuses à toujours vérifier. Ne pas hésiter à contacter la pharmacie clinique de l'hôpital où est traitée la patiente.

Les **anti-CDK 4/6** vont probablement faire partie des traitements adjuvants des cancers du sein à haut risque de récurrence. L'abemaciclib est accessible via un programme compassionnel en attendant un remboursement futur.

### 3. EN PHASE MÉTASTATIQUE

La grande nouveauté en oncologie mammaire, c'est le développement des **anticorps drogue-conjugués (ADC)**. Ces ADC comprennent l'anticorps qui va reconnaître la cible cellulaire, la chimiothérapie et le « linker », lien entre les deux molécules. Chaque élément joue un rôle dans l'efficacité et la tolérance de l'ADC. La troisième génération de ces ADC a une activité renforcée par l'effet « bystander » (figure 1). Cet effet permet d'avoir une activité cytotoxique sur des cellules qui n'expriment pas la cible de l'anticorps par la diffusion d'un composant libre cytotoxique libéré par les cellules tumorales qui ont la cible et qui le libèrent par diffusion membranaire<sup>(4)</sup>. Cet effet est important pour des tumeurs hétérogènes mais

attention aux nouvelles toxicités, particulièrement les pneumopathies interstitielles.

#### a – Cancers du sein métastatiques HER positifs

L'herceptine a révolutionné le pronostic des patientes souffrant d'un cancer du sein HER positif avec un gain de survie en phase adjuvante. En phase métastatique, ces patientes ont une survie qui est également plus longue. Malheureusement, ces patientes ont un risque plus élevé de développer des métastases cérébrales. En 2022, deux nouvelles molécules sont accessibles en *medical need program*.

##### • Le trastuzumab déruxtécan (Enhertu, T-DXd)

Il s'agit d'un anticorps conjugué dont le composant cytotoxique est un inhibiteur de topo-isomérase 1. Les études successives DESTINY-Breast 01 et 03 ont démontré son efficacité en cas de cancer du sein métastatique HER2 positif (tableau 1). DESTINY-Breast 04, première étude réalisée sur 557 patientes HER2-low, a aussi rencontré un gain en survie globale.

Au niveau des toxicités, des pneumopathies interstitielles sont plus souvent retrouvées dans le bras T-DXd.

##### • Le tucatinib

Le tucatinib est un inhibiteur oral très sélectif de la HER2 tyrosine kinase. La particularité de cette molécule est que dès les phases 1b, elle a montré une efficacité en cas de métastases cérébrales.

En 2020, une étude internationale de phase III regroupant 612 patientes a obtenu les résultats suivants<sup>(8)</sup> :

- La survie sans progression à 1 an était de 33% avec tucatinib combiné à herceptine plus capecitabine versus 12,3% dans le groupe placebo-combinaison traitement.
- La survie globale à 2 ans était de 44,9% versus 26,6% dans le groupe contrôle.
- La survie sans progression des patientes avec métastases cérébrales à un an était de 24% pour la combi-

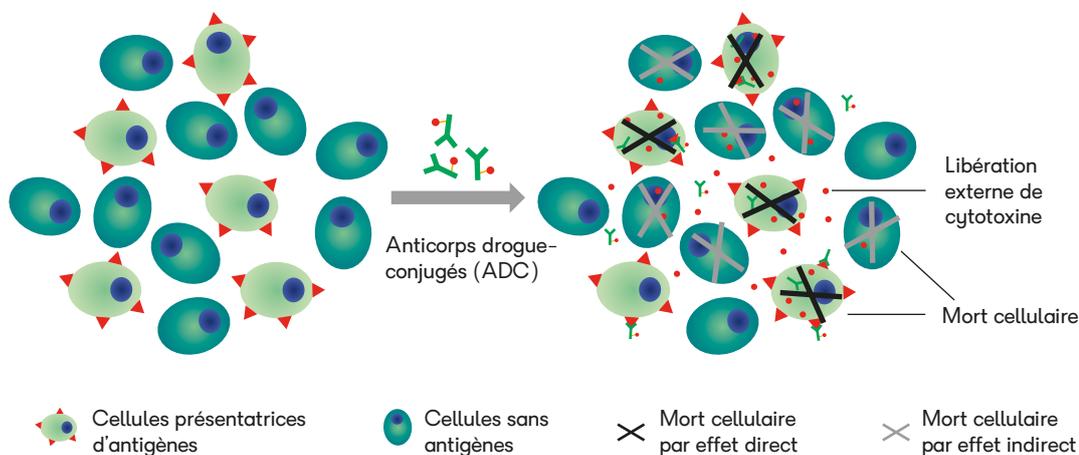


figure 1 – Schéma de l'effet « bystander » des ADC.

tableau 1 – RÉSUMÉ DES ÉTUDES DESTINY

ETUDE	PHASE	CRITÈRES/CLASSIFICATION	RÉSULTATS
Destiny-Breast 01 <sup>(5)</sup>	II	3 <sup>e</sup> ligne métastatique après TDM1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de réponse: 62 %</li> <li>• SSP: 19,4 mois</li> <li>• SM: 29 mois</li> </ul>
Destiny-Breast 03 <sup>(6)</sup>	III	TDM1 vs T-DXd en 2 <sup>e</sup> ligne métastatique après taxane et trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SG (à 12 mois): 94 % vs 85,9 %</li> <li>• Taux de réponse: 79,7 % vs 34,2 %</li> </ul>
Destiny-Breast 04 <sup>(7)</sup>	III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientes HER2-low</li> <li>• TDM1 vs T-DXd après plusieurs lignes métastatiques et hormono-résistantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSP: 9,9 mois vs 5,1 mois</li> <li>• SG: 23,4 mois vs 16,8 mois</li> </ul>

SSP: survie sans progression; SM: survie médiane; SG: survie globale.

son tucatinib-herceptine-capecitabine et 0 % dans le groupe contrôle.

- Les toxicités furent : la diarrhée, le syndrome main-pied, la nausée, la fatigue et les vomissements. Néanmoins, moins de 6 % des patientes qui ont reçu le tucatinib ont arrêté leur traitement.

La survie des patientes avec un cancer du sein HER positif métastatique a augmenté ces dernières années grâce à l'arrivée de ces nouvelles molécules ciblant les récepteurs HER. Les études de phase III ont de plus démontré leur efficacité sur les lésions cérébrales.

#### b - Cancers du sein métastatiques triple négatifs

Les cancers du sein triple négatifs ont un moins bon pronostic particulièrement en phase métastatique. Certes, l'immunothérapie pour les tumeurs triple négatives avec un PD-L1 supérieur à 1% a amélioré la survie de nos patientes porteuses d'un cancer du sein triple négatif métastatique. Mais nous restons fort démunis pour les lignes de traitement suivantes.

Ces derniers mois, une étude clinique (**ASCENT**) a montré l'efficacité en deuxième ligne métastatique d'une nouvelle molécule, le **sacituzumab govitecan (Trodelyv)** <sup>(9)</sup>. Il s'agit à nouveau d'un anticorps drogue-conjugué (anti-trophoblast cell-surface antigen 2 lié à un inhibiteur de topo-isomérase SN-38). Le médicament a été découvert aux USA puis vendu à une autre firme pour la commercialisation.

Cette étude de phase III a inclus 468 patientes avec un cancer du sein triple négatif en récurrence ou réfractaire à au moins deux lignes de chimiothérapie antérieures. Les patientes avaient reçu un taxane et, en cas de métastases cérébrales, elles devaient être stables depuis 4 semaines au moins.

- La survie médiane sans progression fut de 5,6 mois avec le Trodelyv versus 1,7 mois pour la chimiothérapie classique. La survie médiane globale était de 12,1 mois versus 6,7 mois avec chimiothérapie classique. 35 % des patientes sous Trodelyv avaient une réponse objective versus 5 % avec la chimiothérapie.
- La toxicité était surtout : neutropénie, diarrhée, anémie et

neutropénie fébrile. Ces effets secondaires étaient plus fréquents dans le bras sacituzumab govitecan.

Très vite, la FDA a validé le traitement en deuxième ligne métastatique des cancers triple négatifs. Malheureusement, la firme a été dépassée par son succès. La conséquence pour nos patientes a été un accès limité à ce traitement. Depuis fin 2021, 14 patientes belges pouvaient bénéficier du sacituzumab govitecan. Nous devons inscrire les patientes sur une liste nationale et une patiente devait progresser ou décéder pour qu'une nouvelle patiente soit éligible. Une situation jamais vue en Belgique ! Depuis fin août dernier, la production a augmenté et le traitement devient plus accessible et sera remboursé en janvier 2023.

#### c - Cancers du sein métastatiques avec récepteurs positifs et HER négatif

Une autre étude (**TROPiCS-02**) a montré une activité encourageante du sacituzumab govitecan aussi chez les patientes métastatiques prétraitées avec des tumeurs à récepteurs positifs et HER négatif <sup>(10)</sup>. Cette étude de phase III a montré une augmentation de la survie sans progression (5,5 mois pour sacituzumab govitecan versus 4 mois pour chimiothérapie). La survie globale n'est pas encore connue.

**En conclusion**, la survie des patientes métastatiques s'est considérablement améliorée ces dernières années. Certaines vivent plus de 10 ans même avec des métastases cérébrales. L'arrivée des **anticorps drogue-conjugués** est un nouvel espoir pour nos patientes. Leur activité ciblée augmente leur efficacité. Il faut cependant être attentif à leur profil de toxicité différent, et particulièrement le risque de pneumonie interstitielle.

## RÉFÉRENCES

1. Schmid P, Cortes J, Puzstai L *et al.* Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2020 ; 382 : 810-821.
2. Tutt A, Garber J, Kaufman B *et al.* Adjuvant Olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2021 ; 384 : 2394-2405.
3. Johnston S, Harbeck N, Hegg R *et al.* Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology* 2020 ; 38 : 3987-3998.
4. Drago J, Modi S and Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021 ; 18:327-344.
5. Modi S, Saura C, Yamashita T *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2020 ; 382 : 610-621.
6. Cortés J, Kim SB, Chung WP *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2022 ; 386 : 1143-1154.
7. Modi S, Jacot W, Yamashita T *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2022 ; 387 : 9-20.
8. Murthy R, Loi S, Paplomata E *et al.* Tucatinib, Trastuzumab and Capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2020 ; 382 : 597-609.
9. O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo H *et al.* Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment* 2022 ; 195 : 127-139.
10. Rugo H, Bardia A, Tolaney S *et al.* TROPiCS-02 : A phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncology* 2020 ; 16 : 705-715.



### CONTACTS/RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

# Temps biologique et cancer : le point en 2022 (volet 2)



Dr Christian Focan

service d'hémo-oncologie,  
Clinique CHC MontLégia

## INTRODUCTION

Dans la première partie de notre revue portant sur «Chronobiologie et cancer» publiée dans le numéro de juin 2022, nous nous sommes axés sur notre horloge biologique centrale, les bases génétiques de son fonctionnement et la manière dont cette horloge centrale gère l'ensemble des rythmes circadiens de tous nos systèmes et fonctions physiologiques<sup>(1,2)</sup>. Pour mémoire, 3 généticiens américains, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young, ont reçu en 2017 le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur les mécanismes moléculaires de l'horloge biologique et leurs conséquences sur l'organisme, le sommeil et la santé.

Nous avons aussi rapporté comment la disruption au long cours du rythme circadien favorisait la survenue des cancers et influait sur le pronostic des tumeurs.

Dans cette seconde partie, nous démontrons l'importance du temps biologique (moment du nyctémère) dans

la tolérance et l'activité des agents anticancéreux, engendrant la possibilité d'améliorer significativement l'index thérapeutique. L'importance du genre (homme/femme) sera aussi mise en exergue. Plusieurs études parues en 2021 et 2022 permettront de renforcer les conclusions proposées.

## THÉRAPIES MÉDICALES

### a – Chimiothérapie

#### • Chronotolérance et chronopharmacologie des agents anticancéreux

Tous les agents chimiothérapeutiques ont une variation circadienne de leur pharmacologie (chronopharmacologie) ainsi que de leur tolérance, avec un moment de toxicité minimale et un moment de toxicité majeure<sup>(1,2)</sup>.

La figure 1 résume les données acquises chez les rongeurs, animaux actifs la nuit.

Contrairement aux animaux de laboratoire, l'être humain

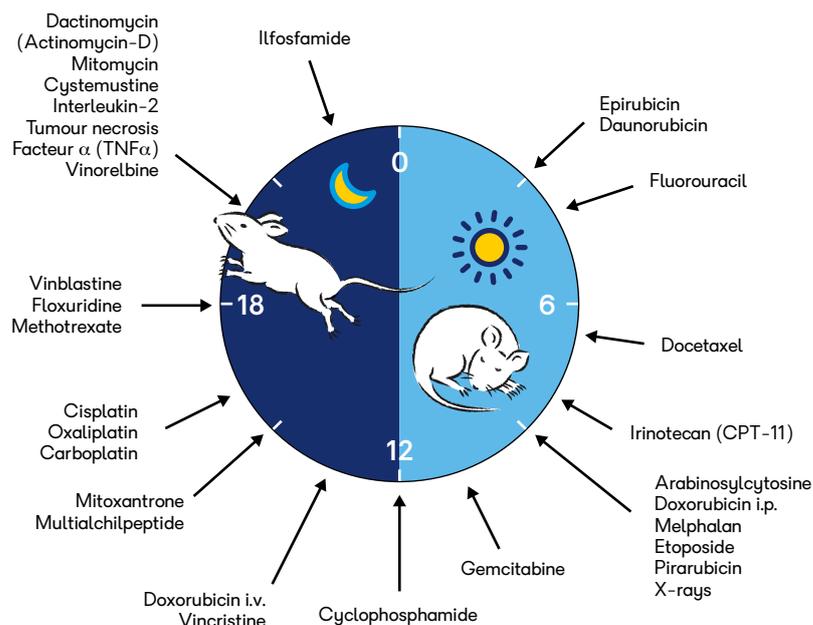


figure 1 – Chronotolérance des agents anticancéreux chez le rongeur. D'après Mormont et Levi Cancer 2003 ; avec permission.

est actif le jour et au repos la nuit. Les heures de meilleure tolérance établies chez l'animal devraient donc être décalées de plus ou moins 12 heures chez l'homme. C'est ce qu'ont confirmé plusieurs études randomisées. Les figures 2 et 3 donnent un exemple d'étude randomisée menée au Groupe santé CHC chez un groupe de patients porteurs de cancers pulmonaires non à petites

cellules, recevant un même schéma chronomodulé (carboplatine, 5-fluorouracil (5-FU) et acide folinique; 5/21 jours) décalé de 8 en 8 heures dans le nycthémère<sup>(1,3,4)</sup> (figure 2). La tolérance optimale était bien, comme anticipée, vers 16h pour le dérivé platine et 4h du matin pour le dérivé fluoro-pyrimidine respectivement<sup>(1,3,4)</sup> (figure 3).

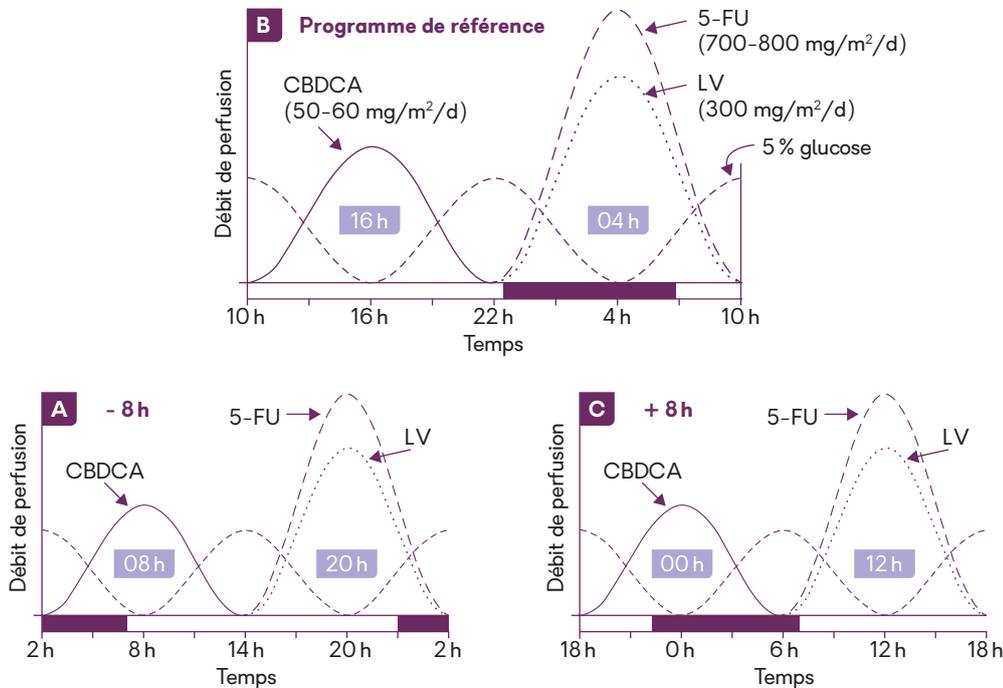


figure 2 – Schémas de traitement chronomodulé complexe à base de carboplatine (CBDCA), 5-fluorouracil (5-FU) et acide folinique (LV); le protocole de référence basé sur les données animales prévoit le pic de carboplatine à 16 h et celui de 5-FU et LV à 4 h du matin; les heures de pic des autres protocoles sont décalées de plus ou moins 8 heures. Le traitement est administré 5/21 jours.

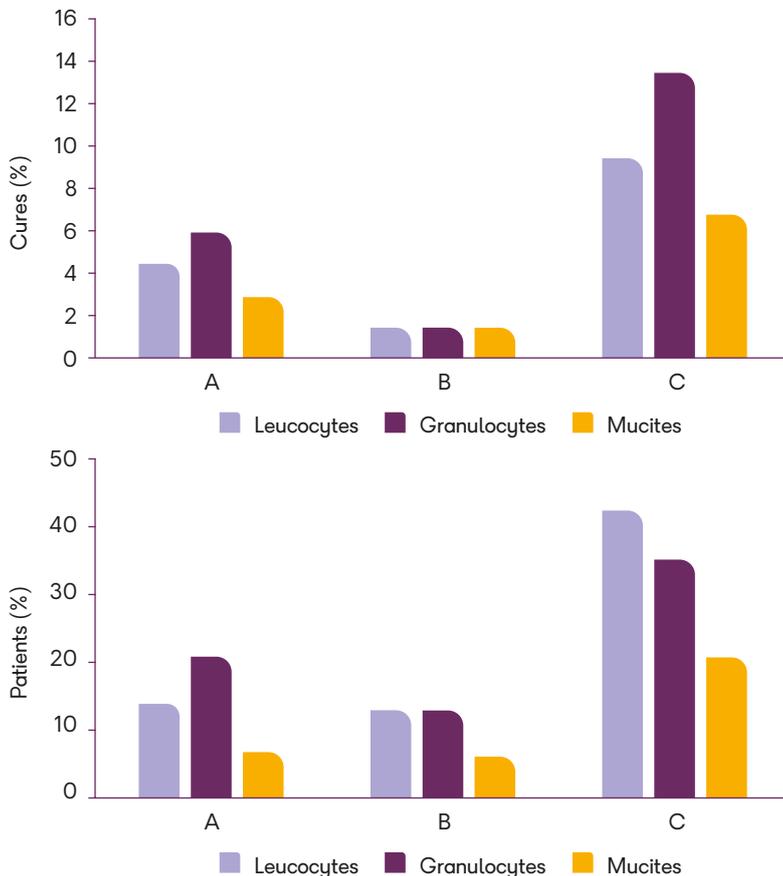


figure 3 – Toxicités de grades 3 et 4 (globules blancs; polynucléaires; toxicité muqueuse) selon le moment des pics d'administration des drogues ( $p = 0,007-0,025$ ). B: schéma de référence. A: schéma - 8 h. C: schéma + 8 h.

Tout récemment, Damato *et al.* ont montré l'amélioration très significative de la survie de sujets porteurs de glioblastomes traités par le temozolomide le matin, particulièrement ceux présentant une tumeur MGMT (O<sup>6</sup> methylguanine-DNA methyl-transférase)-méthylée<sup>(5)</sup>. Ces tumeurs sont plus sensibles à l'action du temozolomide utilisé seul ou en combinaison à la radiothérapie.

L'administration des chimiothérapies en variation chronomodulée sinusoïdale sur l'échelle de 24 heures a été possible grâce au développement d'outils spécialisés, des pompes multicanaux chronoprogrammables (doses selon surface corporelle; choix des durées et heures de pic d'un programme d'administration en continu ou non)<sup>(12)</sup>. Des unités spécialisées dans la délivrance de la chronothérapie se sont alors développées (notamment au Groupe santé CHC). De plus, ce type de soins a pu être sorti des hôpitaux avec des administrations possibles à domicile, les patients étant suivis par domomédecine<sup>(6,7)</sup>. Malheureusement, l'évolution technologique des pompes ainsi que les subsides bien nécessaires pour la tenue de ces études cliniques complexes n'ont pas suivi et actuellement la plupart de ces travaux ont dû être arrêtés. Ceci nous paraît d'autant plus regrettable que les résultats cliniques plaident en faveur de la démarche chronobiologique et que les études de pharmaco-économie avaient bien montré son moindre coût final pour la société: moins de toxicité importante donc moins de traitements en rapport et moins d'hospitalisations; moindre coût *in fine* malgré le coût de l'investissement en matériel et en personnel spécialisé, de l'organisation interne et de l'administration d'intensités de doses plus élevées parmi les sujets traités selon le temps biologique<sup>(8)</sup>.

#### • Études cliniques et index thérapeutique

Depuis 25 ans, le groupe international de chronothérapie a mené différentes études, notamment dans les cancers colorectaux de stade avancé ou métastatique. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs revues et méta-analyses<sup>(9,10)</sup>, dont une toute récente très détaillée et complète publiée dans le *Lancet Oncology* en 2022<sup>(10)</sup>. Il ressort clairement que si la chronothérapie n'augmente pas la survie absolue des sujets traités, les effets secondaires des traitements sont moindres ou différents<sup>(9,10)</sup>. L'index thérapeutique est donc quasi systématiquement amélioré permettant ainsi une meilleure qualité de (sur-)vie<sup>(9,10)</sup>. Ceci a été démontré dans le cancer colorectal ainsi que dans d'autres types de cancers traités en phase II (œsogastrique pancréatique pulmonaire)<sup>(11)</sup>.

#### b – Thérapies ciblées

Malheureusement, très peu d'études ont été consacrées à l'évaluation des moments du nycthémère de meilleure tolérance ou activité des thérapies ciblées habituellement proposées en cancérologie clinique.

Cependant, nous savons que les processus permettant l'expression des gènes horloges gérant les cibles de ces thérapies varient sur l'échelle des 24 heures. Les quelques études publiées (p. ex. Sutent dans le cancer du rein)<sup>(12)</sup> ont essentiellement testé deux moments séparés de 12 h dans le nycthémère; le risque de tester le méso- qui cor-

respond au point médian de l'inflexion d'un processus rythmique d'évolution sinusoïdale d'une période de 24 heures, étant évident. Par ailleurs, la présence au niveau de l'horloge centrale circadienne de récepteurs et de cytokines comparables à ceux ciblés en thérapie inter-pelle (p. ex. EGF-R). Une étude de portée limitée a montré une meilleure qualité de vie ainsi que l'amélioration des rythmes circadiens de l'hôte dans un groupe de NSCLC traités par un TKI (tyrosine kinase inhibiteur), le gefitinib (Iressa®)<sup>(13)</sup>.

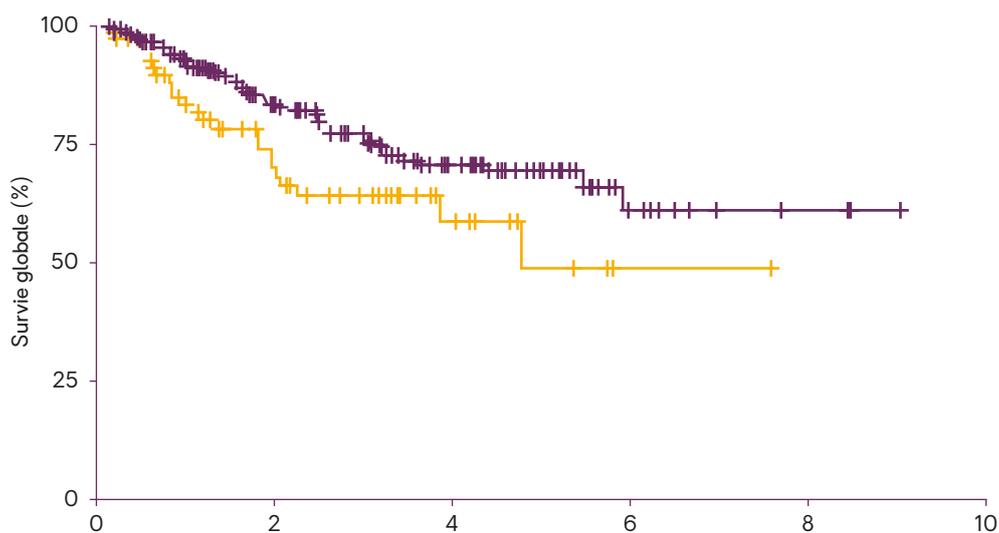
Une revue récente a rappelé la présence de rythmes circadiens dans la production spontanée ou induite de cytokines ainsi que dans l'expression des récepteurs de cytokines tant chez le sujet sain que dans nombre de maladies<sup>(14)</sup>. L'effet variable des cytokines en fonction de leur heure d'administration chez l'animal et l'homme permet d'envisager clairement la possibilité d'améliorer l'index thérapeutique (toxicité vs efficacité) en choisissant un protocole d'administration 'time-dependant'<sup>(14)</sup>. Des études prospectives en la matière sont donc attendues.

#### c – Immunothérapie

Plusieurs méta-analyses ont été consacrées à l'évolution des patients traités par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire anti-PD-1 (récepteur *programmed cell death 1*) et anti-PD-L1 (ligand du récepteur *programmed cell death 1*). Elles s'accordent à reconnaître un moment plus propice d'administration dans le nycthémère<sup>(15)</sup>.

Ceci semble logique dans la mesure où, à nouveau, l'ensemble de la machinerie immunitaire, cellulaire et humorale est soumise à une rythmicité circadienne dans son expression<sup>(15)</sup>. Des études précliniques et cliniques ont bien montré que les cellules T CD8, cibles des inhibiteurs du *checkpoint*, possèdent un rythme circadien intrinsèque et peuvent générer de meilleures réponses à la vaccination à des moments spécifiques du nycthémère<sup>(15)</sup>.

Plus précisément, une étude portant sur 299 patients parue dans le *Lancet Oncology* de janvier 2022, montre que l'administration avant 16 h 30 des inhibiteurs du *checkpoint*, ipilimumab et nivolumab, dans le traitement du mélanome avancé ou métastatique, permettait une augmentation significative de la survie et ce, sans toxicité particulière<sup>(16)</sup> (figure 4). Un déséquilibre dans le nombre d'infusions a été observé entre les groupes étudiés, probablement en partie lié à l'incidence 4 fois supérieure de colite, imposant l'arrêt du traitement dans les groupes traités après 16 h 30. Formuler le timing précis de l'administration de ces inhibiteurs s'avère donc crucial compte tenu de cette dynamique à la fois en termes d'efficacité et de survenue d'effets indésirables induisant un index thérapeutique favorable ou non<sup>(16)</sup>.



Nombre à risque (nombre censuré) :	Délai depuis le début de l'immunothérapie (ans)					
	0	2	4	6	8	10
Recevant $\geq$ 20 % des infusions après 16h30	74 (0)	35 (21)	11 (41)	1 (50)	0 (51)	0 (51)
Recevant < 20 % des infusions après 16h30	225 (0)	126 (68)	61 (117)	11 (164)	3 (172)	0 (175)

figure 4 – Survie globale d'un groupe de sujets porteurs de mélanomes avancés selon l'heure d'administration avant ou après 16 h 30 recevant de l'ipilimumab et du nivolumab ( $p=0.023-0.038$ ) (d'après ref 16 ; adapté).

Une étude récente revient sur l'importance de considérer le moment d'administration de l'immunothérapie chez des sujets porteurs de NSCLCs traités par le nivolumab<sup>(17)</sup>. Cette étude menée sur plus de 1.800 infusions a montré que l'administration le matin quadruplait la survie

sans progression et la survie globale et ce, indépendamment de l'âge, du sexe, du *performance status*, des traitements antérieurs, de l'histologie ou de l'expression PD-L1 (figure 5)<sup>(17)</sup>. De plus la résistance première était surtout observée après les perfusions post-méridiennes<sup>(17)</sup>.

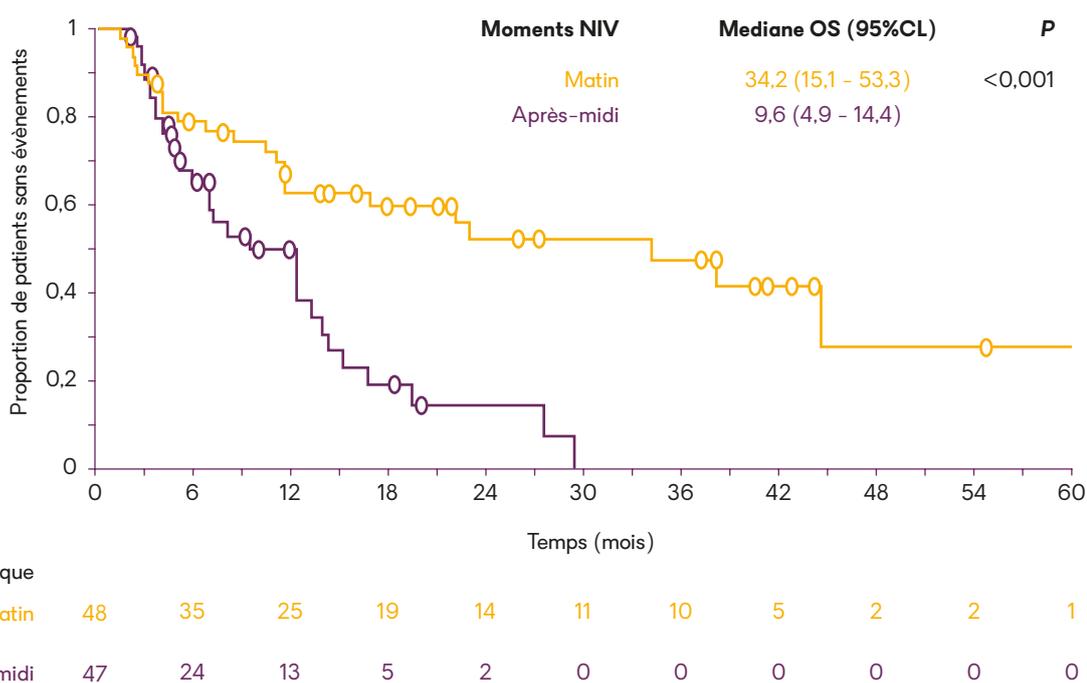


figure 5 – Survie globale d'un groupe de sujets porteurs d'un NSCLC selon le moment d'administration du nivolumab (NIV) le matin ou l'après-midi (d'après Karaboué et al., modifié).

## IMPORTANCE DU GENRE (SEXE) EN TERMES DE TOXICITÉ ET PRONOSTIC

Curieusement (ou pas!), il s'avère que les hommes et les femmes ne sont pas égaux face à une approche chronobiologique de leur traitement. En 2001, Bjarnason *et al.* ont montré que l'expression des gènes « horloge », qui représentent environ 15 % de notre génome, sont sujets à une expression et une variabilité significativement différentes selon le sexe<sup>(18)</sup>. De plus, les gènes concernés diffèrent également selon le genre<sup>(1,18)</sup>. La chronopharmacologie des agents anticancéreux (entre autres des fluoropyrimidines beaucoup étudiées) est différente selon le sexe, les hommes présentant des variations circadiennes mieux tranchées que les femmes<sup>(1,2)</sup>.

### a – Chimiothérapie

Dans des études portant sur les cancers colorectaux et pulmonaires (NSCLC), la toxicité clinique de la chimiothérapie s'est avérée significativement supérieure chez les femmes<sup>(14)</sup> tandis que leur survie était moindre que celle des hommes<sup>(19)</sup>. Dans une méta-analyse compilant les différentes études menées chez des sujets souffrant de cancer colorectal avancé, les survies globales des groupes randomisés étaient comparables (chrono vs standard). Par contre, le sexe est apparu comme un facteur pronostique majeur et indépendant avec une survie diminuée chez les femmes (avec une toxicité accrue) mais améliorée chez les hommes<sup>(19)</sup>. La survie observée dans les groupes de cancer colorectal masculins non préalablement traités est l'une des meilleures, voire la meilleure, rapportée sous chimiothérapie seule et ce, avant l'avènement des thérapies ciblées et immunologiques<sup>(19)</sup>.

Une étude plus récente confirmait également le genre en tant que déterminant dans l'administration d'irinotecan. Cette drogue utilisée classiquement dans le traitement des tumeurs colorectales est clairement mieux tolérée le matin chez les hommes et l'après-midi chez les femmes<sup>(20)</sup>.

### b – Immunothérapie

Déjà en 2017, Conforti *et al.* avaient observé l'efficacité supérieure des inhibiteurs du *checkpoint* chez les hommes porteurs d'un mélanome<sup>(21)</sup>. Une observation similaire a été rapportée par Ye *et al.* sur les différentes molécules en rapport avec l'immunothérapie<sup>(22)</sup>.

Dans l'étude de Qian *et al.* portant sur le mélanome, une réduction du risque relatif de mort précoce grâce à un plus grand nombre d'infusions durant la journée chez les hommes par rapport aux femmes a été démontrée<sup>(16)</sup>.

En effet, le genre modère le timing circadien optimal et l'amplitude des effets des inhibiteurs du *checkpoint*, comme montré également pour le nivolumab dans le NSCLC<sup>(17, 23)</sup>.

## CONCLUSIONS

Les rythmes biologiques gèrent notre quotidien. L'ensemble de nos systèmes subit des variations nycthémérales en fonction de la lumière ou de l'obscurité ainsi que des variations saisonnières avec « fragilité » au printemps et à l'automne.

En cancérologie, ces rythmes sont impliqués de la genèse des cancers jusqu'à leurs ultimes thérapies médicales. La variation de la toxicité des médicaments, et parfois de leur efficacité, rend compte d'un index thérapeutique le plus souvent amélioré et ce, sans grande modification dans l'organisation des hôpitaux de jour oncologiques (voir quelques exemples dans le tableau 1).

Un intérêt particulier devrait également être apporté dans le choix des horaires de traitement en fonction du sexe des individus.

tableau 1 – MOMENT DURANT LA JOURNÉE DU MEILLEUR INDEX THÉRAPEUTIQUE D'AGENTS ANTICANCRÉUX

MOLÉCULE (INDICATION)	MOMENT DE MEILLEUR INDEX THÉRAPEUTIQUE
Dérivés de platine	Début de soirée
Temozolomide (glioblastomes)	Matinée
Irinotecan (hommes)	Matinée
Irinotecan (femmes)	Après-midi
Nivolumab (NSCLC)	Matinée
Immunothérapie (mélanomes)	Avant 16h

## TAKE HOME MESSAGES

1. L'administration chronomodulée des chimiothérapies permet une amélioration de l'index thérapeutique et donc de la qualité de vie.
2. Les hommes et les femmes ne sont pas égaux face au temps biologique en raison de différences génétiques en termes de gènes horloge et de pharmacologie des drogues.
3. Les hommes bénéficient davantage du choix des horaires d'administration des chimiothérapies mais aussi des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.
4. Le moment d'administration des immunothérapies influence significativement le pronostic dans le mélanome et le cancer pulmonaire non à petites cellules.

## RÉFÉRENCES

1. Lévi F, Focan C, Karaboué A *et al.* Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 31; 59(9-10):1015-35.
2. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R *et al.* Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 2017; 69(2):161-199.
3. Focan C, Bourhaba M, Graas MP and Levi F. Considering temporal dimension for NSCLC medical management? Opinion article. *Hematol Med Oncol.* 2019; 4: 1-3.
4. Focan C, Davin AC, Bourhaba M and Graas MP. Integration of Chronobiological Concepts for NSCLC Management (Chapter). *Intechopen* 2019; 1-23.
5. Damato AR, Luo J, Katumba RGN. Temozolomide chronotherapy in patients with glioblastoma: a retrospective single-institute study. *Neurooncol Adv.* 2021; 3(1):vdab041.
6. Innominato PF, Komarzynski S, Mohammad-Djafari A *et al.* Clinical Relevance of the First Domomedicine Platform Securing Multidrug Chronotherapy Delivery in Metastatic Cancer Patients at Home: The inCASA European Project. *J Med Internet Res.* 2016; 18(11):e305.
7. Innominato PF, Komarzynski S, Dallmann R *et al.* Impact of assessment frequency of patient-reported outcomes: an observational study using an eHealth platform in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2021; 29(11):6167-6170.
8. Focan C. Pharmaco-economic comparative evaluation of combination chronotherapy vs standard chemotherapy for colorectal cancer. *Chronobiol Int* 2002, 19(1):289-97.
9. Huang Y, Yu Q, Liu Y. Efficacy and safety of chronomodulated chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017; 13(2):e171-e178.
10. Printezi MI, Kilgallen AB, Bond MJG *et al.* Toxicity and efficacy of chronomodulated chemotherapy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2022; 23(3):e129-e143.
11. Focan C. Chronotherapy for human solid tumors other than colorectal. *In Vivo.* 1995; 9(6):549-54.
12. Kloth JS, Binkhorst L, de Wit AS *et al.* Relationship Between Sunitinib Pharmacokinetics and Administration Time: Preclinical and Clinical Evidence. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(8):851-8.
13. Iurisci I, Rich T, Lévi F. Relief of symptoms after gefitinib is associated with improvement of rest/activity rhythm in advanced lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(16):e17-9.
14. Trufakin VA, Shurlygina AV. Circadian Rhythm in Cytokines Administration. *Mini Rev Med Chem.* 2016; 16(1):55-66.
15. Zhang Z, Zeng P, Gao W *et al.* Circadian clock: a regulator of the immunity in cancer. *Cell Commun Signal.* 2021; 19(1):37.
16. Qian DC, Kleber T, Brammer B *et al.* Effect of immunotherapy time-of-day infusion on overall survival among patients with advanced melanoma in the USA (MEMOIR): a propensity score-matched analysis of a single-centre, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12):1777-1786.
17. Karaboué A, Collon T, Pavese Ida *et al.* Time-Dependent Efficacy of Checkpoint Inhibitor Nivolumab: Results from a Pilot Study in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers* 2022, 14, 896.
18. Bjarnason GA, Jordan RC, Wood PA *et al.* Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases. *Am J Pathol.* 2001; 158(5):1793-80.
19. Giacchetti S, Dugué PA, Innominato PF, Bjarnason GA, Focan C *et al.* ARTBC International Chronotherapy Group. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012; 23(12):3110-3116.
20. Innominato PF, Ballesta A, Huang Q, Focan C *et al.* Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulated chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial. *Cancer Med.* 2020 Jun; 9(12):4148-4159.
21. Conforti F, Pala L, Bagnardi V *et al.* Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6):737-746.
22. Ye Y, Jing Y, Li L *et al.* Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy. *Nat Commun.* 2020; 11(1):1779.
23. Conforti F, Pala L, Bagnardi V *et al.* Sex-Based Heterogeneity in Response to Lung Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(8):772-781.



### CONTACT/RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

**CLINIQUE CHC HERMALLE**      **04 374 70 70**  
**CLINIQUE CHC HEUSY**        **087 21 37 00**  
**CLINIQUE CHC MONTLÉGIA**    **04 355 50 35**  
**CLINIQUE CHC WAREMME**    **019 33 94 41**

## Ateliers fratries

Depuis plusieurs années, notre service d'hémato-oncologie pédiatrique organise des "ateliers fratries" durant les différents congés scolaires. L'objectif est d'offrir un moment de détente, d'amusement, de partage, de créativité aux enfants pris en charge dans notre service mais également à leurs frères et sœurs. Ce projet s'inscrit dans un souci plus large de prise en charge des fratries des patients de notre service. En effet, depuis plusieurs années, notre service, dans un souci d'humanisation des soins et de prise en charge globale, souhaite apporter une attention particulière à la fratrie des enfants que nous prenons en charge. Les ateliers font partie de ce projet et ont pour objectifs de :

- créer un espace et un temps qui soient dédiés aux frères et sœurs mais qui favorisent également le lien entre l'enfant en traitement et ceux-ci
- permettre à la fratrie de participer à la vie du service et de rencontrer les soignants qui accompagnent leur frère ou leur sœur au quotidien
- dédramatiser, s'évader, créer, inventer au sein de l'hôpital
- susciter la création d'un lien avec les soignants, notamment les psychologues participant aux ateliers, dans un espace de paroles libre et ouvert
- offrir un lieu sécurisant où les questions et les émotions peuvent être exprimées sans tabou, tant avec les professionnels qu'entre les enfants, faciliter l'expression des émotions par l'étayage du groupe mais également par le média créatif.

Rappelons aussi que le projet s'élargit avec les camps fratries, qui se sont déroulés en Suisse en juillet 2017, août 2019 et juillet 2022.

Concrètement, l'été dernier, 4 ateliers ont été organisés. Il y a eu un atelier cuisine, un atelier d'initiation au golf (donné par un pro-

fessionnel), un atelier d'impro (donné par l'asbl Impro Ado) et un atelier de création et couture donné par une professionnelle également (Les ateliers de Lotte). Les vacances de Toussaint ont donné lieu à un atelier créatif.



## Cela bouge à l'Espace+

Plusieurs initiatives se sont tenues, en plus de toutes celles menées dans le cadre de Septembre turquoise, Octobre rose et Novembre bleu...

Danser, c'est bon pour le physique et pour le moral. Comme la météo le permettait, la session de tempo move s'est tenue en extérieur, invitant à danser dans la foulée une partie des services administratifs tout proches et la crèche.



Les ateliers diététiques partagent de délicieuses odeurs et saveurs jusque dans les chambres. Les ateliers créatifs sont l'occasion de bons coups de pinceaux créatifs...

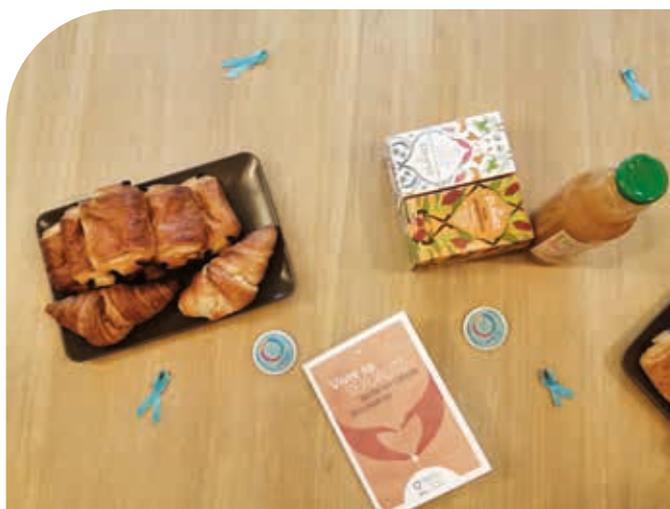
Vous avez apprécié l'exposition de photos « 35 nuances de rose » (by Oliza photography) où 35 patientes se sont dévoilées pour sensibiliser le grand public à l'importance du dépistage précoce ? L'exposition trouve un prolongement dans le calendrier 2023 édité avec 12 photos sélectionnées parmi celles exposées. Ce calendrier est vendu au profit de l'Espace+ au prix de 10€.

## Trois mois sous le signe du dépistage

Le Groupe santé CHC s'est coloré de turquoise en septembre, de rose en octobre et de bleu en novembre. Trois couleurs pour trois mois de sensibilisation, aux cancers gynécologiques, dont celui de l'ovaire, au cancer du sein et aux cancers masculins, dont celui de la prostate.

A cette occasion, l'Espace+, le service d'hémo-oncologie et le service d'urologie ont organisé diverses activités de sensibilisation et information.

A noter la mise sur pied des «cafés papote», dont le principe est d'accueillir les patients qui ont souffert d'un cancer, ainsi que leurs proches, pour échanger sur différents thèmes, en toute simplicité, dans un cadre convivial, autour d'un bon café. Les cafés papote auront dorénavant lieu chaque deuxième mercredi du mois. En septembre, c'est le thème de l'intimité qui a été abordé, celui de l'imaginaire érotique en octobre, et celui de la sexualité après une prostatectomie en novembre.



### • «SEPTEMBRE TURQUOISE» POUR LA SENSIBILISATION AUX CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Le service d'hémo-oncologie avait planifié une journée de conférences sur le thème «Mon cancer gynécologique – Me réapproprier mon parcours, envisager l'après». La journée a d'abord été consacrée plus spécifiquement au cancer de l'ovaire, avant d'aborder plus largement les cancers gynécologiques. Une occasion de mieux intégrer le parcours, des premiers signes au diagnostic, des traitements à l'après. Tour à tour, médecins spécialistes, paramédicaux (diététicienne, kinésithérapeute, psychologue, sexologue...) et patientes ont pris la parole.



### • «OCTOBRE ROSE» POUR LA SENSIBILISATION AU CANCER DU SEIN

Comme chaque année en octobre, le service de sénologie du Groupe santé CHC a proposé un bilan sénologique gratuit à toutes les femmes de 40 ans et plus membres du personnel, salariées ou indépendantes.

Un autre moment fort a été la représentation théâtrale «What the luck» proposée au centre culturel d'Ans, pièce dont le point de départ est l'annonce pour l'actrice, seule en scène, d'une mutation familiale du gène BRCA1 corrélée à un risque élevé de cancer mammaire et de cancer ovarien. De manière sensible, l'actrice a emmené les spectateurs en périple entre le tragique et le comique.



• **« NOVEMBRE BLEU » POUR LA SENSIBILISATION AU CANCER DE LA PROSTATE**

En novembre, une autre représentation théâtrale, toujours au centre culturel d'Ans, était au programme. «L'ablation», c'est l'histoire d'un homme de 60 ans, atteint d'un cancer de la prostate, qui se livre à un dialogue imaginaire avec son épouse, Catherine, décédée dix ans plus tôt. Il lui raconte son parcours d'homme blessé, atteint au plus profond de sa virilité, les traitements et leurs conséquences humiliantes, dans un mélange de colère, d'ironie, mais aussi de poésie. C'est l'occasion de faire le bilan de sa vie et des sentiments qu'il a éprouvés pour cette femme qui fut son seul amour. Il en sortira des souvenirs émus, des doutes, des regrets, mais aussi une force nouvelle issue de son combat contre la maladie, et une forme d'espoir pour lui et les autres.

Durant deux jours, un stand d'information et de sensibilisation a pris place à la Clinique CHC MontLégia. Et le 24 novembre, médecins et paramédicaux ont organisé une journée de conférences sur le thème «Le cancer de la prostate, parlons-en!». Tour à tour, urologue, oncologue, radiothérapeute, diététicienne, kinésithérapeute, psychologue-sexologue et patient ont pris la parole pour parler de la prise en charge pluridisciplinaire de cette pathologie.

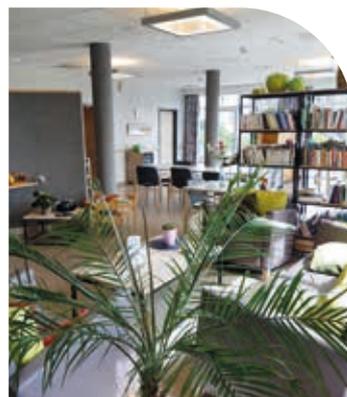


## Le Foyer Horizon de Moresnet rejoint le Groupe santé CHC

Le Centre de soins Saint-Joseph à Moresnet (Plombières) se compose d'une maison de repos et de soins, d'une unité hospitalière de soins palliatifs de 6 lits (Foyer Horizon), d'une polyclinique et d'un ensemble de logements protégés, gérés par l'intercommunale Inago.

Suite au partenariat entre Inago et Move, le réseau de soins regroupant le St. Nikolaus-hospital d'Eupen, la St Josef Klinik de St Vith et le Groupe santé CHC, l'offre au sein du centre de soins sera étoffée dans les prochaines années. Plusieurs projets sont sur la table, comme par exemple la mise en œuvre d'un centre de revalidation oncologique ou encore d'un Espace +. Le Foyer Horizon, quant à lui, intégrera le Groupe santé CHC au 1<sup>er</sup> janvier 2023. Ceci signifie qu'il constituera une nouvelle entité du Groupe santé CHC, avec son propre numéro d'agrément (A 722) tout en restant localisé là où il se trouve aujourd'hui.

Pour les patients du service, les conditions de prise en charge restent identiques. Même constat pour les 15 collaborateurs et les médecins. La complémentarité du Foyer Horizon avec l'unité de soins palliatifs de la Clinique CHC Hermalle et l'équipe mobile du Groupe santé CHC se présente sous les meilleurs augures. Nous développerons cette information dans un prochain numéro.



# NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



## NOUVEAU NUMÉRO D'APPEL RÉSERVÉ AUX GÉNÉRALISTES

> **04 355 79 90** avec accès prioritaire à l'accueil des 4 cliniques



Clinique CHC MontLégia

> **TAPEZ 1**

bd Patience et Beaujonc 2  
4000 Liège



Clinique CHC Hermalle

> **TAPEZ 2**

rue Basse Hermalle 4  
4681 Hermalle /s Argenteau



Clinique CHC Heusy

> **TAPEZ 3**

rue du Naimeux 17  
4802 Heusy



Clinique CHC Waremme

> **TAPEZ 4**

rue E. de Sélys-Longchamps 47  
4300 Waremme