

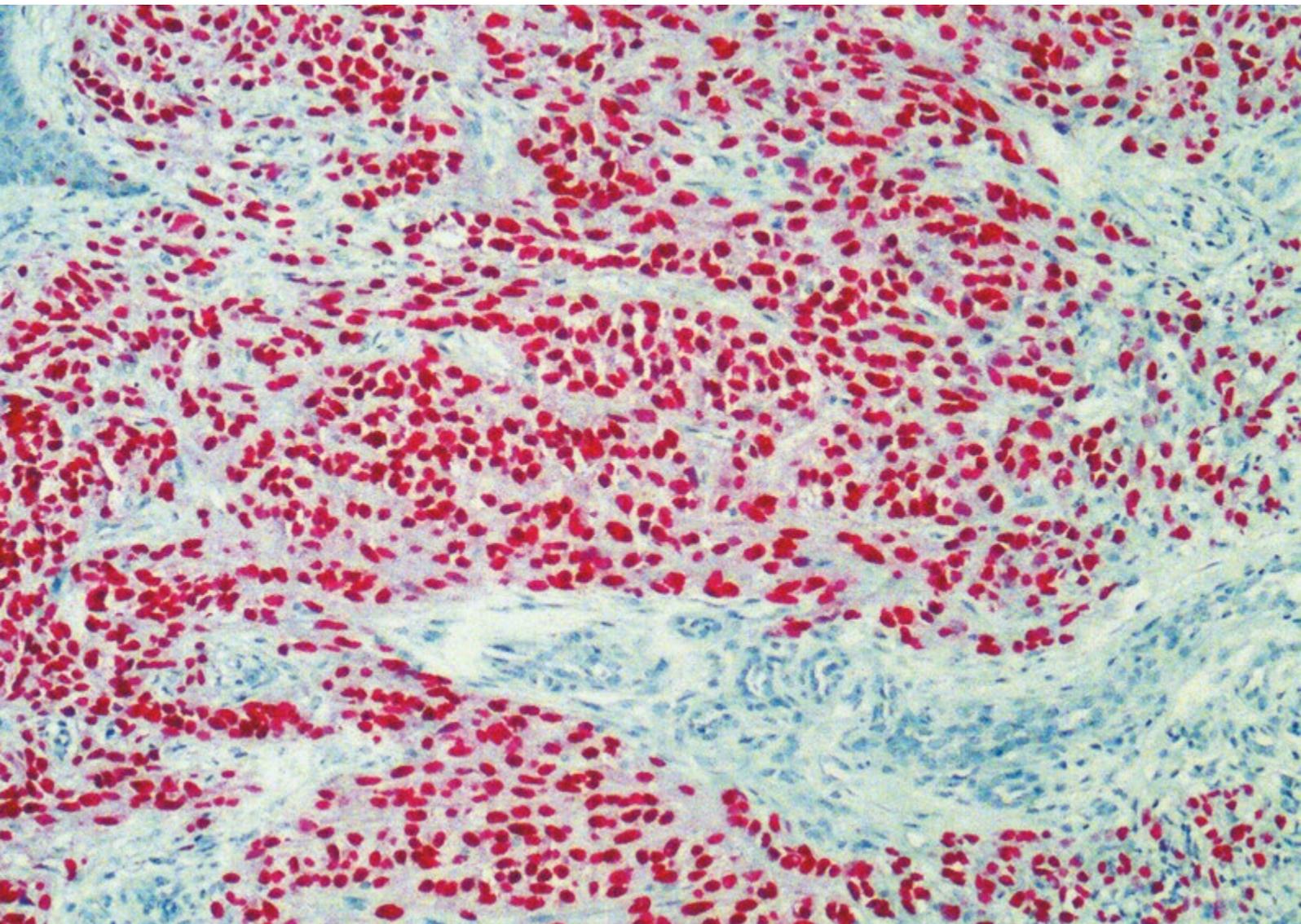
# Actualités

## onco-hématologiques

### du CHC



n° 1 – septembre 2017



# Sommaire

4

## Le service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHC

Dr Pierre Philippet, Dr Christophe Chantrain,  
Dr Nadine Francotte, Dr Stefan Schifflers,  
service d'hémo-oncologie pédiatrique

7

## Cap Espérance, une ASBL pour soutenir les enfants malades et leur famille!

Dr Christophe Chantrain, service d'hémo-oncologie pédiatrique

8

## Symposium sur les soins palliatifs chez les adolescents

Dr Nadine Francotte, service d'hémo-oncologie pédiatrique

9

## Le(s) médulloblastome(s)

### Revue de littérature: une dissection moléculaire

Dr Stefan Schifflers, service d'hémo-oncologie pédiatrique

14

## Le(s) médulloblastome(s)

### Le versant neurochirurgical

Dr Minh-Tuan Nguyen Khac, chef de service de neurochirurgie

19

## Oncofertilité, discipline émergente

### Evolution vers un programme de soins au CHC

Dr Stéphanie Demelenne, gynécologue PMA, référente en oncofertilité  
Dr Annick Delvigne, chef de service de la PMA

22

## Rôle de l'unité de reconstitution des chimiothérapies dans la prise en charge des patients oncologiques

Renaud Maquet, pharmacien hospitalier en charge de l'URC – Saint-Joseph

24

## Le cancer colorectal: actualités 2017

Dr Ghislain Houbiers, services d'oncologie et gastroentérologie

26

## Projet pilote hospitalisation à domicile

### Administration de chimiothérapie au domicile du patient

Dr Marie-Pascale Graas, chef de service d'oncologie médicale

28

## Cancer prostatique: place du radium-223 dichloride (Xofigo®)

Dr François Renier, Dr Gauthier Namur, service de médecine nucléaire



## Prolongation de la reconnaissance par l'ESMO du CHC en tant que Centre Oncologique Intégré (CIO) pour l'oncologie et les soins palliatifs



→ Dr Christian Focan – SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE  
Dr Ferdinand Herman – UNITÉ DE SOINS PALLIATIFS

Depuis septembre 2013, le CHC est accrédité par l'ESMO (European Society of Medical Oncology ou Société Européenne d'Oncologie Médicale) en tant que Centre Intégré d'Oncologie (CIO) (ESMO Designated Centre of Integrated Oncology and Palliative Care). Cette reconnaissance fait de ces services des centres d'excellence. Elle vise non seulement l'expertise mais également la qualité des soins délivrés et l'accompagnement des patients. Seuls 150 centres dans le monde (dont une dizaine en Belgique) ont obtenu ce label de qualité. Avec l'Institut Bordet à Bruxelles et le CHU de Mont-Godinne, le CHC est le 3<sup>e</sup> centre en Belgique francophone à obtenir cette accréditation scientifique. Cette reconnaissance initialement accordée pour 3 ans vient d'être reconduite pour une même période après révision d'un dossier actualisé.



### Comité de rédaction

Drs Marie-Pascale Graas, Christian Focan,  
Olivier Plomteux, Minh-Tuan Nguyen Khac,  
François Renier

### Coordination scientifique

Dr Christian Focan

### Réalisation

service communication du CHC

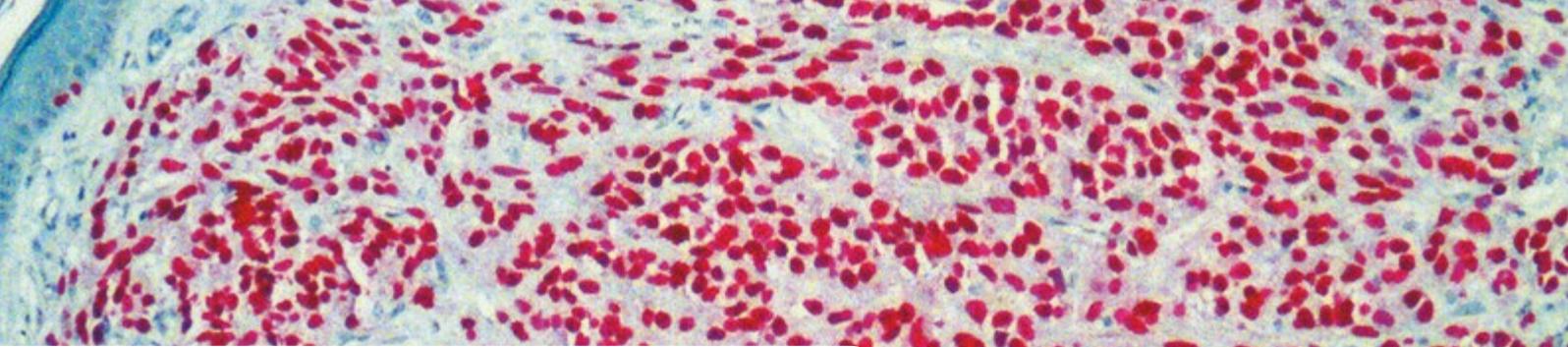
### Editeur responsable

Dr Marie-Pascale Graas  
rue de Hesbaye 75  
4000 Liège

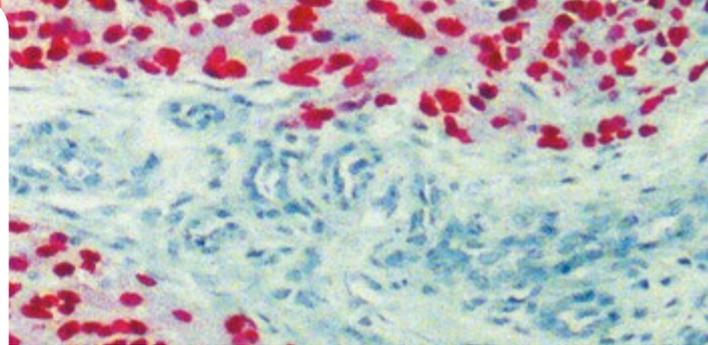
### ISSN 2593-0532

Tiré à 3500 exemplaires  
encre végétale

Graphisme stereotype



- Dr Christian Focan – ONCOLOGIE MÉDICALE
- Dr Marie-Pascale Graas – ONCOLOGIE MÉDICALE
- Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – NEUROCHIRURGIE
- Dr Olivier Plomteux – GASTROENTÉROLOGIE
- Dr François Renier – MÉDECINE NUCLÉAIRE



# Editorial

Voici le premier numéro de la revue d'onco-hématologie du CHC qui paraîtra deux fois par an. Cette revue sera éditée avec la collaboration de l'ensemble des services du CHC. Elle fera le point sur les avancées diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie, vaste discipline en perpétuelle évolution.

L'époque où chaque spécialiste travaillait seul dans son coin est révolue. Nous avons appris à travailler de concert avec l'ensemble des intervenants impliqués dans la mise au point diagnostique (imagerie, endoscopie, médecine nucléaire, laboratoires de biologie clinique, d'anatomopathologie, d'immunologie, de biologie et génétique moléculaire...) et la prise en charge thérapeutique (chirurgie générale et spécialisée d'organes, radiothérapie externe, radiothérapie métabolique, oncologie médicale, imagerie, spécialistes d'organes...). Des techniques d'imagerie telles que l'IRM et le Pet-scan apportent désormais des informations plus pertinentes et plus en phase avec l'évolution oncologique de nos patients.

Les traitements tant de chirurgie que de radiothérapie font preuve de progrès conceptuels et technologiques constants. L'oncologie médicale assiste au développement de traitements innovants tels que l'immunothérapie tandis que la chimiothérapie et les thérapies ciblées (par petites molécules ou anticorps monoclonaux) marquent quelque peu le pas.

Face à ces nouveautés thérapeutiques, les oncologues et leurs confrères spécialisés (endocrinologues, néphrologues, cardiologues, neurologues, dermatologues...) apprennent à faire face aux nouveaux effets secondaires de ces traitements, complications inconnues jusqu'alors.

La nécessaire prise en charge multidisciplinaire du patient oncologique ne fait plus l'ombre d'un doute. Elle s'exprime notamment à l'occasion des concertations multidisciplinaires oncologiques (CMO) auxquelles les médecins généralistes sont partie prenante. Les représentants paramédicaux des

services infirmiers, psycho-sociaux et diététique y participent également et y occupent une place essentielle. Ils assurent au patient un complément d'offres adaptées à leur ressenti et à leurs besoins; ils coordonnent aussi son trajet de soins, sa révalidation et sa possible remise au travail. Son bien-être durant et après les démarches thérapeutiques est aussi au cœur d'initiatives telles que l'Espace + pour les adultes ou les espaces dédiés en onco-pédiatrie. Le transfert de trois de nos sites hospitaliers vers le site de MontLégia ne fera que renforcer la structuration de la prise en charge holistique et personnalisée de chaque patient.

Oui, le patient sera bien au centre des contributions de cette revue qui fera le point sur les avancées thérapeutiques enregistrées et implémentées au CHC mais aussi sur les offres de soins permettant d'améliorer la qualité de survie grâce à une prise en charge consensuelle entre médecins et paramédicaux.

Dans ce premier opus, nous faisons le point plus particulièrement sur l'organisation en hémato-onco-pédiatrie et certaines initiatives originales. Une revue détaillée est consacrée au médulloblastome. D'autres articles traitent de l'importance de la pharmacie (unité de reconstitution des chimiothérapies, URC), de la préservation de la fertilité chez les patients oncologiques au centre de procréation médicalement assistée (PMA), du cancer colorectal en 2017. En exergue sont aussi rappelées la prolongation de la reconnaissance du CHC en tant que Centre Intégré d'Oncologie (CIO) pour l'oncologie médicale et les soins palliatifs (accréditation ESMO) et la mise en route du projet INAMI d'hospitalisation à domicile (HAD) pour les patients cancéreux adultes en traitement.

Nous espérons que ces articles, tantôt plus théoriques, tantôt plus pratiques, répondront aux attentes de nos confrères et sommes prêts à rencontrer des demandes plus spécifiques émanant de nos lecteurs.



→ Dr Pierre Philippet  
 Dr Christophe Chantrain  
 Dr Nadine Francotte  
 Dr Stefan Schiffllers  
 SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

# Le service d'hémato-oncologie pédiatrique du CHC

L'histoire de l'hémato-oncologie pédiatrique au CHC remonte à la création du service à la clinique de l'Espérance par le Dr Hadelin Hainaut en 1954! Fidèle à son esprit humaniste, à sa vision globale de l'enfant et de sa famille, et soucieux d'apporter aux enfants malades des soins de qualité, Hadelin Hainaut s'est très vite intéressé à ces pathologies cancéreuses qui touchaient heureusement un nombre assez restreint d'enfants, mais qui étaient grevées d'un taux de mortalité terriblement élevé: dans les années 60, seuls 4% des enfants atteints de leucémie survivaient!

Mais les perspectives d'amélioration des prises en charge étaient immenses. En quelques décennies, les développements des soins curatifs et des thérapies de soutien ont permis d'atteindre des taux de guérison qui dépassent les 90% pour nombre de ces cancers et leucémies.

Le cancer chez les enfants selon l'âge, 1987-2011  
 Taux par âge pour 100.000 enfants

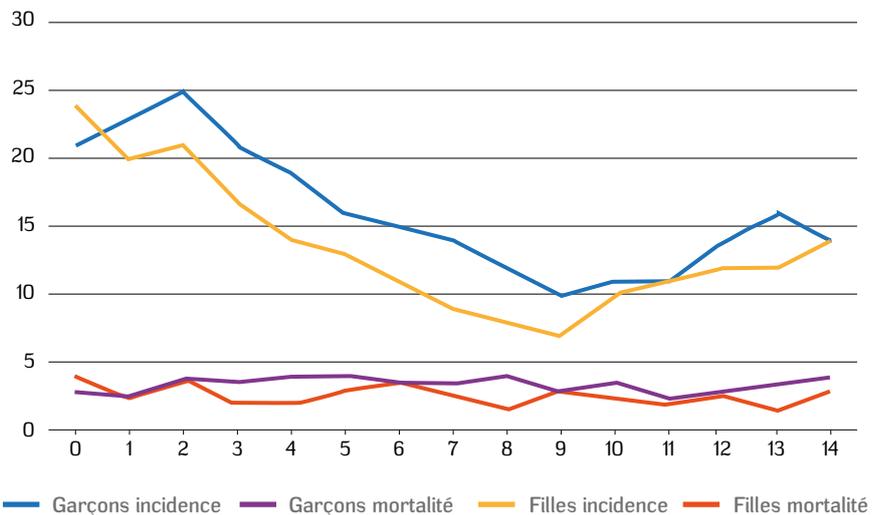


figure 1: Incidence et mortalité des cancers chez l'enfant.

D'après Cancer chez les enfants – Office fédéral suisse de la statistique.  
<https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cancer/chez-enfants.html>

Taux de survie à 5 ans - 1962 VS aujourd'hui

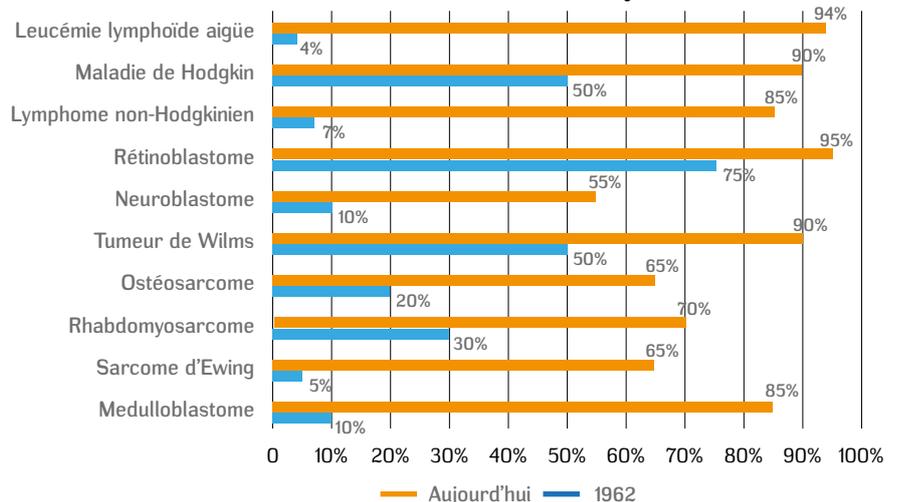


figure 2: Evolution de la survie après cancer de 1962 à nos jours. D'après St Jude Children's Research Hospital 800.822.6344

Si l'on démembre les pathologies cancéreuses chez l'enfant, on retrouve au premier plan les leucémies (plus de 25%), juste devant les tumeurs cérébrales (21%). Viennent ensuite les neuroblastomes (7%), les lymphomes non hodgkiniens (6%) et de Hodgkin (5%), et les tumeurs rénales (6%).

A l'échelle de la Belgique, avec une incidence d'environ 150 à 200 cancers par million d'enfants de moins de 15 ans, ces pathologies cancéreuses concernent environ 350 nouveaux enfants chaque année. En 2014, on estimait qu'un adulte de 20 à 39 ans sur 530 était un «rescapé» du cancer!

Pour suivre ces progrès, Hadelin Hainaut s'est d'emblée inscrit dans une démarche collaborative, s'associant aux groupes multidisciplinaires internationaux qui se mettaient en place en Europe: Children Leukemia Group de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) – devenue SFCE (Société Française des Cancers de l'Enfant et de l'adolescent), SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)...

Bientôt secondé par le Dr Nadine Francotte (en 1984), l'équipe de pédiatrie de la clinique de l'Espérance s'est associée à tous les protocoles de traitement nationaux et internationaux, participant activement à de nombreux groupes de travail de pathologies spécifiques et suivant l'actualité scientifique dans sa marche en avant spectaculaire.

Mais, au-delà de ces avancées médicales, la philosophie de soins n'a pas changé. L'ensemble des soignants n'a eu de cesse d'apporter à ces enfants et à leur famille un bien-être maximal dans ce qui représente, encore à l'heure actuelle, l'une des épreuves les plus rudes à surmonter. Les initiatives de soins ont toujours été au cœur de nos préoccupations, souvent en tant que pionniers, suivis par d'autres... quelques années plus tard:

- prise en charge préemptive de la douleur
- mise en place de l'utilisation du MEOPA (mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote) en Belgique
- accompagnement aux soins palliatifs

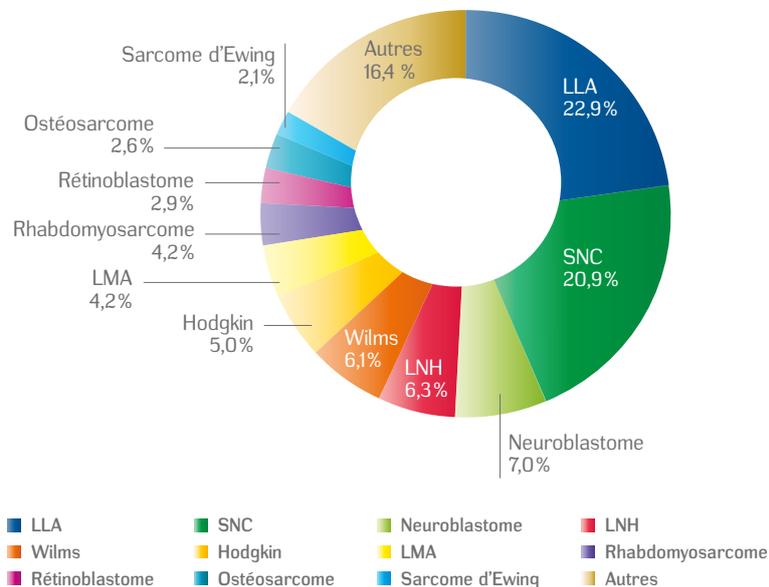


figure 3: Types de cancers chez l'enfant. D'après Statistiques Registre belge du cancer

#### Le cancer chez les enfants: diagnostics par classe d'âge, 1987-2011

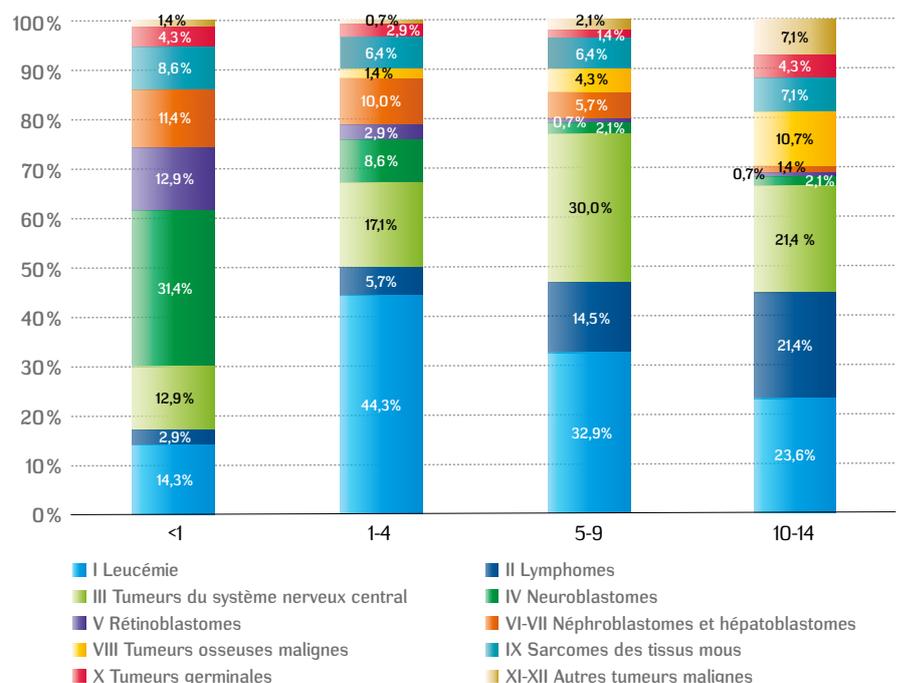


figure 4: Types de cancers par classes d'âge. D'après Cancer chez les enfants – Office fédéral suisse de la statistique. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cancer/chez-enfants.html>

- groupes de parole de parents, d'enfants et de fratries, mais aussi de soignants
- réunions de débriefing après un décès, regroupant tous les intervenants, internes ou externes à l'hôpital
- mise en place d'un service de soins continus assurant la liaison avec les soins à domicile
- support psychologique spécifiquement dédié aux enfants atteints de cancer et à leur famille
- aménagement ludique et chaleureux des locaux de vie à l'hôpital
- préparation aux soins par le jeu
- démarches d'extériorisation de l'hôpital vers le milieu de vie de l'enfant (visites dans les écoles...)
- maintien du lien entre l'enfant et son entourage social (vidéo-téléphonie, webcam et lien avec l'école grâce au soutien de l'ASBL Takeoff...)
- clown relationnel
- mise en place de l'hypno-analgésie et de techniques d'autohypnose pour les enfants, les parents et les soignants
- maison des parents (La maison de Julien)
- ...

Parallèlement aux progrès techniques et médicamenteux, toutes ces initiatives participent à l'amélioration de la prise en charge et à la qualité de la guérison.

Le service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHC est maintenant composé de 4 pédiatres spécialisés, chacun avec ses polarités spécifiques, mais tous polyvalents :

- le Dr Christophe Chantrain, plus orienté vers l'hématologie maligne et l'immunologie
- le Dr Nadine Francotte, principalement orientée vers les tumeurs solides et les troubles de l'hémostase et de la coagulation
- le Dr Pierre Philippet, orienté vers l'hématologie maligne et non maligne, l'immunologie et la rhumatologie
- et le Dr Stefan Schiffers, orienté vers les tumeurs solides et particulièrement les tumeurs du système nerveux central.

Avec l'ensemble du département de pédiatrie (60 pédiatres et néonatalogues) et le support de ses différents pédiatres spécialisés, le service prend en charge une cinquantaine de nouveaux patients atteints de cancer ou de leucémie chaque année, suit régulièrement plus de 400 enfants souffrant de pathologie cancéreuse, de déficit immunitaire, de maladie du sang (thalassémie, drépanocytose...), de trouble de coagulation (hémophilie...), ou de maladies apparentées. S'y ajoutent plus de 200 enfants atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes (arthrite juvénile, lupus, dermatomyosite, maladies auto-inflammatoires...).

L'ensemble de ces activités s'inscrit dans un réseau de collaboration régional au sein du SUHOPL (Service Universitaire d'Hémo-Oncologie Pédiatrique Liégeois) dont le CHC

est une des composantes, avec le CHR de la Citadelle et le service de greffe du CHU Sart Tilman.

Le réseau de pédiatrie du CHC, qui regroupe la plupart des hôpitaux de la Région wallonne, de la Communauté germanophone et même de Bruxelles, participe aux relations de proximité pour les patients, avec plusieurs sites de consultation délocalisés: Heusy-Verviers, Libramont, Namur...

Le service travaille en partenariat avec plusieurs autres centres spécialisés, en Belgique ou à l'étranger, pour certaines prises en charge spécifiques. Le service de radiothérapie du CMSE – Ste Elisabeth – Namur en est un exemple.

Nous privilégions le contact personnalisé avec les médecins traitants, notamment par le biais d'un accès direct aux médecins et au secrétariat du service (voir coordonnées directes ci-dessus).

## Département de pédiatrie

→ [www.chcjunior.be](http://www.chcjunior.be)

### Service d'hémo-oncologie pédiatrique

- Hémato-oncologie
- Immunologie
- Rhumatologie
- Thrombose et hémostase

#### *Téléphone direct (réservé aux médecins traitants)*

- Dr Christophe Chantrain 0490 44 95 41
- Dr Nadine Francotte 0492 97 74 86
- Dr Pierre Philippet 0492 97 74 95
- Dr Stefan Schiffers 0492 97 74 84

- Secrétariat (resp. Annick Belval) 04 224 68 10  
0492 46 59 42

du lundi au vendredi de 8h à 17h  
[peditrie.hemato@chc.be](mailto:peditrie.hemato@chc.be)

- Prise de rendez-vous 04 224 98 60
- Hôpital de jour pédiatrique 04 224 91 40
- Hospitalisation  
hémo-oncologie pédiatrique 04 224 91 60
- Urgences pédiatriques 04 224 98 20



→ Dr Christophe Chantrain – SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

## Cap Espérance, une ASBL pour soutenir les enfants malades et leur famille!

En janvier 2017, des infirmières, des médecins, des parents et des amis touchés de près ou de loin par la problématique de l'héματο-oncologie pédiatrique ont créé l'ASBL Cap Espérance.

Les objectifs de cette association sont de promouvoir l'humanisation des soins en hématologie-oncologie pédiatrique et d'améliorer le bien-être des enfants soignés pour un cancer ou une maladie du sang indépendamment de leur appartenance religieuse, philosophique, politique, culturelle, sexuelle ou ethnique. Une grande attention est aussi donnée aux familles et plus particulièrement aux frères et sœurs des enfants malades.

Si les actions de cette ASBL ne sont pas limitées à un hôpital particulier, plusieurs initiatives sont déjà soutenues à la clinique de l'Espérance:

- L'organisation, tous les mercredis durant les vacances scolaires, d'ateliers artistiques pour les enfants malades mais aussi pour leurs frères et sœurs. A travers différentes animations et journées à thème (ateliers magie, chocolat, cuisine...), les enfants découvrent l'hôpital autrement. Ils créent des liens entre eux et avec l'équipe soignante pour dédramatiser la maladie et les traitements.



- Le camp en montagne de l'été: du 5 au 13 août 2017, c'est l'hôpital qui est sorti de ses murs! Une trentaine d'enfants malades et leurs frères et sœurs ont eu l'occasion de participer à un grand camp dans les montagnes du Valais suisse. Grâce à l'aide de la Fondation contre le cancer et de plusieurs associations de la région liégeoise, ce voyage était entièrement offert aux participants. Ils étaient entourés de 7 animateurs, étudiants en médecine de l'Université de Liège, et d'un enseignant expérimenté. Une équipe médicale, composée d'un pédiatre oncologue et deux infirmières du CHC, les accompagnait. Au programme de cette grande aventure: des randonnées (y compris pour les enfants à mobilité réduite), des grands jeux, des ateliers créatifs, des activités sportives et des soirées festives. Une belle façon de dépasser la maladie et d'avancer sur le chemin de la guérison!



→ Dr Nadine Francotte – SERVICE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

# Symposium sur les soins palliatifs chez les adolescents

Le vendredi 10 novembre 2017, la Formation en algologie pédiatrique et soins continus (FAPS), dont le CHC est une des pierres angulaires, participera à nouveau à l'organisation d'une journée de symposium sur les soins palliatifs pédiatriques destinée à tous les professionnels : médecins, infirmières, psychologues, kinésithérapeutes...

Après avoir exploré en 2015 les spécificités des soins palliatifs pédiatriques (SPP) en période néonatale, nous nous tournons cette fois vers l'autre versant de la pédiatrie, l'adolescence.

Alors qu'il est en période de transition majeure et de transformation, l'adolescent gravement malade est en triple perte :

1. Il perd son enfance et la stabilité de son corps.
2. Il perd même ce corps en devenir car la maladie lui laisse un corps lésé qui ne peut plus évoluer et qui l'empêche de se projeter dans l'avenir.
3. Il perd souvent ses relations amicales particulièrement importantes à cet âge et régresse par rapport à ses parents.

Et si cette maladie s'avère incurable, comment accompagner cet adolescent en soins palliatifs et en phase terminale ?

On ne meurt pas de la même manière à 2 mois, 6 ans, 15 ans ou 50 ans. L'adolescent perçoit le concept de mort avec plus de lucidité, de souffrance mais souvent de révolte face aux deuils multiples auxquels il est confronté (avenir, métier, famille, sexualité, etc.), alors qu'il nous renvoie avec force à nos peurs, à nos deuils, à notre propre mort, fleur coupée en train d'éclore. Telle sera la question déclinée de multiples façons au cours de ce symposium.

Cette fois encore, la journée sera le fruit d'une collaboration étroite entre la FAPS (CHC – Huderf/ULB – Arémis), l'UCL, les Cliniques universitaires Saint-Luc et l'Institut de recherche santé et société. Nous sommes heureux que nos orateurs soient des professionnels engagés dans les soins palliatifs pédiatriques depuis de nombreuses années et en particulier au côté des adolescents gravement malades. Plusieurs d'entre eux, qu'ils soient belges, français ou québécois, œuvrent activement au sein du Réseau des soins palliatifs pédiatriques francophones dont l'objectif est de diffuser le plus largement possible la culture palliative et de favoriser l'accès des SPP à un maximum d'enfants et d'adolescents, y compris dans les pays émergents.

Bienvenue à toutes les personnes intéressées!



ADOLESCENCE,  
MALADIE GRAVE ET  
SOINS PALLIATIFS:  
TRIO GRIÇANT OU  
PARI D'HUMANITÉ?

Vendredi 10 novembre 2017  
10h30-12h

## Lieu du symposium

La Rotonde, rue Debecker 54, 1200 Bruxelles

## Plus d'information

→ [colloqueado2017@gmail.com](mailto:colloqueado2017@gmail.com)



# Le(s) médulloblastome(s)

## Revue de littérature Une dissection moléculaire

Les tumeurs cérébrales représentent 26% des cancers en pédiatrie et, contrairement aux autres néoplasies pédiatriques, les tumeurs cérébrales gardent une incidence stable à travers les différentes tranches d'âge.

Le médulloblastome représente 15-20% des tumeurs cérébrales malignes, le positionnant en première place en termes de fréquence. Il présente deux pics d'incidence, le premier vers l'âge de 3 à 4 ans, puis entre 8 et 10 ans avec un âge médian de survenue à 7 ans et un spectre s'étendant de la période néonatale à l'âge adulte.

Les médulloblastomes sont des tumeurs dans la fosse postérieure, d'origine neuroectodermique, au départ du cervelet<sup>1</sup>. Jusqu'à la nouvelle classification parue en 2016, l'OMS les classe dans les tumeurs cérébrales embryonnaires et différencie cinq sous-types basés sur l'histologie uniquement :

- le médulloblastome classique
- le médulloblastome desmoplasique ou nodulaire
- le médulloblastome à nodularité extensive
- le médulloblastome anaplasique et
- le médulloblastome à grandes cellules<sup>2</sup>

La survie globale à 5 ans est de 40-50% pour les médulloblastomes métastatiques et 70-80% pour les médulloblastomes non-métastatiques<sup>1</sup>.

Une minorité (2%) des médulloblastomes est associée à des syndromes génétiques tels que le syndrome de Gorlin ou le syndrome de Turcot<sup>1</sup>.

Le médulloblastome et son traitement sont à l'origine d'une morbidité aiguë et chronique importante, surtout chez le petit enfant<sup>1,3</sup>. Le traitement du médulloblastome repose sur le trépied thérapeutique classique en oncologie, constitué de chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Chacune de ces étapes thérapeutiques amène des risques spécifiques de morbidité chronique et ceci en particulier dans le groupe des patients de moins de 5 ans pour lesquels le développement cérébral est en cours<sup>3</sup>.

La localisation du médulloblastome peut rendre une exérèse chirurgicale complète impossible, non pour des raisons techniques, mais pour risque de morbidité chronique importante. De plus, jusqu'à 40% des médulloblastomes sont métastatiques au moment du diagnostic<sup>1</sup>, nécessitant un traitement par chimiothérapie classique

ou intensive et une radiothérapie crâniospinale. Cette dernière est non seulement particulièrement toxique sur le cortex cérébral du petit enfant, mais entraîne également une comorbidité importante sur les structures radiosensibles à proximité, telles que l'oreille interne avec un risque de surdité, majoré par des traitements par les platines et l'axe hypothalamo-hypophysaire avec un risque d'insuffisance endocrinienne multiple ou de troubles de la croissance au niveau de la colonne vertébrale<sup>3</sup>.

Habituellement, les patients âgés de 5 ans ou plus seront traités par chirurgie, radiothérapie crâniospinale et chimiothérapie. Les doses de radiothérapie classiques utilisées dans le traitement s'élèvent à 55 Gy sur la fosse postérieure et 35 Gy sur l'encéphale et l'axe spinal. Les patients de moins de 3 ans sont traités par chirurgie et chimiothérapie avec le but de postposer, voire d'éviter une radiothérapie crâniospinale. De telles doses entraîneront des séquelles inacceptables. Les enfants âgés de 3 à 5 ans sont traités selon l'un ou l'autre protocole, selon la décision médicale.

Plusieurs études cliniques ont évalué différentes approches thérapeutiques afin de réduire, voire suspendre la radiothérapie chez certains patients et, d'autre part, ne pas sous-traiter les patients à risque élevé. Cette désescalade thérapeutique nécessite une meilleure stratification de risque des patients, basée sur des analyses moléculaires, tel que c'est déjà le cas dans le traitement des leucémies et neuroblastomes par exemple.

Dans le cas du médulloblastome, cette stratification reposait, jusqu'il y a peu, sur trois critères cliniques uniquement :

- l'âge (> 3 ans : favorable, < 3 ans : défavorable)
- l'exérèse chirurgicale (complète ou résidu < 1,5 cm<sup>3</sup> : favorable, > 1,5 cm<sup>3</sup> : défavorable)
- la présence ou non de métastases ou de cellules néoplasiques dans le LCR au moment du diagnostic<sup>1</sup>

Ainsi sont créés deux groupes d'âge (< 5 ans et > 5 ans) comportant chacun deux sous-groupes de risque (risque standard et haut risque).

Dans le cas du médulloblastome, plusieurs groupes de recherche de par le monde ont, dans un grand effort de collaboration, centralisé et analysé leurs résultats, ce qui a pu mener en 2012 à un consensus international de classification des sous-groupes moléculaires avec des comportements cliniques et des pronostics spécifiques<sup>5</sup>.

On définit ainsi 4 sous-groupes moléculaires de médulloblastomes<sup>5,6</sup>:

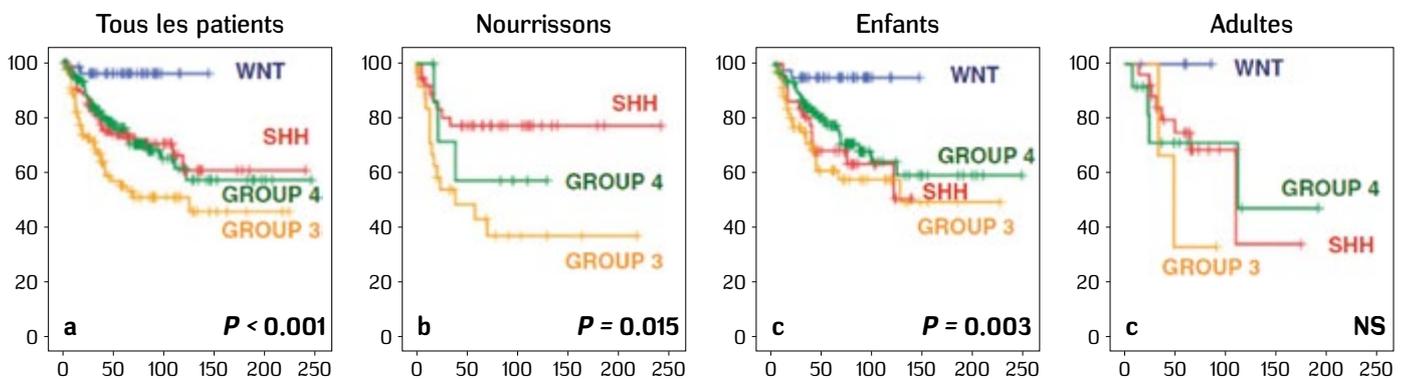
- **Groupe Wint (WNT)** : D'excellent pronostic, retrouvé essentiellement chez l'adolescent, associé à une surexpression nucléaire des bêta-caténines et une mutation du gène CTNNB1. Association quasi constante au type histologique classique et, exceptionnellement, au type anaplasique en gardant un bon pronostic. Retrouvé également dans le syndrome de Turcot.
- **Groupe Sonic HedgeHog (SHH)** : De pronostic intermédiaire. Sauf si l'histologie est desmoplasique et est associé à un jeune âge, alors le pronostic est bon. Deux pics de fréquence: chez le nourrisson et chez l'adolescent. Associant aux mutations PTCH1, SMO et SUFU. Parfois amplification du MYCN ou de GLI2. L'histologie peut être desmoplasique/nodulaire, classique ou à larges cellules/anaplasique. Retrouvé également dans le syndrome de Gorlin.
- **Groupe 3** : De mauvais pronostic, retrouvé chez les nourrissons et les enfants, souvent métastatique au diagnostic, histologie classique ou à grandes cellules/anaplasique. Associé à l'amplification MYC (à ne pas confondre avec MYCN) ou différentes translocations (1q+, 17q+, iso17q, 18q+, 11p-5q-, 10q-).
- **Groupe 4** : De pronostic intermédiaire, il est le groupe le moins bien connu. D'histologie classique ou à larges cellules/anaplasique, on y retrouve des amplifications du MYCN, et différentes translocations (gain chr17, 17q+, iso 17q, 18q+, 11p-), on peut y retrouver une perte du chromosome X.

figure 1: Comparaison des différents sous-groupes de médulloblastomes, incluant leur affiliation aux sous-groupes moléculaires de médulloblastomes publiés précédemment<sup>5</sup>.

Consensus		WNT	SHH	Groupe 3	Groupe 4
Démographie	Groupe d'âge	Adolescents	Nourrissons Adolescents	Nourrissons Enfants	Enfants
	Sexe ratio	♂ = ♀	♂ = ♀	♂ > ♀	♂ > ♀
Caractéristiques cliniques	Histologie	Classique Rarement à grandes cellules	Desmoplasique/ Nodulaire Classique A grandes cellules	Classique A grandes cellules	Classique A grandes cellules
	Métastases	Rarement M+	Inhabituellement M+	Très fréquemment M+	Fréquemment M+
	Pronostic	Excellent	Nourrissons: bon Autres: intermédiaire	Mauvais	Intermédiaire
Génétique		Mutation CTNNB1	Mutation PTCH1/SMO/ SUFU Amplification GLI2 Amplification MYCN	Amplification MYC	Amplification CDK6 Amplification MYCN
		Translocation 6-	Délétion 3q+ Translocations 9q-, 10q-	Translocations 1q+, 17q+, iso17q, 18q+, 11p-5q-, 10q-	Translocations gain chr17, 17q+, iso 17q, 18q+, 11p-, perte du X
Expression génique		Voie de signalisation WNT Parfois MYC	Voie de signalisation SHH Parfois MYCN	Photorécepteur/ GABAergique Fréquemment MYC	Neuronal/ Glutamatergique Rarement MYC/MYCN

# medulloblastom

figure 2: Survie globale des sous-groupes moléculaires parmi tous les patients (a), nourrissons (b), enfants (c) et adultes (d).



Il est à noter que, sauf l'histologie desmoplasique/nodulaire qui est retrouvée quasi exclusivement dans le groupe SHH, les autres types histologiques sont retrouvés dans tous les groupes moléculaires et que les médulloblastomes à larges cellules/anaplasiques maintiennent leur pronostic péjoratif à travers les groupes<sup>5,6</sup>.

L'impact de ce consensus est une meilleure stratification et dès lors un traitement mieux adapté au risque.

Le nouveau protocole européen commun (SIOP – PNET 5 LR et SR) chez le grand enfant (> 5 ans) et les adolescents, le nouveau protocole (SIOP PNET MB +5 LR et SR) prévoit, pour les bas risques et risques standard, une diminution voire suppression des doses de chimiothérapie ainsi qu'une diminution des doses de radiothérapie crâniospinale (19 à 23 Gy) en gardant un boost sur le lit tumoral uniquement.

Pour les hauts risques et les petits enfants, les protocoles européens communs sont sur le point d'être finalisés pour être activés dans les différents pays, mais des recommandations thérapeutiques pour les protocoles en cours ont défini des groupes de bas risque représentés par le groupe WNT et les tumeurs desmoplasiques du nourrisson dans le groupe SHH. Selon les dernières recommandations de 2013, les petits enfants atteints de médulloblastome desmoplasique seront traités par chirurgie et chimiothérapie seule. Le groupe à risque standard sera traité par chimiothérapie postopératoire et irradiation du lit tumoral uniquement. Par contre,

pour les hauts risques (métastases, résidu tumoral postopératoire) voire très hauts risques (variantes anaplasiques, amplifications de MYCN), le protocole thérapeutique à venir prévoit une intensification du traitement par chimiothérapie intensive suivi d'auto-greffe, afin de réduire les doses de radiothérapie crâniospinale.

Les analyses moléculaires jouent également un rôle important dans le diagnostic différentiel des tumeurs cérébrales. Ainsi certaines formes de tumeurs rhabdoïdes agressives (ATRT) peuvent ressembler histologiquement aux médulloblastomes, mais leur signature moléculaire spécifique (mutation de SMARCB1 avec perte d'expression d'INI-1) permet aujourd'hui un diagnostic de certitude et un traitement adaptée.

En 2016, l'OMS a publié la nouvelle classification des tumeurs cérébrales en soulignant l'importance des mécanismes génétiques sous-jacents en les classant par groupes moléculaires et mutations spécifiques. Le groupe «fourre-tout» des «PNET» a même complètement disparu de cette classification.

## Et dans le futur?

Lors de la définition des 4 sous-groupes moléculaires principaux, les résultats obtenus suggéraient également l'existence, au sein de ces sous-groupes, d'une subdivision présentant des pronostics différents, et notamment dans les groupes 3 et 4, prévoyant que d'autres études devraient être menées pour préciser la signification de certaines mutations et ainsi améliorer la stratification des risques<sup>6</sup>.

Un premier travail d'envergure dans cette direction est publié en mars 2014 et est le fruit d'une collaboration internationale, analysant rétrospectivement des données sur 673 patients provenant de 43

centres ainsi que celles d'un groupe contrôlé de 453 patients. Des groupes de risque seront établis sur base intégrée de données cliniques et moléculaires<sup>7</sup>.

Ainsi sont proposés que :

1. Le sous-groupe moléculaire et le statut métastatique sont les marqueurs les plus importants. Par contre dans le groupe WNT, le statut M+ ne péjore pas le pronostic.
2. La spécificité de certains biomarqueurs publiés au préalable est liée à certains sous-groupes. Ainsi le gain de 17q est statistiquement lié à un mauvais pronostic sur l'ensemble des médulloblastomes

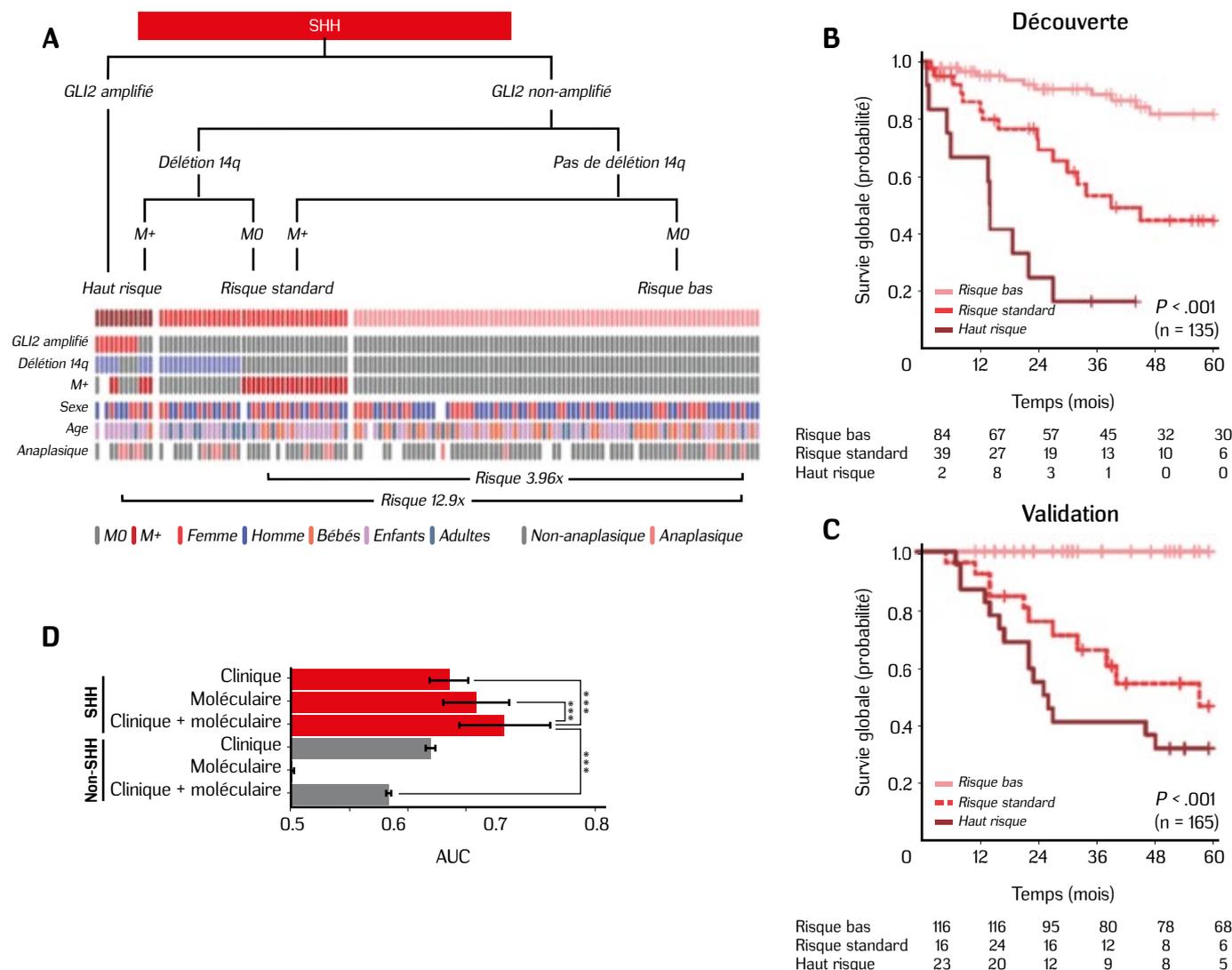
figure 3: Pronostic clinique des patients avec un médulloblastome SHH

(A) Stratification du risque selon les marqueurs pronostiques moléculaires et cliniques.

(B et C) Arbre de décision avec tracé graphique de la survie en fonction des marqueurs cliniques et moléculaires parmi les groupes de risque.

(B) Courbe de survie globale pour les groupes SHH; (C) Courbe de survie pour les groupes SHH dans la cohorte de validation. ( $p < 0.001$ )

(D) Aires sous la courbe (AUCs) pour les groupes de risques stratifiés selon les marqueurs cliniques ou moléculaires appliquées aux médulloblastomes SHH et non-SHH ( $p < 0.001$ ).



to mes, les analyses spécifiques aux sous-groupes moléculaires montrent que iso 17q est de très mauvais pronostic dans le groupe 3 mais pas dans le groupe 4.

3. Pour le groupe SHH: 3 sous-groupes de risque (bas, standard ou haut risque) sont identifiés selon la présence, combinée ou non d'amplification du gène *GLI2* et/ou la perte de 14q ainsi que la présence ou non de métastases. Le sous-groupe de bas risque (absence de métastases, d'amplification de *GLI2* et de perte de 14q) ayant un pronostic proche du groupe WNT (figure 3).
4. Pour le groupe 3: 2 sous-groupes de risque (standard ou haut risque) selon la présence ou non d'une amplification de *MYC* ou iso 17q et la présence ou non de métastases.
5. Pour le groupe 4: identification d'un groupe métastatique de bas risque si associé à une perte du chr11 ou un gain du chr17. Les facteurs de mauvais pronostic du groupe 3 ne s'appliquent pas au groupe 4 et, vice et versa, les facteurs de bon pronostic du groupe 4 ne s'appliquent pas aux autres groupes.

## Mais encore ?

Une meilleure connaissance des origines moléculaires et des voies métaboliques impliquées peut ouvrir des voies pour des thérapies ciblées telles que le Vismodegib, inhibiteur de la voie SHH étudié dans le carcinome basocellulaire de l'adulte. Ces thérapies pourraient compléter les autres traitements mis en place<sup>8</sup>.

## En conclusion

Le médulloblastome est représenté par un éventail de maladies à profil histologique, clinique et moléculaire variable.

Grâce à des percées récentes dans la compréhension du changement moléculaire, nous obtenons une meilleure compréhension du comportement des différentes sous-entités du médulloblastome. En associant des données cliniques, pathologiques et moléculaires, la stratification des groupes de risque sera améliorée et des protocoles thérapeutiques risque-adapté peuvent être développés. Tel est déjà le cas pour les données validées.

Les nouveaux protocoles demandent des analyses génétiques au moment du diagnostic et prévoient une désescalade thérapeutique pour certains patients et une intensification d'emblée pour d'autres.

Les données les plus récentes apportent un début de réponse aux questions ayant rapport à l'hétérogénéité du succès des traitements, soulignent et confirment l'importance des sous-groupes moléculaires vis-à-vis de certains facteurs de risque déjà connus. Elles permettent de nuancer les risques. La dernière étude étant rétrospective et portant sur des patients qui ont été traités dans des centres différents par des protocoles thérapeutiques différents, devra voir ses résultats confirmés par de nouvelles études. Une meilleure connaissance des voies métaboliques sous-jacentes peut également aboutir à de nouvelles thérapies.

## Références

1. Pizzo PA, Poplack DG et al: *Principles and practice of pediatric oncology, 6th edition*, 2011.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007; 114 (5): 97-109.
3. Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G et al.: From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980-2000). *J Neurooncol*, 2009; 95 (2): 271-279.
4. Ellison DW, Kocak M, Dalton J et al.: Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic and molecular variables. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (11): 1400-1407.
5. Taylor MD, Northcott PA, Koshunov A et al.: Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*, 2012; 125 (4): 465-472.
6. Kool M, Korshinov A, Remke M et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*, 2012; 123 (4): 473-484.
7. Shih D, Northcott PA, Remke M et al: Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin. Oncol.*, 2014; 32 (9): 886-895.
8. DeSouza RM, Louis SP, Mary R, Kurian KM. Pediatric medulloblastoma – update on molecular classification driving targeted therapies. *Frontiers in Oncology*, 2014 (4): 1-8.
9. Louis D, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016; 131 (6): 803–820
10. Lin CT et al.: Management of posterior fossa tumor and hydrocephalus in children: a review. *Childs nervous system* 2015; 31: 1781 – 1789.



# Le(s) médulloblastome(s)

## Le versant neurochirurgical

La prise en charge neurochirurgicale du médulloblastome s'articule schématiquement autour de 3 axes principaux :

- L'exérèse maximaliste de la lésion initiale, ainsi que l'évaluation des possibilités d'exérèse des récidives
- La prise en charge de l'hydrocéphalie associée
- La réalisation de biopsies lors du suivi si des lésions suspectes et non opérables sont constatées à distance

### 1. La résection chirurgicale

L'IRM est un prérequis indispensable et systématique qui permet d'évaluer la taille de la lésion, son effet de masse et ses rapports anatomiques. Le médulloblastome est classiquement médian et **inclut le toit du quatrième ventricule**. Les zones à risque fonctionnel sont également identifiées, dont le plancher ventriculaire (figure 1), contenant la majeure partie des noyaux des nerfs crâniens. Le confluent veineux des sinus (ou pressoir d'Hérophile), la présence éventuelle d'un sinus veineux occipital vestigial, ainsi que les structures artérielles, dont les artères cérébelleuses postéro-inférieures (PICA), sont repérés.

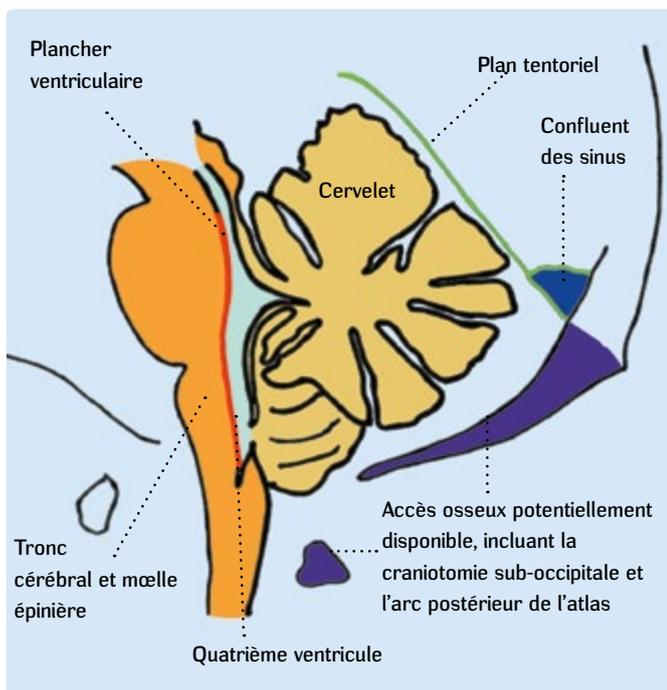


figure 1 – Schéma anatomique simplifié

L'ensemble de ces données de **planification** est transféré en salle d'opération dans une console dite de **neuronavigation** qui va permettre de localiser différents instruments du neurochirurgien dans l'espace en utilisant l'imagerie comme cartographie (figure 2). Ce dispositif est également connecté au **microscope opératoire** qui, lui aussi, est repéré dans l'espace et peut projeter les contours tumoraux planifiés dans les oculaires de travail (figure 3).

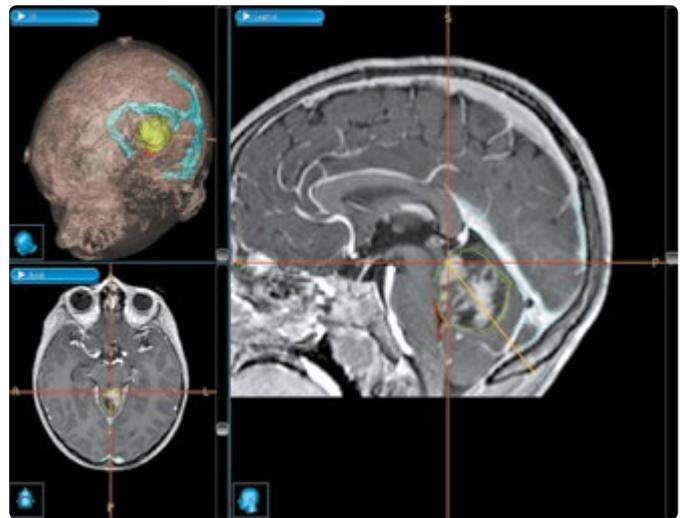


figure 2 – Planification en neuronavigation

Cette illustration reprend une capture de notre interface de neuronavigation où est représentée l'IRM de planification. La vue sagittale à droite illustre les contours tumoraux en vert, le quatrième ventricule en rouge, ainsi que le confluent des sinus et le sinus droit dans le plan tentoriel en bleu. La trajectoire de l'axe de travail figure en orange. Elle aboutit ici à proximité de la lame quadrijumelle du tectum mésencéphalique qui ne peut être transgressée. On constate également les rapports étroits de la tumeur avec le quatrième ventricule, qui est partiellement collabé.

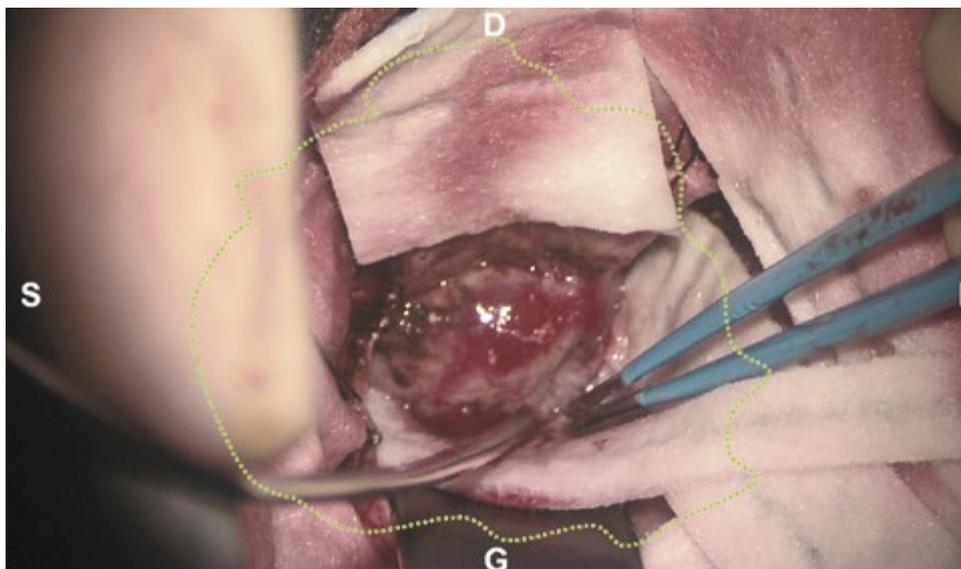


figure 3 – Microscopie naviguée  
Le microscope connecté à la neuronavigation est repéré dans l'espace et sa visée permet une surimpression, dans les oculaires, des contours lésionnels définis lors de la planification.

Lors de cette **prise en charge chirurgicale**, nous préférons un positionnement du patient en procubitus. D'autres auteurs ont décrit la position semi-assise avec, toutefois, plus de risque d'embolie gazeuse peropératoire, ainsi que le décubitus latéral. Avant la narcose, nous avons pris pour habitude de **tester la flexibilité nucale**, comme cela est rapporté par plusieurs équipes de par le monde, notamment pour s'assurer de l'absence de raideur de pré-engagement amygdalien.

Après le positionnement de l'enfant en **décubitus ventral** avec des protections au niveau des zones d'appui, **la tête est sensiblement fléchie** au moyen d'un support spécifique à pointes qui permet de sécuriser son maintien et d'éviter toute pression oculaire, tout en s'assurant de l'absence de compression jugulaire. Cette flexion permet d'**ouvrir l'espace de travail atlanto-occipital** et facilite aussi l'accès à l'**aqueduc de Sylvius** en profondeur, de même qu'au sommet de la fosse postérieure en cas de besoin par la **verticalisation du plan tentoriel**. Parallèlement, la table est positionnée en léger anti-Trendelenburg pour améliorer le drainage veineux.

L'**incision** est médiane, partant de la protubérance occipitale externe vers le tiers nucl supérieur. La dissection sous-cutanée se prolonge dans le raphé médian qui constitue un plan macroscopiquement avasculaire limitant les saignements. La base occipitale ainsi que l'arc postérieur de l'atlas sont exposés.

Un volet de **craniotomie sub-occipitale** respectant le pressoir d'Hérophile et incluant le bord postérieur du foramen magnum est réalisé. Il est complété par la résection du tiers moyen de l'**arc postérieur de l'atlas** pour améliorer l'exposition quand la tumeur présente une extension inférieure ou que l'effet de masse significatif s'accompagne d'une procidence des amygdales (figure 4).

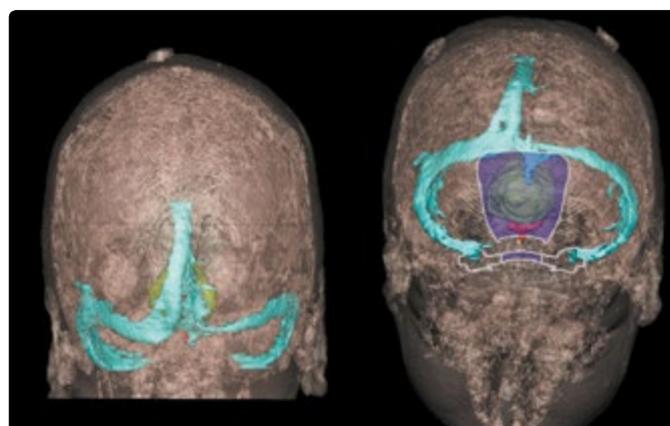


figure 4 – Voie d'abord  
Cette modélisation tridimensionnelle en neuronavigation illustre la nécessité de flexion de la tête pour dévoiler le pôle supérieur de la lésion (en vert) cachant, par ailleurs, le quatrième ventricule (en rouge). Nous y avons surimprimé artificiellement à des fins illustratives les contours de l'accès osseux sub-occipital (mauve) restant sous le confluent des sinus veineux (bleu), ainsi que le tiers moyen du bord postérieur de l'atlas pouvant potentiellement être résectionné selon les localisations tumorales.

Après l'introduction du microscope opératoire, la dure-mère est incisée et permet de dévoiler le parenchyme cérébelleux tendu, tout comme la **grande citerne** arachnoïdienne (figure 5). Cette citerne est ponctionnée et le LCR est envoyé directement en analyse cytologique pour la stadification tumorale. Cette soustraction de LCR permet, par ailleurs, de détendre le cervelet pour faciliter sa dissection.

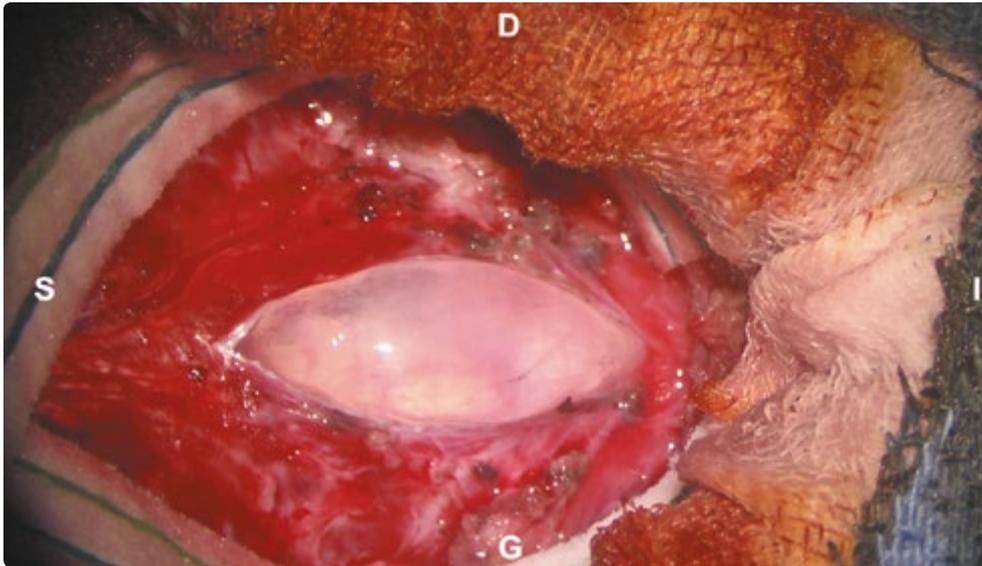


figure 5 – Ouverture durale

Le début de cette ouverture durale dévoile la saillie de la grande citerne arachnoïdienne en microscopie à faible grossissement.

Le **vermis** est alors disséqué aux micro-instruments entre les deux artères cérébelleuses postéro-inférieures. Quand la lésion est bas implantée, la portion inférieure du vermis est exposée entre les amygdales afin de dépister tout bourgeon lésionnel qui permettrait d'initier la résection. Une corticotomie est ensuite réalisée pour disséquer la substance blanche et atteindre l'ensemble de la masse tumorale.

Un *debulking* central de cette tumeur généralement friable est effectué avec une hémostase des petites branches nourricières à la demande. En profondeur, le **plancher du quatrième ventricule** est exposé et constitue une limite anatomique à ne pas franchir (figure 6). A sa partie supérieure, l'**aqueduc de Sylvius** alors décomprimé peut laisser apercevoir un écoulement de LCR qui confirme la restitution d'une circulation opérante. Un cotoinoïde de protection est positionné sur ce plancher et cette embouchure pour se prémunir de toute suffusion sanguine potentiellement obstructive pendant la finalisation de l'exérèse.

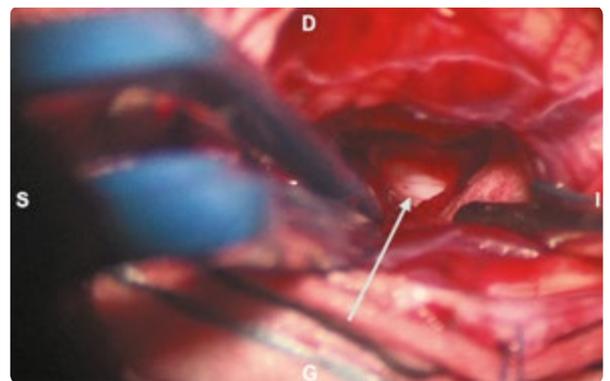


figure 6 – Limite de profondeur

Identification du plancher du quatrième ventricule, plus blanchâtre, repéré par la flèche, en microscopie à grossissement moyen.

Cette dernière se poursuit par la réexposition des **berges hémisphériques** au terme de l'affaissement par *debulking* de façon à réséquer les portions tumorales latérales en visant au préalable à identifier un plan de dissection avec la substance blanche de contact. Dans cette phase de la résection, un **compromis sécuritaire** doit parfois être adopté en profondeur si la lésion envahit les portions bulbo-protuberantielles latérales ou si des portions tumorales ont un aspect moins distinct de celui de la substance blanche.

Le tissu réséqué est directement envoyé non fixé au service d'anatomopathologie.

Les **berges de résection** sont ensuite inspectées et une nouvelle vérification de l'hémostase est réalisée. De la gaze hémostatique résorbable en cellulose peut être appliquée sur la substance blanche cérébelleuse, mais nous évitons son utilisation en profondeur pour ne pas compromettre la circulation du LCR au sein du ventricule.

La **dure-mère** est fermée par suture de façon étanche. Un patch d'épicrâne complémentaire prélevé *in situ* est parfois

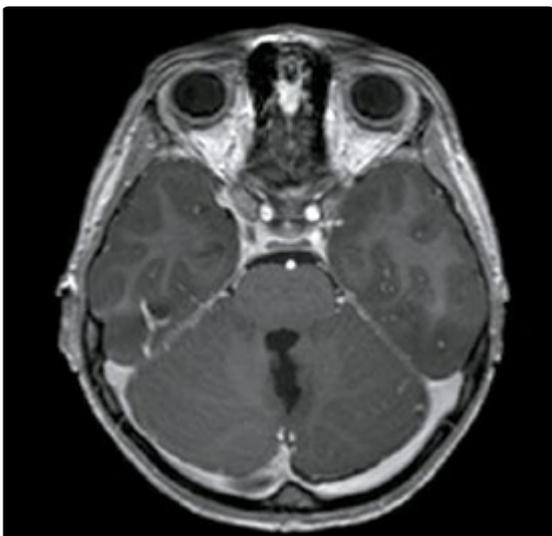
requis. Le **volet** est repositionné et fixé, soit par plaques vissées, éventuellement résorbables, soit par sutures. L'intervention se finalise par la fermeture des différents plans de tissus mous et l'application d'un pansement.

Après extubation et évaluation neurologique, l'enfant est transféré en **unité de soins intensifs pédiatriques** pour la première partie de sa surveillance postopératoire.

Parmi les **risques** opératoires, on compte :

- Le risque neurologique, en rapport notamment avec les noyaux des nerfs crâniens et le cervelet. Il justifie une stratégie préopératoire et opératoire rigoureusement balisée pour être limité. Des sidérations fonctionnelles transitoires peuvent également être observées.
- Les hématomas de fosse postérieure
- Les infections

L'**évaluation radiologique postopératoire** est réalisée au plus tard à 48 heures par une IRM injectée (figure 7) permettant de limiter le risque d'artéfacts liés à l'altération de la barrière hémato-encéphalique, de suivre les espaces ventriculaires, d'exclure une complication et d'évaluer si un résidu suspect est présent. Le cas échéant, une discussion oncologique multidisciplinaire est menée quant à une éventuelle reprise en fonction de la taille, de la localisation, mais également de l'analyse histologique et cytogénétique.



**figure 7 – Contrôle radiologique**  
L'IRM postopératoire précoce permet de limiter le risque de prise de contraste liée à l'altération de la barrière hémato-encéphalique au niveau de la cavité de résection et de vérifier l'absence de résidu.

## 2. Prise en charge de l'hydrocéphalie

Si l'hydrocéphalie est fréquemment rencontrée en préopératoire d'une lésion de fosse postérieure avec effet de masse, sa résolution durable est toutefois observée dans 80% des cas après résection tumorale, ce qui pourrait pousser à une tendance relativement conservatrice en préopératoire vis-à-vis d'un drainage prophylactique.

Pour tenter de limiter le surtraitement, certaines grilles d'analyse ont tenté de stratifier cette prédictibilité d'hydrocéphalie réfractaire à l'exérèse tumorale en y incluant plusieurs facteurs, notamment l'importance de la dilatation ventriculaire, l'âge, la présence d'un œdème papillaire ou encore la mise en évidence de foyers métastatiques cérébraux au diagnostic.

Dans cette réflexion, il faut également tenir compte des risques de **saignement intratumoral** et d'**engagement cérébelleux rostral** qui ont déjà été relevés dans la littérature après un drainage supratentorial de LCR.

En cas d'hydrocéphalie postopératoire, les techniques disponibles incluent :

- La **ventriculostomie du troisième ventricule** qui permet de fenêtrer le plancher du troisième ventricule vers la **citerne interpédonculaire**, devant du mésencéphale, au moyen d'une voie **endoscopique** passant par une corne ventriculaire frontale puis par le foramen de Monro (figure 8). L'endoscope ventriculaire dispose de canaux de travail permettant de passer différents instruments adaptés. Cette technique, sans implant, est réservée aux hydrocéphalies à composante non communicante et nécessite des espaces ventriculaires, ainsi qu'une citerne interpédonculaire de tailles suffisantes.



**figure 8 – Ventriculostomie**  
Représentation de la trajectoire endoscopique employée pour une ventriculostomie du plancher du troisième ventricule. La calibration passe par la corne frontale et le foramen de Monro (astérisque) pour se terminer dans la citerne interpédonculaire, en avant du mésencéphale. En bas à droite figure une vision de l'endoscope face au foramen de Monro, bordé par le fornix, les veines septale et thalamo-striée, ainsi qu'une frange de plexus choroïde en rouge.

- La **dérivation ventriculo-péritonéale**, qui utilise un dispositif de drainage à tunnelisation sous-cutanée muni d'une **valve** à seuil. Cette technique dispose de données rétrospectives plus importantes, mais suscite des questions carcinologiques relatives à la dissémination péritonéale qui a parfois été décrite.

### 3. Biopsie stéréotaxique pour l'orientation thérapeutique lors du suivi

Enfin, dans des situations où des lésions suspectes sont observées à distance lors du suivi et que celles-ci ne sont pas accessibles à une résection chirurgicale, une biopsie stéréotaxique peut parfois être discutée. Sa trajectoire est également planifiée en neuronavigation de façon à atteindre une cible millimétrique représentative tout en évitant les structures vasculaires et les voies fonctionnelles. Ce geste implique l'usage d'une aiguille spécifique calibrée, dotée d'une extrémité mousse et d'une fenêtre latérale (figure 9).

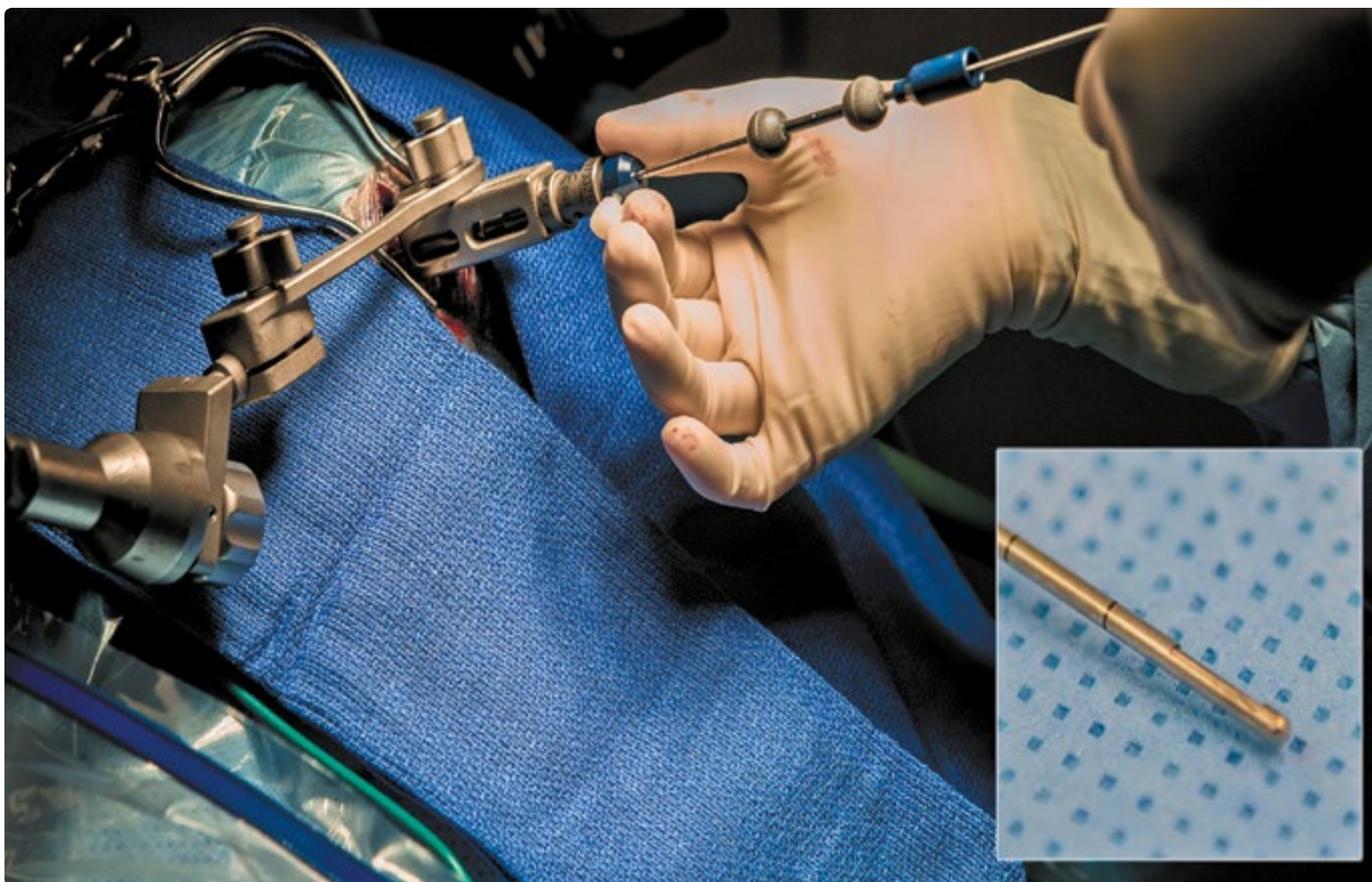


figure 9 – Biopsie stéréotaxique  
Illustration du bras ancillaire calibré et verrouillé, ainsi que de l'extrémité mousse de l'aiguille à biopsie.

## Références

Voir page 13

## Service de neurochirurgie – secrétariat

Clinique Saint-Joseph	04 224 89 10
Clinique Notre-Dame Waremme	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70



→ Dr Stéphanie Demelenne – GYNÉCOLOGUE PMA, RÉFÉRENTE EN ONCOFERTILITÉ  
Dr Annick Delvigne – CHEF DE SERVICE – PMA

# Oncofertilité, discipline émergente

## Evolution vers un « programme de soins » au CHC

On observe au cours de cette dernière décennie, parallèlement à l'amélioration globale du pronostic des cancers et d'une meilleure prise en compte de la qualité de vie après le cancer, une **évolution des méthodes et des indications de la préservation de la fertilité avant traitement cytotoxique**.

Depuis 2 ans, le **centre de PMA du CHC** a mis en place une **réponse cohérente et organisée** pour la prise en charge de la préservation de la fertilité avant traitement cytotoxique.

De plus, à l'initiative de Maggie De Block, ministre fédérale de la santé, le comité d'assurance de l'INAMI a donné son feu vert, le **20 mars 2017**, au **remboursement** intégral des prestations réalisées en vue de la **préservation de la fertilité en cas de cancer** (ovocytes, spermatozoïdes, tissus ovariens ou testiculaires), dans les centres de procréation médicalement assistée (PMA) de niveau B agréés.

### Critères d'inclusion et d'exclusion

#### • Qui doit recevoir une information concernant la préservation de sa fertilité ?

Toutes les personnes qui vont bénéficier d'un **traitement anticancéreux potentiellement stérilisant** et/ou pouvant affecter la division cellulaire donc **mutagène**. Certains traitements de pathologies bénignes sont aussi concernés si les médications sont agressives ainsi qu'en cas d'irradiations.

- quels que soient le sexe et/ou l'orientation sexuelle
- quel que soit l'âge: adultes en âge de procréer mais également les enfants sans limite d'âge
- quelle que soit la situation familiale: en couple ou célibataire, avec ou sans projet d'enfant au moment du diagnostic
- quels que soient le pronostic vital et la durée prévue du traitement

#### • Les limites à la préservation de la fertilité peuvent être liées

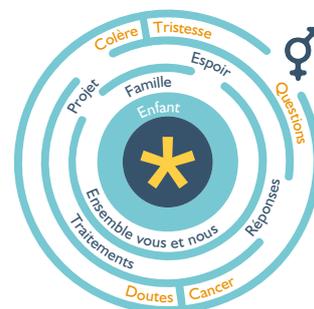
- à l'âge: principalement chez les patientes de plus de 40 ans dont la réserve ovarienne peut être diminuée
- à l'état clinique du patient: urgence de prise en charge, altération de l'état général, fièvre...

### Quand et par qui le patient doit-il être informé ?

L'information concernant la préservation de la fertilité peut être donnée au cours de la consultation médicale d'annonce du cancer. Il peut cependant être difficile d'aborder ce sujet dans ce contexte, c'est pour cette raison que la **consultation d'oncofertilité** a été conçue.

Le choix de la méthode de préservation la plus appropriée revient à l'équipe de PMA en concertation avec le cancérologue qui donne les informations nécessaires sur la situation du patient (état général, traitement oncologique, timing...).

Il est indispensable de délivrer cette information aux patients concernés le plus tôt possible et toujours **avant** de mettre en place un **traitement potentiellement stérilisant**. C'est pourquoi il est capital que l'ensemble des **intervenants médicaux** et paramédicaux qui prendront en charge le patient



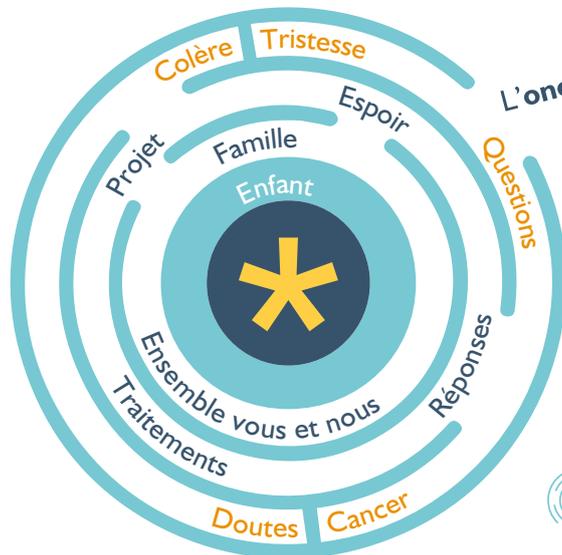
L'oncofertilité est la branche de la médecine qui vous aide à préserver votre fertilité des effets nocifs potentiels d'un traitement anticancéreux: « **pensez avant votre traitement à ce dont vous rêverez après** »  
L'efficacité des traitements anticancéreux permet maintenant aux patients d'envisager l'avenir à long terme.  
Ce futur s'articule sur de nombreux projets dont celui de devenir parent.

**oncofertilité**  
en avant pour un après  
pma

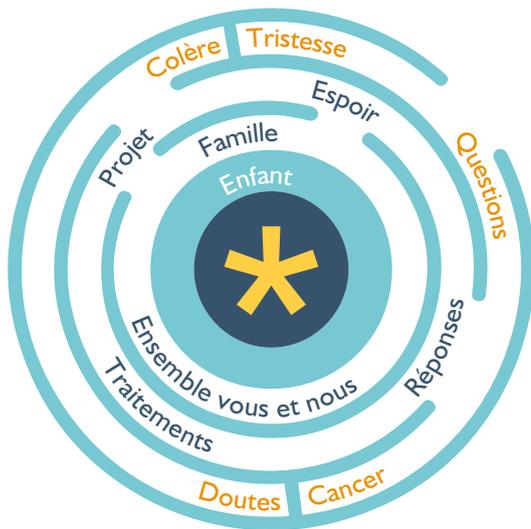
**Savoir où et quand se mobiliser à temps !**

**www.pma.chc.be**

**CHC** Nous contacter: 04 239 47 75 - En cas d'urgence: 0473 803 072  
Clinique Saint-Vincent - Centre de PMA - 2<sup>e</sup> étage - 207 rue Fr. Lefebvre - 4000 Rocourt



L'**oncofertilité** est la branche de la médecine qui vous aide à préserver votre fertilité des effets nocifs potentiels d'un traitement anticancéreux:  
 « pensez avant votre traitement à ce dont vous rêverez après »



Chaque patient(e) en oncologie peut bénéficier d'un entretien d'information en oncofertilité ! Quels que soient le sexe, l'âge, la situation familiale et le pronostic vital. Selon de nombreuses études, quelle que soit l'issue de cette consultation, la qualité de vie de vos patient(e)s en sera améliorée (ASCO 2013). Pensez-y pour eux, pour leur avenir...



reçoivent une formation adéquate pour pouvoir donner et répéter l'information au patient tout au long de son parcours de soins oncologiques.

Lors de la décision de préservation, il faudra aussi donner une information complète et nuancée sur le pronostic de fertilité ultérieure, car la mise en œuvre d'une de ces méthodes ne sera pas forcément synonyme de résultats en termes de grossesse.

## Que peut-on proposer aujourd'hui?

Plusieurs techniques sont proposées, certaines reconnues pour leur efficacité avérée, d'autres plus expérimentales faisant encore l'objet de recherches intensives.

Le centre de PMA du CHC réalise toutes les techniques reconnues et est associé à des unités de recherche universitaires pour proposer les techniques en voie de développement.

- Techniques de préservation féminine:
  - avec stimulation hormonale: cryoconservation ovocytaire (ou embryonnaire)
  - sans stimulation hormonale: cryoconservation de tissu ovarien ou d'ovocytes immatures (avec maturation in vitro)
- Techniques de préservation masculine:
  - congélation de sperme ou de tissu testiculaire (mature ou immature)

## Le suivi après préservation

Il est important de mettre en place un suivi de la fonction gonadique des patients à l'issue des traitements oncologiques. Ce suivi est également possible dans notre centre de PMA.

## En pratique comment réagir?

La prise en charge de la fertilité concerne l'avenir mais doit se faire **dans l'urgence** au moment du diagnostic de cancer et de façon pluridisciplinaire.

Il est donc important de savoir où, quand et comment agir. Pour faciliter la réactivité des centres d'oncologie, le centre de PMA a mis à leur disposition **certaines outils** présentant toutes les coordonnées du centre et des acteurs en oncofertilité:

- Pour les patient(e)s
  - des cartes postales à distribuer en consultation
  - des affiches à mettre dans les salles d'attente
  - un onglet oncofertilité sur le site du centre de PMA: [www.pma.chc.be/oncofertilite.aspx](http://www.pma.chc.be/oncofertilite.aspx)
- Pour les acteurs médicaux et paramédicaux
  - des cartes postales à disposition pour les secrétariats, COM, coordinatrices ...
  - des affiches pour les secrétariats, salles de réunion ...
  - un module de formation sur demande au centre de PMA (3 spécialistes autour d'un power point de 90 minutes)

Tous ces outils sont à disposition **sur simple demande** au centre de PMA: 04 239 47 75 ou [centrepma@chc.be](mailto:centrepma@chc.be)

## En bref ...

### → Où

Centre de Procréation Médicalement Assistée du CHC  
Clinique Saint-Vincent  
2<sup>e</sup> étage  
rue F Lefèbvre 207 – 4000 Rocourt

### → Quand

du lundi au samedi

### → Comment

pour un rendez-vous URGENT: mentionnez toujours le code «Oncofertilité»

- **Pour vos patientes:** de 1 à 45 ans  
04 239 47 75 et si urgence: 0473 80 30 72
- **Pour vos patients:** 04 239 46 24 ou 04 239 46 22  
et si urgence: 0474 61 15 71

### → Les référents

Dr Stéphanie Demellenne	04 239 47 74	(Ma, Jeu, Ve)
Dr Annick Delvigne	04 239 47 93	(Lu, Ma, Ve)
Dr Sc Arnaud Larbuisson	04 239 46 24	(Lu-Ve)



# Rôle de l'unité de reconstitution des chimiothérapies dans la prise en charge des patients oncologiques

L'unité de reconstitution des chimiothérapies (URC) est un secteur de la pharmacie prenant part à la prise en charge multidisciplinaire des patients oncologiques au CHC. Cette participation s'opère à différents niveaux.

## 1. Activité de production des traitements de chimiothérapie intraveineux

Les traitements de chimiothérapie sont constitués de médicaments très actifs nécessitant des précautions spécifiques lors de leur manipulation. La mise en place de celles-ci permet de garantir au patient la qualité et la sécurité des préparations réalisées tout en assurant la protection quotidienne des travailleurs et de leur environnement de travail.

Au CHC, les chimiothérapies sont préparées dans un espace de la pharmacie dédié à ce travail, par une équipe constituée d'assistantes en pharmacie, d'infirmières spécialisées en oncologie, de techniciens et de pharmaciens. Ces derniers sont responsables de la qualité des médicaments préparés et délivrés aux patients. Les différents locaux, couramment appelés «salle blanche», dans lesquels ces préparations sont effectuées, sont spécialement conçus afin de respecter les normes de bonnes pratiques de fabrication des chimiothérapies (BPF). Ceci permet de garantir un environnement et des conditions optimales pour la qualité des préparations réalisées (traitement de l'air, contrôle des températures et de l'hygrométrie, contrôle de la propreté des surfaces...).

La mission première du pharmacien et de son équipe consiste à réaliser la préparation d'un médicament selon des directives pré-



Réalisation d'une chimiothérapie sous flux laminaire



cises et dictées par la prescription médicale. En effet, en cas de traitement par chimiothérapie, le médecin oncologue, lors de sa consultation, réalise une prescription adaptée aux caractéristiques propres de son patient (type de cancer, poids, taille, surface corporelle, fonction rénale...). Les préparations de chimiothérapie sont des formulations magistrales uniques dont la dose est spécifique et adaptée à chaque patient.

Pratiquement, l'équipe réceptionne la prescription de chimiothérapie réalisée par l'oncologue et en valide le contenu. Ensuite, une fiche de préparation est réalisée reprenant l'ensemble des informations nécessaires à sa réalisation (produit, matériel, mode opératoire...). La préparation est ensuite étiquetée, emballée et acheminée vers les unités de soins en vue de son administration. Différents contrôles sont prévus à chaque étape de la fabrication afin de garantir la conformité et la sécurité du médicament pour le patient.



*L'équipe URC de Saint-Joseph  
(Anne-Catherine Dupont, Ginette Dubois,  
Aurélie Doffe, Océane Dervaux,  
Pauline Simon, Benoît Joly et  
Renaud Maquet – Absentes  
Lutgarde Schepens et Frédérique Widar)*

Au CHC, plus de 60 médicaments anticancéreux injectables différents sont utilisés (hors études cliniques). Certaines chimiothérapies associent plusieurs molécules et nécessitent donc plusieurs préparations. Le CHC dispose de plusieurs unités de reconstitution (Saint-Joseph Liège, Espérance Montegnée, Notre-Dame Waremme, Notre-Dame Hermalle, Sainte-Elisabeth Heusy) qui fabriquent plus de 20.000 préparations de chimiothérapie par an.

## 2. Participation aux activités de recherches cliniques

La pharmacie prend part à de nombreuses études cliniques menées au sein du CHC. Plus de 45 études sont actuellement en cours à la clinique Saint-Joseph dont de nombreuses en oncologie. La pharmacie de l'Espérance participe également à diverses études cliniques dont certaines dédiées à l'activité très spécifique d'oncologie pédiatrique.

Les missions du pharmacien et de son équipe dans ce domaine consistent à :

- stocker les médicaments expérimentaux selon des règles de conservation strictes
- tracer et documenter l'ensemble des informations, des produits et du matériel utilisés lors de la préparation du traitement
- réaliser des préparations spécifiques pour les traitements injectables selon les normes inhérentes aux produits de recherche clinique
- transporter et délivrer les traitements vers l'unité de soins, l'équipe de recherche ou directement au patient

## 3. Activités de délivrance et d'information aux patients ambulatoires

Les traitements de chimiothérapie ne concernent pas uniquement des préparations injectables mais également des spécialités administrées par voie orale. Un trajet de soins spécifique a été développé pour accompagner ces patients dans leur traitement.

Lors de l'instauration d'une nouvelle thérapie, le pharmacien explique au patient comment prendre son médicament, l'informe sur les effets indésirables potentiels et vérifie l'absence d'interaction médicamenteuse avec le reste de son traitement.

Selon le médicament, les conseils donnés sont accompagnés d'une trousse de produits (carnet de gestion, outils de suivi, crèmes...) dont le but est de minimiser l'apparition des effets indésirables. Une fiche récapitulative, réalisée en collaboration avec l'oncologue, est également remise au patient afin que celui-ci puisse la relire, chez lui, à tête reposée. Le pharmacien transmet ensuite les informations de cette délivrance à l'équipe infirmière afin de poursuivre la prise en charge ambulatoire et le trajet de soins.

Depuis quelques mois, les patients suivis dans le cadre de pathologies inflammatoires et traités par injection de méthotrexate au domicile bénéficient du même type d'information et de suivi.

## 4. Activités d'amélioration continue de la qualité

Les médicaments de chimiothérapie constituent l'une des catégories les plus à risques, que ce soit pour la sécurité du patient, du personnel soignant et de l'environnement. L'un des enjeux pour notre service est de mettre en place une démarche d'amélioration continue de la qualité au moyen de procédures de travail strictes et précises, d'une formation continue de notre personnel et par la mise en place d'outils améliorant la sécurité des préparations (exemple: informatisation des processus, doubles contrôles...). Actuellement, l'enjeu pour notre service est la clinique du MontLégia, avec la réalisation d'une unité de production des chimiothérapies à la pointe des technologies du moment.



# Le cancer colorectal

## Actualités 2017

Imaginez que les attentats de Bruxelles se reproduisent tous les 3 jours ou qu'un Airbus s'écrase tous les 10 jours en Belgique. Impossible, me direz-vous, ou alors dans un pays en guerre ou désorganisé à un point tel que plus rien ne fonctionnerait normalement!

Et pourtant, c'est le dramatique bilan du cancer colorectal en Belgique. On dénombre environ 8.500 nouveaux cas chaque année en Belgique, avec une mortalité qui stagne aux alentours des 50%.

C'est le 2<sup>e</sup> cancer en termes de mortalité tant chez la femme que chez l'homme. Comme la plupart des cancers, plus tôt le diagnostic est posé, meilleur est le pronostic. Les cancers débutants se guérissent dans plus de 90% des cas.

Le traitement central est bien sûr la résection chirurgicale. Lorsque l'analyse de la pièce opératoire montre un envahissement des ganglions locorégionaux (stade III selon la classification TNM), une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU et d'Oxaliplatine est recommandée. Elle permet d'augmenter les chances de guérison d'environ 15%.

Malheureusement, trop souvent le diagnostic est tardif, voire trop tardif quand la maladie métastatique est dépassée.

Le cancer colorectal a deux particularités qui méritent d'être soulignées:

- il débute dans la grande majorité des cas dans un polype bénin après environ une dizaine d'années d'évolution
- même au stade métastatique, les traitements actuels peuvent amener à une guérison

Le traitement des formes métastatiques a fait beaucoup de progrès ces 40 dernières années. La molécule de chimiothérapie de référence et qui est utilisée depuis le début est le 5-Fluorouracile. D'un pronostic de 6 mois en 1980, nous sommes aujourd'hui en mesure de proposer une espérance de vie moyenne d'environ 30 mois.

Ces progrès ont été possibles grâce à l'arrivée des nouvelles molécules de chimiothérapie (CPT-11 et Oxaliplatine), des thérapies ciblées (antiEGFR et inhibiteurs de l'angiogénèse) mais aussi grâce aux progrès de la chirurgie hépatique et des traitements annexes (radiologie interventionnelle avec la technique de la radiofréquence et les embolisations portales, la radio-embolisation par micros-

phères chargées à l'Yttrium et la radiothérapie ciblée permise notamment par le cyberknife).

La prise en charge d'un cancer colorectal métastatique est donc devenue multidisciplinaire et chaque nouveau cas fait l'objet d'une discussion entre les différents spécialistes et fera l'objet de nouvelles discussions tout au long du parcours thérapeutique du patient afin de ne pas manquer une possibilité de traitement potentiellement curatif.

En effet, on sait aujourd'hui que les métastases hépatiques devenues résecables grâce à la chimiothérapie doivent absolument être confiées aux chirurgiens; 30% de ces malades seront guéris! Malheureusement seuls 20% des patients avec une forme métastatique pourront faire l'objet d'un traitement potentiellement curatif avec résection ou destruction des lésions métastatiques.

Par ailleurs, le traitement médical des maladies métastatiques avec les thérapies modernes incluant des thérapies ciblées coûte cher, environ 4.000€ par mois sans compter les traitements annexes et la prise en charge des complications. Avec une espérance de vie actuelle de 30 mois, le coût de la prise en charge sera donc de plus de 100.000€. Une colonoscopie avec résection de polype coûte 750€ et le test de dépistage coûte une consultation chez le médecin traitant!

La fréquence de cette maladie et son pronostic mais aussi le coût du traitement d'une maladie avancée justifient pleinement l'organisation d'un dépistage de masse. Le test de dépistage en termes de santé publique doit répondre à certaines exigences; il doit bien sûr être efficace mais aussi simple, non invasif et peu coûteux!

Pour le cancer du côlon, c'est la recherche de sang dans les selles qui répond à cette définition. Elle permet une réduction de mortalité par cancer colorectal de 15 à 30% dans la population cible pour autant que 50% de la population participe et que le test soit réalisé tous les 2 ans. Chaque citoyen entre 50 et 74 ans est invité à participer au programme de dépistage tous les 2 ans.

La Wallonie s'est lancée en 2004 avec l'ancien test moins spécifique et la Flandre quelques années plus tard avec le test immunologique plus simple et plus spécifique. Aujourd'hui en Wallonie, nous utilisons aussi ce test depuis 1 an mais nous sommes encore loin derrière



la Flandre en termes de participation! Nos voisins ont atteint les 50 % nécessaires tandis que nous stagnons aux alentours des 10 % !

Des campagnes de sensibilisation sont nécessaires. Depuis quelques années déjà, notre service de gastroentérologie s'investit dans cette mission. Il y a 4 ans, nous étions présents sur la place Saint-Lambert avec un côlon géant. En 2016, nous avons participé à l'action de la province de Liège sur cette même place et nous avons lancé sur les ondes de VivaCité une invitation à la population liégeoise en mars : plus de 200 personnes étaient venues à la clinique Saint-Joseph chercher un test sur une seule journée d'action. En mai 2017, cinq sites du CHC, les cliniques de Saint-Vith, Eupen et Malmedy avec lesquelles nous collaborons mais aussi le CHR Verviers avec lequel nous nous sommes associés pour cette action, ont fait l'objet d'une journée de sensibilisation (projet «stool and the gang») destinée au grand public. Ces journées ont permis d'informer un grand nombre de personnes sur le dépistage du cancer colorectal et de distribuer 4.000 tests.

Il faut souligner aussi l'action de la Fédération liégeoise de cancérologie digestive (FLCD) que j'ai l'honneur de présider et qui associe tous les oncologues digestifs et autres spécialistes dans le traitement des cancers digestifs en province de Liège. Depuis sa création en 2014, elle s'est alliée avec l'association Stop Darmkanker de Luc Collemont en Flandre pour mener à bien des actions de promotion de dépistage: le train bleu dans les gares de Verviers, Liège Guil-

lemins, Hasselt et Anvers en 2015 et le «NoXcuse project» en 2016, avec un concours de spots publicitaires pour le dépistage organisé entre classes de rhétoriques de 12 écoles belges moitié francophones et moitié néerlandophones. C'est une école liégeoise qui a gagné côté francophone: le collège Sainte-Véronique (les spots sont visibles sur [www.facebook.com/pg/noxcuseproject/videos/](http://www.facebook.com/pg/noxcuseproject/videos/)).

Terminons en rappelant certaines évidences mais qui trop souvent sont encore oubliées: tout symptôme digestif, toute perte de sang et tout état ferri-prive au-delà de 45 ans sont une indication formelle de colonoscopie ainsi qu'un antécédent héréditaire de polype ou de cancer du côlon justifie une colonoscopie de dépistage chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré dès l'âge de 45 ans ou 10 ans avant l'âge du cas index.

La fréquence et la gravité du cancer colorectal mais aussi la facilité de dépister et traiter les lésions précancéreuses et les cancers débutants, méritent une mobilisation de tout le corps médical. Nous pouvons faire reculer cette maladie. Faisons-le!



# Projet pilote « hospitalisation à domicile »

## Administration de chimiothérapie au domicile du patient

En septembre 2016, le CHC a présenté sa candidature suite à un appel à projet du ministère de la santé, concernant l'administration de chimiothérapie au domicile du patient. Ce projet nous a paru particulièrement intéressant pour plusieurs raisons. D'une part, au fil des années, la population oncologique a tendance à être de plus en plus âgée. D'autre part, le nombre de patients atteints d'un cancer est en constante croissance. Enfin, grâce à l'amélioration des prises en charge thérapeutiques de nos patients, il apparaît de plus en plus que le cancer devient une maladie « chronique » entraînant des déplacements fréquents, qui peuvent parfois être difficiles pour nos patients.

Il nous semblait dès lors important de proposer un itinéraire de soins différent pour certains patients oncologiques dans le but de conserver au maximum leur qualité de vie, tout en leur garantissant une prise en charge globale optimale et en respectant les règles de sécurité d'administration des traitements.

Nous avons également vu dans ce projet l'opportunité de « socialiser les soins administrés aux patients » en nous rendant directement à leur chevet et en tentant d'impliquer davantage la sphère familiale : famille proche, médecin généraliste et prestataires de soins à domicile.

Nous constatons également que la problématique des transports vers l'hôpital devient de plus en plus importante pour nos malades que ce soit en termes d'organisation ou de coût. En effet, ces dernières années, l'offre des transports proposés aux patients a diminué tandis que la quote-part financière du patient a augmenté.

Nous avons établi des critères d'inclusion pour qu'un patient puisse bénéficier d'une hospitalisation à domicile. Le premier critère est l'accord du patient, de sa famille et surtout celui du médecin traitant qui connaît particulièrement les conditions de vie du patient à domicile. Nous avons fixé également un critère de distance domicile-clinique qui se limitera

### Problématique des transports

	coût moyen	intervention du patient	intervention de la mutuelle
Trajet entre le domicile du bénévole et celui du patient	0,35 €/km	0,35 €/km	0
Trajet entre le domicile du patient et l'hôpital	0,35 €/km	0,10 €/km	0,25 €/km
Trajet retour du bénévole chez lui*	0,35 €/km	0,35 €/km	0
Trajet du bénévole jusqu'à l'hôpital*	0,35 €/km	0,35 €/km	0
Trajet entre l'hôpital et le domicile du patient	0,35 €/km	0,10 €/km	0,25 €/km
Trajet du domicile du patient jusqu'au domicile du bénévole	0,35 €/km	0,35 €/km	0

Transport dit « à vide »

\* Uniquement pour les traitements > 1h

### Problématique des transports : exemple

- Un patient qui habite à 30 km de l'hôpital et qui ne sait pas se déplacer fait appel à un transport « bénévole »
- Le bénévole habite à 30 km de l'hôpital et à 10 km du domicile du patient

Trajets	coût total moyen	intervention du patient	intervention de la mutuelle
Trajet entre le domicile du bénévole et celui du patient	3,5€	3,5€	0,0€
Trajet entre le domicile du patient et l'hôpital	10,5€	3,0€	7,5€
Trajet entre l'hôpital et le domicile du patient	10,5€	3,0€	7,5€
<b>TOTAL pour durée traitement &lt; 1h</b>	<b>28,0€</b>	<b>13,0€</b>	<b>15,0€</b>

+ parking = 5€

à un périmètre de 35 km autour de la clinique Saint-Joseph à Liège et de la clinique Notre-Dame à Hermalle-sous-Argenteau, qui sont les deux sites où dans un premier temps nous débiterons le projet.

Par ailleurs, il est clair que tout schéma chimiothérapique ne peut être administré à domicile et une liste des traitements a été établie en se basant sur la durée de perfusion des médicaments (temps de perfusion court, absence de réaction anaphylactique, faible risque de mycose en cas d'extravasation). Par souci de sécurité, les deux premières cures seront réalisées en hôpital de jour classique, afin de s'assurer d'une tolérance immédiate correcte.

La dernière étape a été de définir un itinéraire type pour chaque patient.

Ce projet ne sera possible qu'en collaboration avec le médecin généraliste du patient. C'est la raison pour laquelle, comme nous l'avons dit plus haut, l'accord préalable du médecin généraliste sera indispensable avant d'inclure tout patient.

Pour maximaliser les informations, nous développerons une application qui permettra de communiquer au médecin traitant le type de traitement reçu par son patient et les effets secondaires spécifiques auxquels il faut s'attendre.

C'est l'infirmière, par ailleurs, au terme de l'administration de la chimiothérapie à domicile, qui enverra un courrier (via Mexi) au médecin traitant afin de l'informer du bon déroulement et qui complètera également un carnet de liaison qui restera au chevet du patient. Nous espérons ainsi une meilleure prise en charge globale des malades et une diminution des hospitalisations.

En mars 2017, nous avons été informés par le cabinet de la ministre Maggie De Block que nous avons été retenus pour ce projet. Nous attendons actuellement la signature de notre contrat. Nous pourrions alors reprendre contact avec les associations de médecins généralistes afin de répondre à leurs attentes et puis, lorsque le projet sera finalisé, nous reviendrons vers eux pour le valider.

## En conclusion

Nous espérons réaliser les premières chimiothérapies à domicile en octobre. Par ce projet d'hospitalisation à domicile, nous espérons améliorer la qualité de vie de nos patients qui reçoivent des traitements au long cours. Par ce virage ambulatoire, nous diminuerons

les charges de transport qui pèsent de plus en plus sur nos malades et sur leur entourage.

Nous souhaitons garantir la continuité des soins et la sécurité de l'administration des traitements qui reste un objectif primordial. Enfin, par une meilleure collaboration avec le médecin généraliste du patient, les structures de soins à domicile et les différents intervenants, nous pourrions offrir au patient une prise en charge optimale.

## Cible, adaptation de l'itinéraire du patient

### Entre chaque cure

- Consultation chez l'onco-hématologue précédée par la biologie au laboratoire ou par l'équipe mobile à domicile
- Programmation de rdv avec la diététicienne, la psychologue, l'assistante sociale et l'infirmière coordinatrice et autres paramédicaux au besoin
- Si besoin, bilan

### Jour avant la cure

- Appel de l'infirmière pour programmer la cure du lendemain

### Jour de la cure

- La pharmacie hospitalière prépare la médication
- L'infirmière démarre de l'hôpital pour se rendre chez le patient
- Cure donnée en HAD
- Surveillance après la perfusion (de durée variable)

### Jour après la cure

- Appel de l'infirmière pour savoir si tout va bien

## Service d'oncologie – secrétariat

Clinique Saint-Joseph	04 224 89 90
Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
Clinique Notre-Dame Waremme	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00



→ Dr François Renier  
Dr Gauthier Namur  
SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE

# Cancer prostatique : place du radium-223 dichloride (Xofigo®)

Certains patients atteints d'un cancer de la prostate, après une période de sensibilité à un traitement de déprivation androgénique dont la durée peut être très variable, vont développer une résistance à cette «castration chimique». Pour la plupart, l'histoire naturelle de la maladie est alors connue. Ces patients vont développer des métastases osseuses sources de douleurs et de complications (fractures, compression médullaire, troubles hématologiques...) avec une diminution de leur qualité et de leur espérance de vie.

Les options thérapeutiques à ce stade sont multiples et se pose régulièrement la question de la séquence optimale en réunion de concertation multidisciplinaire. La chimiothérapie par Docétaxel, lorsque l'état du patient le permet, conserve une place importante. La prise en charge symptomatique de la douleur est également essentielle mais peut elle-même contribuer au déclin de l'état général, en particulier lorsque le médecin doit recourir à la prescription d'opiacés.

Le traitement par Xofigo® (Bayer) inaugure une nouvelle modalité de radiothérapie métabolique qui utilise des émetteurs de particules

alpha (ici le Radium-223), ce qui confère un double avantage par rapport aux traitements d'ancienne génération qui utilisaient des émetteurs beta (Strontium-89, Samarium-153). D'une part, les émetteurs alpha présentent un transfert d'énergie linéaire élevé, ce qui engendre une fréquence importante de cassures double-brin dans l'ADN des cellules tumorales et donc un effet cytotoxique puissant. D'autre part, le parcours dans la matière de ces particules est très court, inférieur à 100 µm, ce qui minimise les dommages aux tissus sains avoisinants (mœlle osseuse en particulier).

Le Radium-223 est chimiquement très proche du calcium et, comme ce dernier, est incorporé dans les os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, avec une affinité toute particulière pour les régions où le turnover est important. Les métastases ostéocondensantes, typiques du cancer de la prostate, sont donc préférentiellement ciblées.

Les bénéfices d'un traitement par Xofigo® ont été démontrés par une étude randomisée de phase III parue en 2013 dans «The New England Journal of Medicine»<sup>1</sup>. Cette étude prospective réalisée en

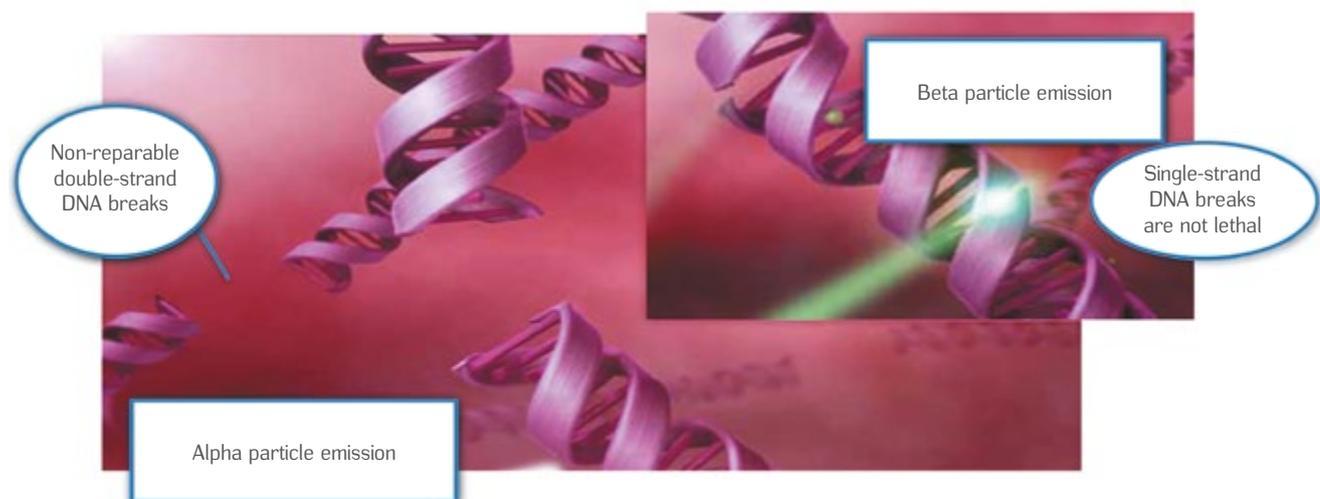
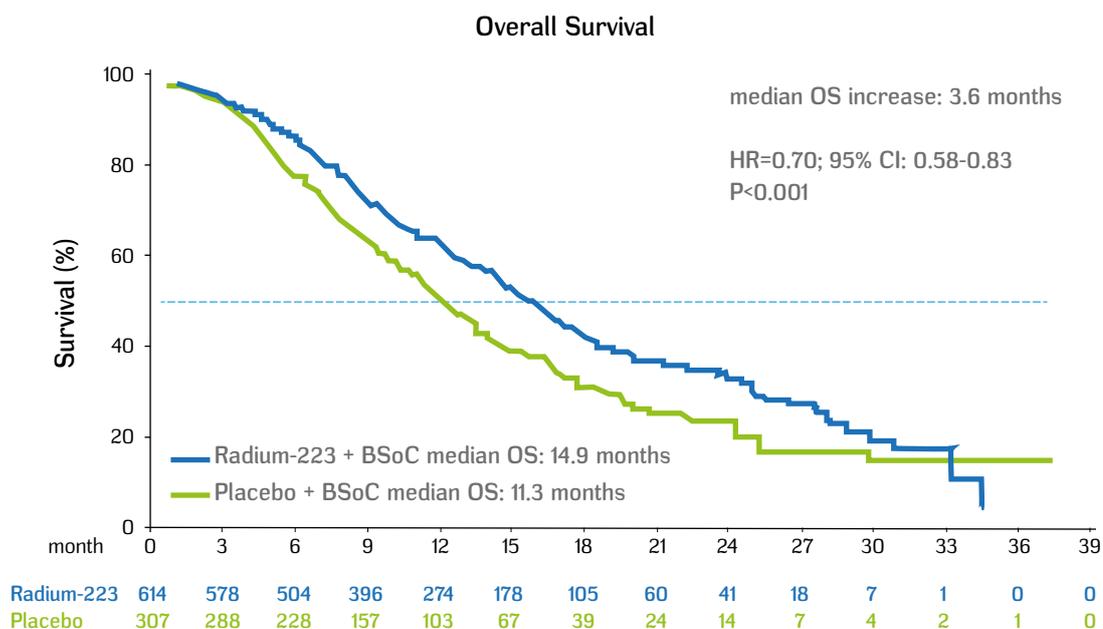


figure 1 – Lewington VJ. *J Nucl Med.* 2005; 46 (suppl):38S-47S. 2.  
McDevitt MR, et al. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25:1341-1351



**The updated analysis confirmed the interim analysis 30% reduction in risk of death for patients in the radium-223 group compared with placebo**

figure 2 – Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23

double aveugle et portant sur 921 patients, démontre au sein du groupe traité par Radium-223 une amélioration de la survie, un allongement du délai avant l'apparition du premier événement squelettique symptomatique (radiothérapie externe à visée antalgique, fracture pathologique, compression médullaire et/ou recours à une intervention chirurgicale orthopédique) ainsi qu'un allongement du délai avant l'utilisation d'opiacés (figure 2). Il est intéressant de noter également qu'une diminution des phosphatases alcalines à la 12<sup>e</sup> semaine<sup>2</sup> de traitement est corrélée positivement à la survie globale et que l'utilisation concomitante de biphosphonates retarde encore l'apparition du premier événement squelettique symptomatique<sup>3</sup>. Bien qu'une diminution significative du taux de PSA soit démontrée au sein de groupe Xofigo®, la proportion de patients présentant une réduction effective du taux de PSA est faible. Ainsi, un consensus européen stipule qu'il est inapproprié d'interrompre ce traitement au profit d'un autre sur la seule base d'une progression du taux de PSA<sup>4</sup>. Les seuls effets secondaires plus fréquemment observés dans le groupe traité par Xofigo® sont la survenue d'une thrombocytopenie (12% vs 6%), d'une neutropénie (5% vs 1%) ou de vomis-

sements (18% vs 14%). Il faut toutefois noter qu'il n'y a pas de majoration du risque de thrombocytopenie ou de neutropénie sévère (grades III/IV). Par ailleurs, le Xofigo® n'augmente pas les effets indésirables hématologiques d'une éventuelle chimiothérapie ultérieure<sup>5</sup>.

Le Xofigo® est indiqué pour traiter les patients souffrant d'un cancer prostatique résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales. La présence d'adénopathies pelviennes d'une taille inférieure à 3 cm est néanmoins tolérée. L'absence de traitement préalable par Docétaxel, qui représentait une condition fortement limitante spécifique à la Belgique, n'est plus requise depuis le 21 octobre 2016<sup>6</sup>. L'utilisation concomitante d'autres traitements tels que radiothérapie externe, biphosphonates et/ou hormonothérapie est autorisée.

Le traitement est administré en ambulatoire par voie intraveineuse à un rythme mensuel, avec un maximum de 6 injections. Les deux sites du CHC où le service de médecine nucléaire est présent, à savoir la clinique Saint-Joseph à Liège et la clinique Sainte-Elisabeth à Heusy,

ont les autorisations requises. Le patient peut immédiatement rentrer chez lui après l'injection. Approximativement 10% de la dose se fixe dans les os. L'activité restante est éliminée de l'organisme, majoritairement dans les selles. Il est ainsi recommandé de respecter quelques règles élémentaires d'hygiène durant les 7 jours qui suivent chaque injection afin d'éviter tout risque de contamination. Comme précédemment évoqué, le très faible parcours des particules alpha fait qu'il n'y a, par contre, pas de risque d'irradiation pour l'entourage du patient. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Une semaine avant chaque injection, le patient est évalué cliniquement par le médecin nucléaire qui sera en charge de l'administration et une prise de sang est réalisée afin d'exclure une contre-indication d'ordre hématologique<sup>7</sup>. L'incontinence fécale est une contre-indication relative. L'apparition d'effets secondaires, bien que peu fréquente, est systématiquement recherchée. Des nausées/vomissements, une accélération transitoire du transit et une recrudescence passagère des douleurs sont possibles durant les premiers jours, surtout après la première injection.

Six patients sont en cours de traitement ou en ont bénéficié au CHC. Ce nombre limité est au moins partiellement tributaire du fait que, comme précédemment signalé, seuls les patients n'ayant pas ou ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par Docétaxel étaient jusque récemment éligibles.

Deux patients présentaient une maladie à un stade très avancé. L'état général n'était pas bon et, pour l'un d'entre eux, nous avons d'ailleurs dû interrompre le traitement après une seule injection car il n'avait plus le minimum requis d'autonomie. L'autre patient par contre, venu en chaise roulante lors de la première consultation, a expérimenté une réduction très significative de ses douleurs, ce qui lui a permis de remarcher dès la première injection.

Les 4 autres patients se sont présentés initialement avec un état général conservé et des douleurs osseuses relativement supportables sous couverture d'antalgiques de classe II. Les phosphatases alcalines et les LDH étaient dans les normes. L'un d'eux a déjà réduit fortement sa consommation d'antalgiques une semaine seulement après la première injection. Aucun effet secondaire, même mineur, n'est actuellement à déplorer.

Notre expérience, encore limitée, semble ainsi supporter l'hypothèse qu'on puisse espérer un bénéfice du Xofigo<sup>®</sup> quel que soit le stade d'évolution de la maladie. Toutefois, même si ce traitement est bien toléré, certains patients en toute fin de vie n'ont plus l'autonomie requise pour le mener à terme. Nous pensons dès lors que, lors des concertations multidisciplinaires, nous pourrions sans doute proposer ce traitement précocement chez certains patients, éventuellement dès les tous premiers signes de progression néoplasique sous castration.

## Service de médecine nucléaire – secrétariat

Clinique Saint-Joseph	04 224 88 30
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 50

## Références

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213-23.
2. Sartor O, et al. *J Clin Oncol*. 2013; (31): (suppl; abstr 5080).
3. Coleman R, et al. *Ann Oncol*. 2013; (49): (suppl 2; abstr 2876).
4. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer*. 2014; 50(9): 1617-27.
5. Sartor O, et al. *Ann Oncol*. 2012; 23 (suppl; abstr 936P).
6. Arrêté ministériel du 13 octobre 2016 publié au moniteur belge le 21 octobre 2016 [C - 2016/22418], p.71309.
7. Xofigo<sup>®</sup> (radium Ra 223 dichloride) solution for injection Summary of Product Characteristics (SmPC). Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; 2013.

# LES



# OF



**VIVACITÉ**  
MA RADIO COMPLICITÉ

## Jérôme de Warzée

Théâtre de Liège - Place du XX Août

### 10 novembre 2017 à 20h

Représentation  
exceptionnelle  
au profit de  
l'Espace +



RÉSERVATION OBLIGATOIRE par mail : [anne.lambert@chc.be](mailto:anne.lambert@chc.be) ou par téléphone : 0492 25 14 95  
PAF : 30€/personne - 50€/formule VIP (spectacle + dégustation bières ou vin)





# un réseau de soins proche de vous



**Clinique Saint-Joseph**  
rue de Hesbaye 75  
4000 Liège  
**04.224.87.81**  
(ligne prioritaire pour les médecins  
généralistes)

1



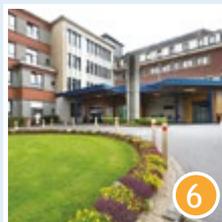
**Clinique Notre-Dame**  
rue Basse Hermalle 4  
4681 Hermalle /s Argenteau  
**04.374.73.37**  
(ligne prioritaire pour les médecins  
généralistes)

5



**Clinique de l'Espérance**  
rue Saint-Nicolas 447-449  
4420 Montegnée  
**04.224.91.11**  
(central téléphonique\*)

2



**Clinique Sainte-Elisabeth**  
rue de Naimeux 17  
4802 Heusy  
**087.21.31.11**  
(central téléphonique\*)

6



**Clinique Saint-Vincent**  
rue François Lefèbvre 207  
4000 Rocourt  
**04.239.41.11**  
(central téléphonique\*)

3



**Clinique Notre-Dame**  
rue de Sélys-Longchamps 47  
4300 Waremme  
**019.32.97.00**  
(ligne prioritaire pour les médecins  
généralistes)

4



\* Les appels émis par les médecins généralistes seront pris en priorité sur base de la reconnaissance de leur numéro de téléphone.



**7** La future  
clinique  
du MontLégia

[www.chc.be](http://www.chc.be)

