

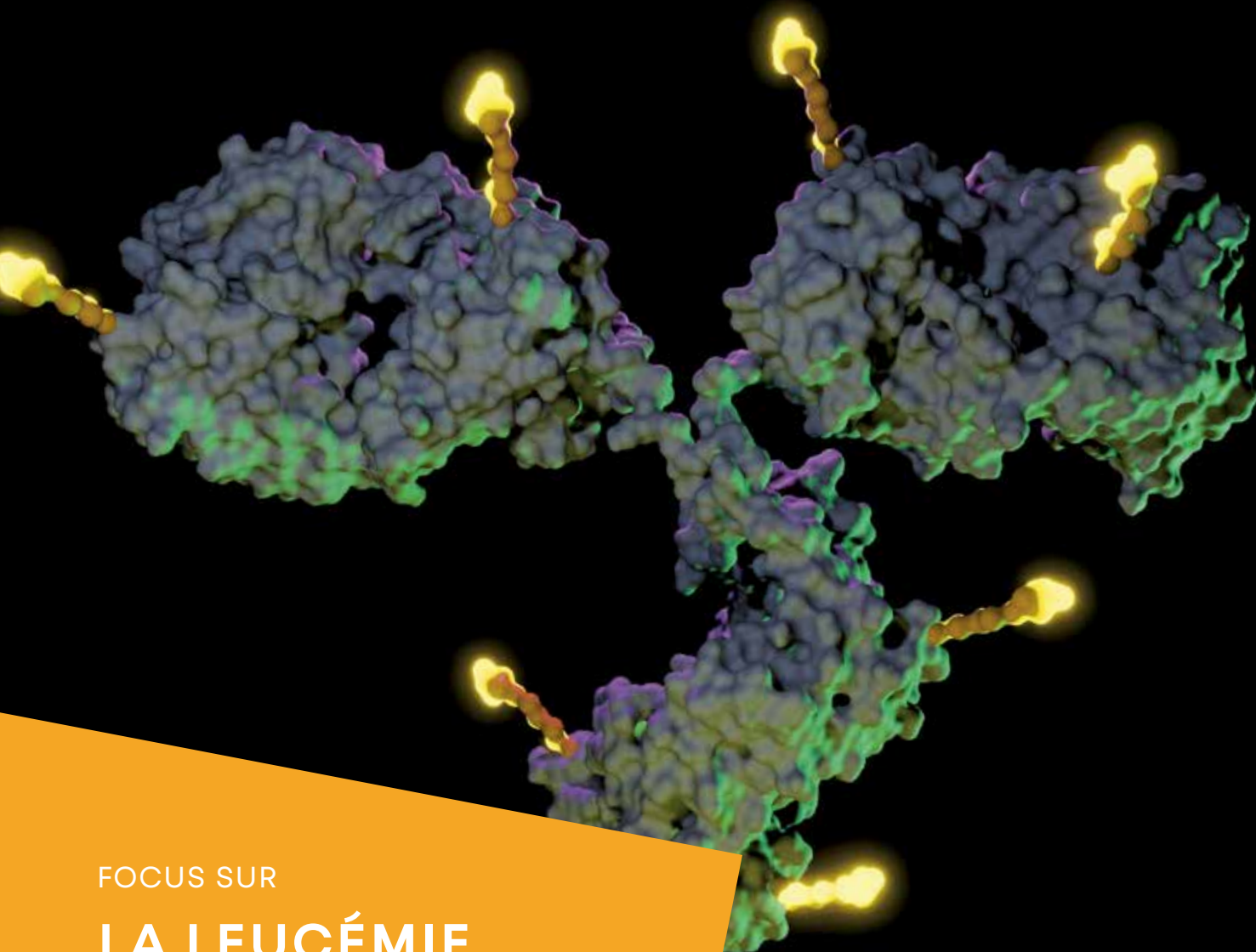
ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

juin
2026

#17

PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL



FOCUS SUR

LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

CAS CLINIQUE

LA MALADIE
D'ERDHEIM-CHESTER

LE POINT SUR

LES BONNES PRATIQUES
DANS LA PRISE EN CHARGE
DE MÉLANOMES

CHO
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

- 4 Maladie d'Erdheim-Chester :
présentation d'un cas rare**
Dr Luc Longrée, hématologie
- 9 La leucémie lymphoïde chronique :
prise en charge en 2025**
Dr Renaud Roufosse, hématologie
- 17 Les bonnes pratiques dans la prise en
charge des tumeurs cutanées de type
mélanome**
Dr Marie Scheen, hématologie
- 25 La place de la nutrition en oncologie**
Dr Felice Florence, gastroentérologie et
hématologie
- 29 Vitamine D et cancer : Le point en 2025**
Dr Christian Focan, hématologie
- 36 L'émergence des anticorps conjugués,
un nouvel espoir dans la prise en charge
du cancer de l'ovaire résistant au
platine ?**
Dr Marie Scheen, hématologie
- 42 Applications et interprétation du
PET-CT au FDG chez les patients sous
immunothérapie**
Dr Gauthier Namur, médecine nucléaire
- 46 Normes PIC/S et oncologie : accélération
vers 2026 et centralisation à la Clinique
CHC MontLégia**
Benoît Joly, pharmacie
- 48 Flashes info**
- 53 News**

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

COMITÉ DE RÉDACTION
Drs Christophe Chantrain,
Florence Dôme, Christian Focan,
Marie-Pascale Graas, Gauthier Namur,
Minh-Tuan Nguyen Khac,
Quentin Perlot, Olivier Plomteux,
Pascal Wolter

**COORDINATION
SCIENTIFIQUE**
Dr Christian Focan, PhD
Audrey Courtois, Nancy Garbacki,
PhDs

RÉALISATION
Service communication
du Groupe santé CHC

ILLUSTRATIONS
Groupe santé CHC,
Getty images, iStock

GRAPHISME
www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE
stereotype

TIRAGE :
2.250 exemplaires. Encre végétale

ISSN : BD 60.688

**Votre abonnement à la Revue
d'actualités hématologie-oncologie**

**Vous ne souhaitez plus recevoir
l'exemplaire papier de notre revue ?**

Vous la lisez en ligne sur chc.be ?

**Faites-le nous savoir en envoyant un mail
à emmanuelle.delcalzo@chc.be.**





Dr Marie-Pascale Graas – hématologie – Groupe santé CHC
 Pr Christophe Chantrain – hématologie et immunologie pédiatriques – Groupe santé CHC
 Audrey Courtois, PhD – hématologie – Groupe santé CHC
 Dr Florence Dôme – anatomie pathologique – Groupe santé CHC
 Dr Christian Focan – hématologie – Groupe santé CHC
 Nancy Garbacki, PhD – hématologie – Groupe santé CHC
 Dr Gauthier Namur – clinique du sein et médecine nucléaire – Groupe santé CHC
 Dr Minh-Tuan Nguyen Khac – neurochirurgie – Groupe santé CHC
 Dr Quentin Perlot – hématologie – Groupe santé CHC
 Dr Olivier Plomteux – gastroentérologie – Groupe santé CHC
 Dr Pascal Wolter – oncologie médicale – St. Josef Klinik – St-Vith

Dans un contexte d'évolution rapide des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, ce nouveau numéro de notre revue d'actualités hématologiques propose un panorama riche, concret et ancré dans la pratique. À travers dix contributions, nos équipes partagent des mises au point actuelles et des retours d'expérience, avec un objectif commun : améliorer la qualité, la sécurité et la coordination de la prise en charge.

La présentation d'un cas de maladie d'Erdheim-Chester illustre la complexité des pathologies rares, souvent multisystémiques, dont le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire. Elle met en évidence l'impact majeur de la médecine de précision et des thérapies ciblées sur le pronostic.

La mise au point sur la leucémie lymphoïde chronique rappelle les principes de surveillance et les indications de traitement, tout en soulignant la transformation profonde apportée par les thérapies ciblées. L'individualisation des stratégies selon le profil biologique et les comorbidités devient centrale, avec un rôle important du médecin généraliste dans le suivi, la prévention des infections et la vaccination.

L'article consacré au mélanome propose une synthèse pratique, de la prévention au repérage précoce, jusqu'aux avancées thérapeutiques des stades à haut risque ou métastatiques. Il met en lumière l'essor des stratégies adjuvantes et néoadjuvantes, ainsi que les particularités du mélanome uvéal.

Ce numéro souligne aussi l'importance des soins de support. L'article dédié à la nutrition rappelle que la dénutrition reste fréquente et qu'elle influence directement la tolérance des traitements et la qualité de vie. La vitamine D fait l'objet d'une mise au point nuancée, centrée sur la fréquence des déficits et l'intérêt d'une supplémentation raisonnée, particulièrement pertinente en médecine générale.

L'article consacré au cancer de l'ovaire met en avant l'émergence des anticorps conjugués, avec le mirvetuximab soravtansine, illustrant le dynamisme actuel des traitements systémiques guidés par la caractérisation tumorale, notamment en situation de résistance.

Par ailleurs, nous avons le plaisir de souligner une excellente nouvelle institutionnelle : le service d'onco-gynécologie du Groupe santé CHC a récemment obtenu l'accréditation ESGO niveau A en chirurgie avancée du cancer de l'ovaire. Cette reconnaissance européenne atteste du haut niveau d'expertise chirurgicale, de la qualité de la prise en charge multidisciplinaire et du respect de critères exigeants en matière d'organisation des soins et de résultats cliniques. Cette accréditation vient récompenser l'engagement de l'ensemble de l'équipe d'onco-gynécologie du Groupe santé CHC dans l'amélioration continue des soins apportés aux patientes atteintes de cancer de l'ovaire.

L'évolution des pratiques concerne également nos outils d'évaluation. L'article sur le PET/CT au FDG chez les patients sous immunothérapie propose un éclairage essentiel sur les réponses atypiques et la détection des toxicités immuno-induites, renforçant la cohérence du suivi clinique.

Enfin, la contribution de la pharmacie hospitalière met en lumière un enjeu majeur de qualité et de sécurité : l'application des normes PIC/S et l'organisation future autour de la centralisation des préparations de chimiothérapie à la Clinique CHC MontLégia en 2026, avec un modèle de préparation anticipée à J-1 nécessitant une coordination renforcée.

Deux info flash complètent ce numéro avec des messages courts et actuels : l'un sur le moment optimal d'administration de l'immunothérapie dans le cancer pulmonaire non à petites cellules, l'autre sur l'évolution des standards thérapeutiques dans les cancers urothéliaux avec le remboursement d'une nouvelle association en première ligne.

Ces contributions témoignent de notre volonté commune de faire progresser une oncologie plus personnalisée, plus coordonnée et plus humaine. Bonne lecture !

Maladie d'Erdheim-Chester : présentation d'un cas rare



Drs Luc Longrée, Quentin Perlot, Christian Focan – service d'hémo-oncologie
Dr Bruno Raskinet – service de cardiologie
Dr Pierre Lamborelle – service d'imagerie médicale
Drs Michel Reginster et Noëlla Bletard – service d'anatomie pathologique
Dr Clémence Deprez – service de médecine interne

INTRODUCTION

La maladie d'Erdheim-Chester (ECD) est une histiocytose non Langerhansienne rare, initialement décrite en 1930 par Erdheim et Chester comme une granulomatose lipidique⁽¹⁾. Longtemps considérée comme bénigne, elle est désormais classée parmi les néoplasmes dérivés du système monocyte-macrophage depuis la révision de la classification des histiocytoses en 2016⁽²⁾.

À ce jour, environ 1.500 cas ont été rapportés dans la littérature mondiale^(3,4). Une étude géo-épidémiologique récente⁽³⁾, menée en France et en Italie, a mis en évidence une surreprésentation géographique de la maladie dans certaines zones à faible indice de développement socio-économique, notamment le sud de l'Italie et le centre de la France.

Nous rapportons ici le cas d'une patiente récemment prise en charge à la Clinique CHC MontLégia, et en profitons pour rappeler les principales caractéristiques cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de cette entité rare.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

La patiente, âgée de 63 ans, présente comme antécédents un diabète insipide central diagnostiqué en 2018 (avec imagerie hypophysaire normale), un prédiabète et une hypothyroïdie, tous trois traités.

Elle est admise fin décembre 2024 au service de cardiologie pour une péricardite constrictive, ayant nécessité un drainage chirurgical. L'analyse histologique du péricarde met en évidence un tissu fibreux infiltré par de nombreuses cellules de type macrophage (histiocytes) exprimant le marqueur CD68 en immunohistochimie (IHC).

Le PET-CT (figures 1a et b) et le CT-scan abdominal (figure 1c), réalisés en janvier 2025, révèlent des infiltrats hypermétaboliques bilatéraux périrénaux, ainsi qu'une atteinte des muscles psoas et iliaques, dont une masse mesurant 6 x 3 cm au niveau du psoas gauche. Une autre masse est visualisée en région rétro-orbitaire gauche.

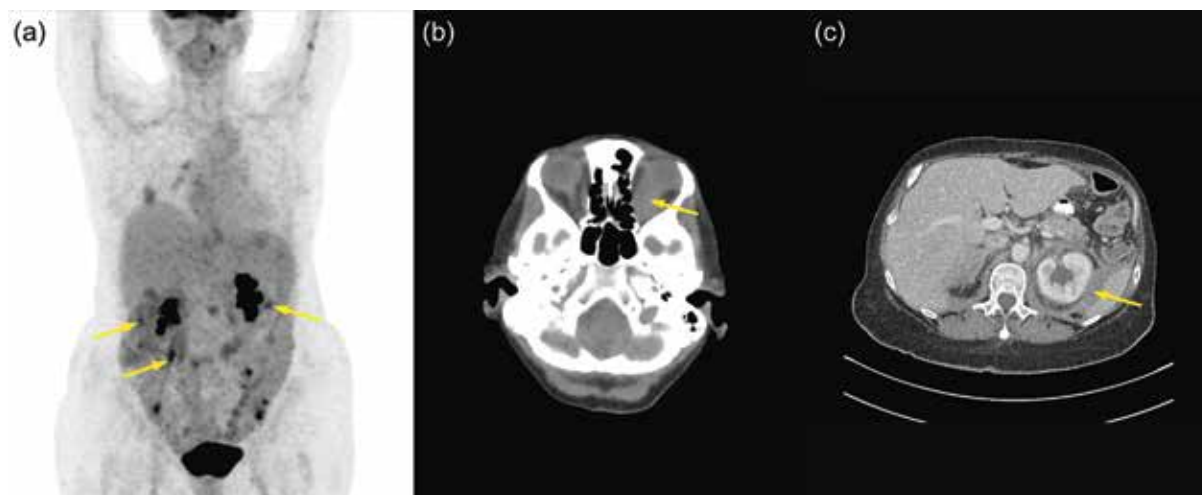


figure 1 – La tomographie par émission de positons (PET-CT) objective des lésions impliquant (a) le psoas gauche, les infiltrats périrénaux bilatéraux, et (b) la région rétro-orbitaire gauche. Le CT-scan abdominal (c) met en évidence une infiltration périrénale gauche.

La scintigraphie osseuse objective des remaniements ostéoblastiques diffus au niveau des tibias, du tiers distal du radius droit et des fémurs (figure 2). La biopsie osseuse est revenue normale.



figure 2 – La scintigraphie osseuse révèle un remaniement osseux au niveau des tibias et des tiers distaux du radius droit et des fémurs.

Une IRM cérébrale confirme une lésion expansive hyper-vascularisée de 23 mm entourant le nerf optique gauche (figure 3).

La biopsie du muscle psoas montre, par coloration à l'hématoxyline-éosine, des remaniements fibro-inflammatoires chroniques avec quelques éosinophiles (figure 4a). L'IHC montre une forte expression des marqueurs histiocytaires CD68 et facteur XIIIa (figure 4b), avec absence d'expression du CD1a et du S100 (figure 4c). Les marqueurs tumoraux classiques sont négatifs.

En biologie moléculaire, une mutation BRAF V600E est détectée, présente dans environ 5% des allèles analysés. Aucune réorganisation clonale des gènes d'immunoglobuline de type B n'a été mise en évidence, écartant un processus lymphoïde malin.

L'ensemble des résultats cliniques, radiologiques, histologiques et moléculaires permet de poser un diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester.

Début mars 2025, la patiente est à nouveau hospitalisée pour une altération de l'état général, accompagnée de fièvre, de douleurs abdominales et de douleurs rétro-orbitaires gauches. L'examen clinique est sans particularité. Les examens biologiques montrent une anémie (Hb: 7,9 g/dL) et un syndrome inflammatoire marqué avec leucocytose et thrombocytose.

Un traitement par dexaméthasone 10 mg/jour est initié début mars. Par ailleurs, un traitement ciblé par vemurafenib (Zelboraf®) — un inhibiteur de BRAF, habituellement utilisé dans le mélanome — est mis en place à titre compassionnel (2 x 240 mg deux fois par jour), avec l'accord du laboratoire Roche.

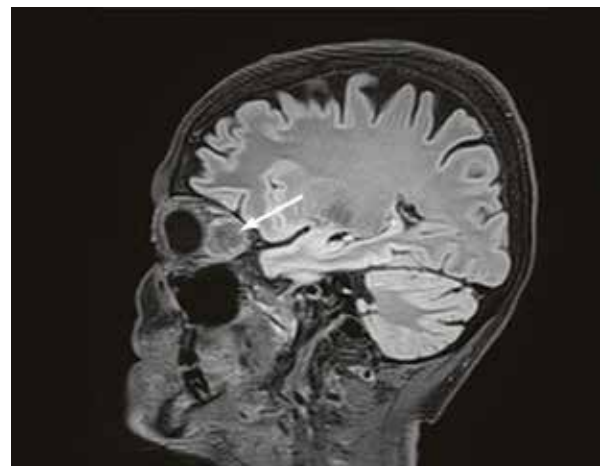


figure 3 – Une masse rétro-orbitaire gauche est observée par IRM cérébrale.

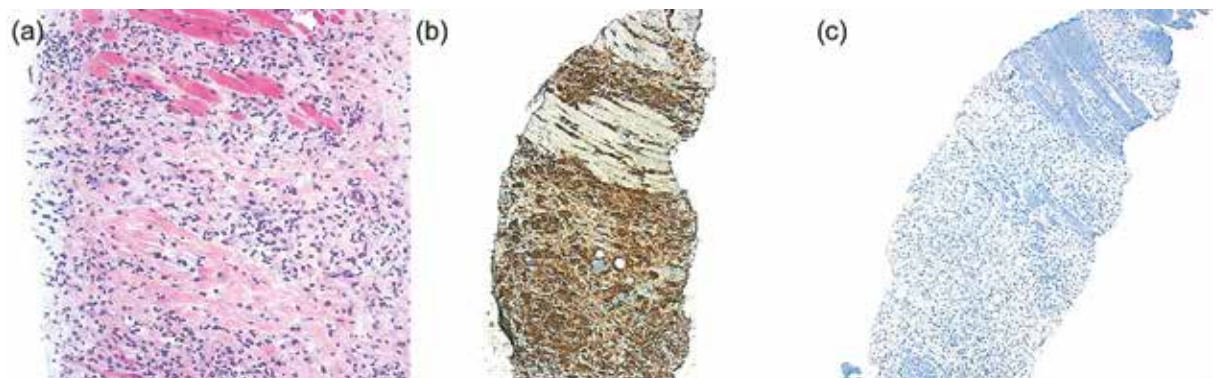


figure 4 – (a) Section de biopsie du psoas colorée à l'hématoxyline-éosine; (b) section de biopsie du psoas révélant (b) le marquage positif du facteur XIIIa des histiocytes et (c) l'absence de détection de CD1 (cellules de Langerhans).

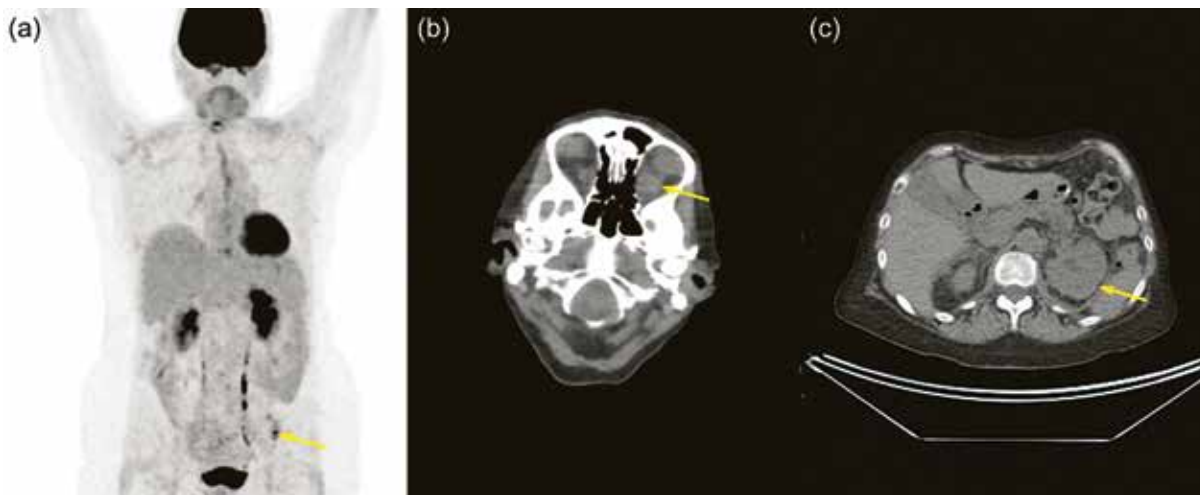


figure 5 – Comparativement à l'examen PET-CT réalisé en janvier, (a) la réponse métabolique est subtotale au niveau des muscles psoas avec persistance d'un foyer hypermétabolique au niveau du muscle psoas gauche, au-devant de l'aile iliaque, et jugée complète pour (b) la lésion rétro-orbitaire gauche et (c) l'infiltration des fascias périrénaux.

Début juin 2025, l'évolution clinique est favorable. Un contrôle par PET-CT (figure 5) a été réalisé et a montré une excellente réponse au traitement.

DISCUSSION

• Aspects cliniques

La maladie d'Erdheim-Chester (ECD) présente une expression clinique très variable, allant de formes asymptomatiques découvertes fortuitement à des atteintes multisystémiques graves et potentiellement fatales⁽⁵⁾. Bien que les douleurs des os longs soient le symptôme le plus fréquent, tous les organes peuvent être concernés.

Les imageries par CT-scan et PET-CT révèlent généralement des anomalies typiques, dues aux infiltrations tissulaires par des cellules hypermétaboliques⁽⁵⁻⁷⁾. Dans près de 50% des cas, les reins, le système nerveux central, la glande pituitaire et le cœur sont touchés. D'autres atteintes, plus rares mais décrites, concernent les poumons (œdème interstitiel), la peau, les os, le péricarde ou les régions rétro-orbitaires^(4,5,8,9).

Le système cardiovasculaire est fréquemment atteint, notamment par des infiltrations péricardiques (pouvant évoluer vers une tamponnade), périartérielles (touchant les artères rénales ou coronaires), ou myocardiques. Des atteintes valvulaires sont également décrites. Dans notre cas, la patiente a été initialement hospitalisée pour une péricardite constrictive, complication rare mais bien documentée dans l'ECD⁽⁹⁾.

L'infiltration des régions orbitales survient dans environ 25% des cas, pouvant entraîner une exophtalmie bilatérale^(4-8,10). Notre sujet présente une masse rétro-orbitaire gauche mise en évidence à l'IRM, expliquant ses douleurs localisées.

L'atteinte cérébrale peut être diffuse et variable, intéressant les méninges, le parenchyme cérébral et l'axe hypothalamo-pituitaire⁽⁶⁻⁸⁾. Ces infiltrations expliquent souvent un diabète insipide, complication fréquente de l'ECD⁽⁴⁾. C'était le cas chez notre patiente, diagnostiquée plusieurs années auparavant, bien avant que le diagnostic global ne soit posé.

Sur le plan ostéo-articulaire, l'ECD se manifeste souvent par une sclérose diaphysaire, un épaississement cortical et une fixation diffuse à la scintigraphie osseuse^(5,8). Ici, la scintigraphie a révélé des remaniements osseux au niveau des tibias, des fémurs et du radius droit, signes caractéristiques de la maladie.

Enfin, une atteinte périrénale bilatérale a été identifiée par PET-CT, sous forme d'infiltrats hypermétaboliques autour des reins et des muscles psoas, confirmant l'extension multisystémique de la pathologie dans ce cas.

• Pathologie

Sur le plan anatomo-pathologique, la maladie d'Erdheim-Chester (ECD) est une histiocytose systémique lipogranulomateuse^(4,8,10). Longtemps considérée comme bénigne, elle est aujourd'hui reconnue comme une pathologie néoplasique d'origine myéloïde. Bien qu'il s'agisse d'une histiocytose non Langerhansienne, elle est classée, selon la *Histiocyte Society* (2016), dans le groupe des histiocytoses Langerhansiennes en raison de certaines similarités cliniques et génétiques⁽²⁾.

L'ECD peut coexister avec d'autres histiocytoses, telles que :

- l'histiocytose à cellules de Langerhans (LCH)
- la maladie de Rosai-Dorfman-Destombes
- ou encore la réticulohistiocytose⁽²⁾

Histologiquement, la maladie se caractérise par une infiltration tissulaire d'histiocytes matures chargés de lipides — souvent décrits comme macrophages mousseux (*foamy histiocytes*) —, parfois accompagnés de cellules géantes de Touton, sur un fond inflammatoire fibrosé, plus ou moins dense⁽¹⁰⁾.

En immunohistochimie (IHC), le profil typique comprend :

- une positivité des marqueurs macrophagiques : CD68, CD163, CD14
- une positivité fréquente du CD4, parfois exprimé par les histiocytes dans ce contexte
- une négativité constante des marqueurs de Langerhans : CD1a, Langerin (CD207) et S100

Les analyses histologiques et immunohistochimiques réalisées sur les biopsies péricardique et musculaire (psoas) de notre patiente étaient compatibles avec ce profil.

Sur le plan moléculaire, l'ECD est fréquemment associée à des mutations activatrices de la voie des MAP kinases, en particulier :

- la mutation BRAF V600E, retrouvée dans près de 50 % des cas
- mais aussi des altérations de NRAS, KRAS, MAP2K1 (MEK1) ou PIK3CA⁽⁶⁾

Dans notre cas, une mutation BRAF V600E a été identifiée, confirmant le caractère clonal de la prolifération histiocyttaire et ouvrant la voie à une thérapie ciblée.

• Traitement

Les traitements conventionnels de la maladie d'Erdheim-Chester — incluant les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chimiothérapie, notamment la cladribine (un analogue des purines inhibant la synthèse et la réparation de l'ADN) — ont généralement montré une efficacité très limitée^(4,6,7,11). L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, ou l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, se sont aussi avérés peu utiles⁽¹¹⁾. L'administration d'interféron alfa a été considérée durant quelques années comme le meilleur traitement en première ligne pour l'ECD : une analyse de survie sur une série de 53 patients avait en effet montré que cette thérapie était un facteur prédictif indépendant de survie (*hazard ratio* = 0,32 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,14–0,70 ; $p = 0,006$)⁽¹²⁾.

Dans certains cas, une prise en charge chirurgicale ou une intervention percutanée ciblée peut être utile à visée palliative ou symptomatique, notamment pour le traitement de complications telles que l'hydronéphrose, l'exophtalmie ou les atteintes méningées localisées.

Chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600E, le pronostic s'est considérablement amélioré grâce à l'introduction de thérapies ciblées, en particulier :

- le vemurafenib, un inhibiteur de BRAF initialement utilisé dans le mélanome, approuvé pour l'ECD aux États-Unis depuis 2019^(6,13,14)
- et plus récemment le cobimétinib, un inhibiteur oral de MEK1/2, approuvé en 2022⁽⁶⁾

Ces traitements permettent dans de nombreux cas une réduction significative de la masse tumorale, une stabilisation de la maladie et une amélioration rapide des symptômes.

Toutefois, ces molécules ne sont pas remboursées en Belgique dans cette indication. Dans le cas de notre patiente, la firme Roche, commercialisant le vemurafenib (Zelboraf®), a accepté une délivrance à titre compassionnel, permettant l'initiation d'un traitement ciblé.

En raison du nombre restreint de cas rapportés, les données de survie restent limitées, mais certains travaux estiment :

- une mortalité globale autour de 60 %
- une survie médiane de 13,5 ans
- et une survie à 5 ans de 83 %⁽⁴⁾

Les principales causes de décès sont la fibrose pulmonaire et la décompensation cardiaque^(4,8).

CONCLUSION

La maladie d'Erdheim-Chester (ECD) est une histiocytose non Langerhansienne rare et souvent multisystémique, dont le diagnostic repose sur une combinaison d'imagerie, d'histologie et de biologie moléculaire. Le cas présenté illustre une forme étendue d'ECD, initialement révélée par une péricardite constrictive, et confirmée par la mise en évidence d'une mutation BRAF V600E. La réponse clinique au traitement par vemurafenib chez notre patiente reste à évaluer dans le temps, sous surveillance étroite. Ce cas permet néanmoins de souligner l'intérêt croissant des thérapies ciblées dans la prise en charge de cette entité encore mal connue et l'importance d'une approche pluridisciplinaire face à des présentations cliniques atypiques.

RÉFÉRENCES

1. Chester W. Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch path Anat* 1930; 279:561–602.
2. Emile J-F, Ablu O, Fraitag S, *et al.* Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127:2672–81.
3. Peyronel F, Haroche J, Campochiaro C, *et al.* Epidemiology and geographic clustering of Erdheim-Chester disease in Italy and France. *Blood* 2023; 142:2119–23.
4. Abdelfattah AM, Arnaout K, Tabbara IA. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review. *Anticancer Res* 2014; 34:3257–61.
5. Benson JC, Vaubel R, Ebne BA, *et al.* Erdheim-Chester Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023; 44:505–10.
6. Cohen Aubart F, Idbah A, Emile J-F, *et al.* Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. *Neuro-Oncology* 2021; 23:1433–46.
7. Qazi MS, Ahmad A, Mukhtiar M, *et al.* Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease and their management: A scoping review. *Medicine* 2025; 104:e41932.
8. Veysier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, *et al.* Erdheim-Chester Disease Clinical and Radiologic Characteristics of 59 Cases. *Medicine* 1996; 75:157–69.
9. Chahine J, Alzubi J, Alnajjar H, *et al.* Erdheim-Chester Disease: a Rare but Important Cause of Recurrent Pericarditis. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22:75.
10. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, *et al.* The histopathology of Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Modern Pathology* 2018; 31:581–97.
11. Haroche J, Papo M, Cohen-Aubart F, *et al.* La maladie d'Erdheim-Chester, une néoplasie myéloïde inflammatoire. *La Presse Médicale* 2017; 46:96–106.
12. Arnaud L, Hervier B, Néel A, *et al.* CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011; 117:2778–82.
13. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F, *et al.* Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013; 121:1495–500.
14. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, *et al.* Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol* 2018; 4:384.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

La leucémie lymphoïde chronique : prise en charge en 2025



Dr Renaud Roufosse

service d'oncohématologie – CHC

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la forme la plus fréquente de leucémie dans le monde occidental, avec une incidence de 4,2/100.000 habitants/an. Cette incidence augmente jusqu'à plus de 30/100.000 habitants/an dans la population âgée de 80 ans et plus. L'âge moyen au diagnostic est de 72 ans et seuls 10% des cas ont moins de 55 ans. Il existe une susceptibilité génétique dans cette maladie, puisque les apparentés ont 6 à 9 fois plus de risque de développer la maladie.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est établi selon les critères suivants⁽¹⁾:

- Présence de plus de 5.000 lymphocytes B monoclonaux dans le sang circulant, confirmée par une analyse de cytométrie en flux (mise en évidence d'une restriction au niveau des chaînes légères)
- Les cellules leucémiques mises en évidence sur une goutte de sang sont typiquement petites, ressemblent à des lymphocytes matures et présentent un noyau dense avec une chromatine partiellement agrégée

En l'absence d'adénopathie, d'organomégalie, de cytopénie ou de symptômes, la présence de moins de 5.000 lymphocytes B monoclonaux définit une «lymphocytose B monoclonale» qui peut être détectée chez des patients dont le compte sanguin est normal, et dont la fréquence augmente avec l'âge.

STADE ET CALCUL DE RISQUE

Le stade de la maladie est défini selon la classification RAI (US) ou de Binet (Europe) (tableau 1)⁽¹⁾.

Pour les malades en stade Binet A ou B, soit en maladie débutante, il n'est pas nécessaire d'établir leur risque car ils ne nécessitent pas de prise en charge thérapeutique.

Seuls les patients en stade Binet C, soit en maladie avancée, nécessitent des examens complémentaires avant leur prise en charge thérapeutique.

Ces examens comprennent :

- Un examen clinique complet y compris la recherche d'adénopathie ou d'une splénomégalie
- Une prise de sang avec un sang complet, un dosage des LDH, une recherche d'hémolyse (test de Coombs, dosage de l'haptoglobine et des bilirubines)
- Des sérologies pour l'hépatite B et C, le VIH et cytomégalovirus
- Des tests pour une médecine personnalisée (tableau 2)
 - FISH à la recherche d'une délétion du chromosome 17 (del17p) affectant l'expression de la protéine p53
 - Analyse moléculaire pour déterminer le statut mutationnel de la chaîne légère des immunoglobulines (IgH)
 - Une imagerie thoracique, de préférence par CT-scan, pour évaluer la charge tumorale et ainsi définir le risque de syndrome de lyse tumorale

Les patients dont la maladie exprime une délétion 17p ou une anomalie de TP53 ont le pronostic le plus mauvais, du moins au temps de la chimiothérapie, avec une espérance de vie entre 2 et 5 ans. Le pronostic de ces patients a été considérablement amélioré avec l'introduction des inhibiteurs de la protéine de Bruton (iBTK) et de BCL2. Néanmoins, la présence d'une mutation de TP53 continue de péjorer le pronostic.

tableau 1 – STADIFICATION DE LA LLC SELON LES CLASSIFICATIONS DE BINET ET DE RAI

SYSTÈME BINET	
A :	Hb \geq 100 g/L, plaquettes \geq 100 $\times 10^9$ /L, <3 sites ganglionnaires impliqués
B :	Hb \geq 100 g/L, plaquettes \geq 100 $\times 10^9$ /L, \geq 3 sites ganglionnaires impliqués
C :	Hb <100 g/L ou plaquettes <100 $\times 10^9$ /L
SYSTÈME RAI	
Risque faible (0) :	Lymphocytose $>5 \times 10^9$ /L
Risque intermédiaire (I/II) :	Lymphocytose plus adénopathie (I) ou hépatomégalie / splénomégalie avec ou sans adénopathie (II)
Haut risque (III/IV) :	Lymphocytose et Hb <10 g/L (III) ou plaquettes <100 $\times 10^9$ /L (IV), avec ou sans adénopathie/organomégalie

Critères cliniques et biologiques permettant de définir le stade de la LLC selon les systèmes Binet (A–C) et RAI (0–IV), en fonction notamment de l'atteinte ganglionnaire/organomégalie et des paramètres hématologiques (hémoglobine et plaquettes).

tableau 2 – TESTS DE MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LA LLC: BIOMARQUEURS, MÉTHODES ET UTILITÉ CLINIQUE

BIOMARQUEUR	MÉTHODE	UTILISATION
Mutation TP53 ou del(17p)	FISH et Sanger ou NGS	Plus forte pertinence pronostique et prédictive avec del(17p)
IGHV	Sanger ou NGS	Forte preuve pronostique; preuve prédictive pour CIT
Caryotype complexe	Bande chromosomique	Pertinence pronostique et prédictive possible mais pas encore établie prospectivement

Principaux biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs (anomalies de TP53/del(17p), statut IGHV, caryotype complexe), méthodes d'analyse (FISH, séquençage Sanger/NGS, cytogénétique conventionnelle) et implications pour l'orientation thérapeutique.

Enfin, la présence d'un caryotype complexe, défini par plus de 3 anomalies génétiques dans les cellules leucémiques, représente également un facteur de mauvais pronostic.

À peu près 60 % des patients nécessitant un traitement ont un statut IgH non muté. Les cellules leucémiques présentant ce statut ont une plus grande instabilité génétique que celles avec un statut IgH muté, avec un plus grand risque de présenter des anomalies génétiques défavorables. La survie globale et temps nécessaire à la mise en route d'un traitement sont significativement plus courts dans ce groupe de patients.

BUT DU TRAITEMENT

La leucémie lymphoïde chronique reste à l'heure actuelle une maladie incurable dans la plupart des cas. Dans ces conditions, le but de la prise en charge thérapeutique est l'amélioration de la qualité de vie et la prolongation de la survie. Des paramètres tels que le taux de réponse, le statut de la maladie résiduelle et la survie sans progression sont des informations importantes dans les études, mais moins dans la vie de tous les jours. Chez la plupart des patients, la survie dépend des effets et du séquençage des traitements tout au long de l'évolution de la maladie⁽²⁻⁴⁾.

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DÉBUTANTE

De manière standardisée, la prise en charge des maladies débutantes (stade Binet A) ou non actives (stade Binet B) est une attitude attentiste de surveillance⁽²⁻⁴⁾.

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE AVANCÉE

La plupart des patients avec une maladie avancée tirent profit de la mise en route de leur traitement, mais certains (de stade Binet B) peuvent être monitorés jusqu'au développement de critères de progression ou de maladie symptomatique.

Ceux-ci comprennent :

- Signes évidents de dysfonctionnement de la moelle osseuse avec présence ou aggravation d'une anémie ou d'une thrombocytopénie. Un taux d'hémoglobine < 10 g/dL ou une thrombopénie < 100.000/mm³ sont les taux « cut-off »

- Splénomégalie massive (6 cm sous le rebord costal ou plus) ou symptomatique
- Adénopathie(s) massive(s) ou progressive(s) (>10 cm) ou symptomatique(s)
- Envahissement extra-ganglionnaire symptomatique (par exemple, épanchement pleural)
- Symptômes généraux, dits « tumoraux » ou « symptômes B », liés à la maladie (asthénie définie par un score PS > 2, perte de poids non volontaire de plus de 10 % ou perte d'appétit, fièvre supérieure à 38 °C depuis plus de 2 semaines sans évidence d'infection active, sudations nocturnes profuses depuis plus d'un mois, sans évidence d'infection active)

THÉRAPIE DE 1^{RE} LIGNE

Pour la thérapie initiale, différentes stratégies sont disponibles et sont montrées dans la figure 1.

L'immunochimiothérapie par FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide et Rituximab) a été un standard de traitement chez les patients jeunes sans comorbidités pendant des années mais les données de 3 études randomisées et contrôlées (E1912, FLAIR et CLL13) ont démontré que la survie sans progression est plus longue chez les patients exposés aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) ou aux inhibiteurs de BCL2 (vénetoclax) en comparaison à ceux exposés à la chimiothérapie. La survie globale est également meilleure⁽⁶⁾. Tandis que ces agents ciblés ne sont pas sans toxicité, les effets secondaires de ces thérapies peuvent être minimisés en tenant compte des comorbidités au moment de la prise de décision thérapeutique, et par l'application de précautions particulières (tableau 3).

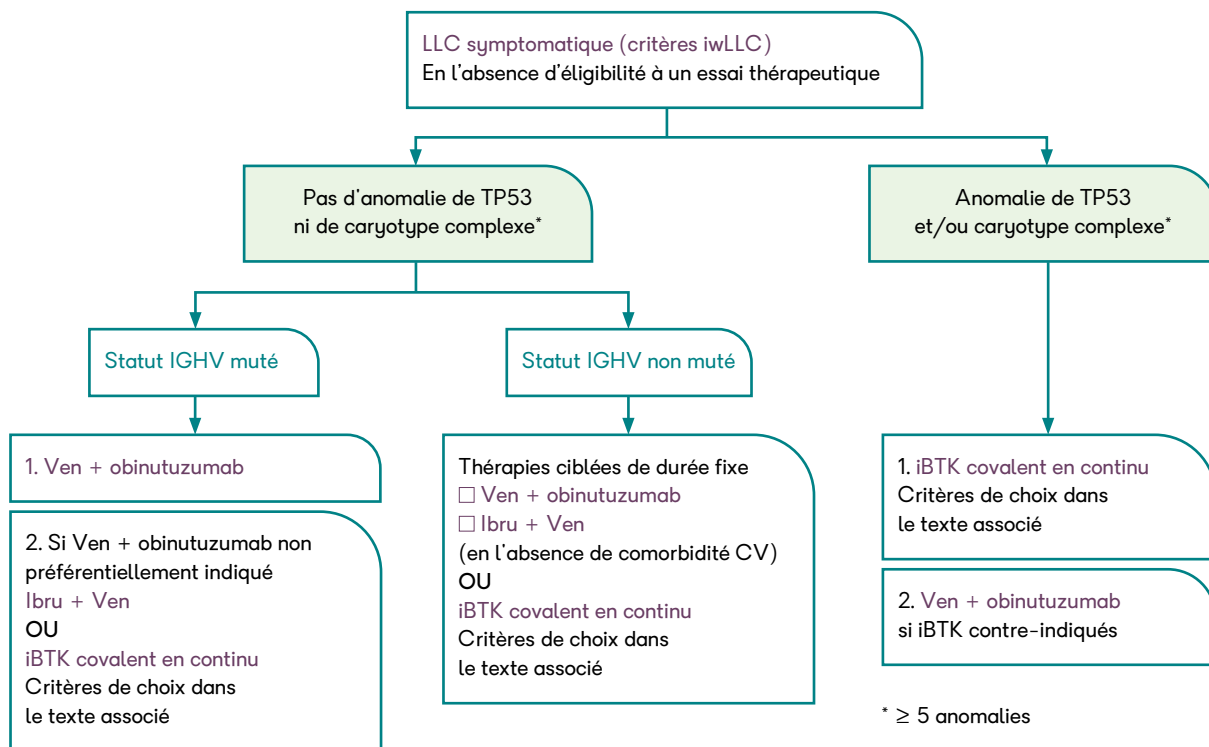


figure 1 – Algorithme de traitement de 1^{re} ligne de la LLC symptomatique (recommandations FILO–LYSA). Stratégie thérapeutique en l'absence d'éligibilité à un essai clinique, basée sur la présence d'une anomalie de TP53⁽⁵⁾ et/ou d'un caryotype complexe, puis sur le statut mutationnel IGHV, orientant vers une thérapie ciblée à durée fixe (schémas à base de vénétoclax) ou un traitement continu par inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK).

tableau 3 – OUTIL D'AIDE AU CHOIX DU TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE DANS LA LLC

Facteurs déterminants	Acalabrutinib	Zanubrutinib	V+O	V+I	A+O	MRD	V+I	V+A+/-O
IGHV muté (hors sous-groupe 2)	+	+	++	++	++	+	Suivi insuffisant	
IGHV non muté ou sous-groupe 2	++	++	+	+	++	++	Suivi insuffisant	
Mutation TP53/délétion 17p	+	+	±	+	+	-a	-a	
Maladie volumineuse	++	++	+	++	++	++	Suivi insuffisant	
Risque infectieux pendant le traitement	±	±	-	±	-	±	-b	
Maladie cardiaque (risque d'arythmie)	±	±	++	-	±	-	+	
Hypertension	±	±	+	±	±	-	±	
Antécédents de saignement/ utilisation d'anticoagulants	-	-	+	-	-	-	-	
Maladie rénale	+	+	±	±	+	±	±	
Minimiser les visites initiales à l'hôpital	++	++	-	±	-	±	-b	
Minimiser les toxicités cumulatives	-	-	+	+	-	±	+	
Durée de traitement fixe	-	-	++	++	-	+	++	
Traitement continu	++	++	-	-	++	±	-	

Synthèse des principaux facteurs liés à la maladie et au patient (statut IGHV, anomalies de TP53/del(17p), comorbidités cardiovasculaires, risque infectieux, fonction rénale, contraintes de suivi) permettant d'orienter le choix entre iBTK et combinaisons à base de vénétoclax (traitement à durée fixe). Les symboles indiquent l'adéquation relative de chaque option thérapeutique (++ très bon choix; + bon choix; ± à discuter; - non recommandé).

Étant donné ces considérations, la stratégie de traitement dépend donc maintenant de l'intention de donner un traitement à durée fixe/basé sur le vénétoclax ou un traitement en continu avec un inhibiteur de la protéine de Bruton (iBTK).

• Thérapie à durée fixe

La surexpression de BCL2 est une généralité moléculaire dans les LLC et constitue donc une excellente cible thérapeutique. Le vénétoclax est le 1^{er} inhibiteur de cette molécule (iBCL2) et représente la pierre angulaire des thérapies à durée fixe de 1^{re} ligne. Différentes combinaisons sont disponibles, dont nous résumons les résultats ci-après.

a. Vénétoclax + Ibrutinib (VEN-I) : l'étude CAPTIVATE comparant une combinaison à durée fixe de 15 cycles de 28 jours de VEN-I à la chimiothérapie chez des patients « fit » a démontré une survie moyenne sans progression à 5 ans de 67% et une survie globale à 5 ans de 96%.

Pour les patients plus comorbides, l'étude GLOW a démontré une survie moyenne sans progression à 54 mois de 66,5% contre 19,5% pour la chimiothérapie.

b. Vénétoclax + Acalabrutinib ± Obinituzumab (VEN-A±O) : l'efficacité de cette combinaison a été confirmée dans l'étude de phase 3 AMPLIFY. Comparativement aux patients ayant reçu de l'immunochimiothérapie par FCR ou BR, ceux ayant été exposés à la combinaison présentent une survie moyenne sans progression non atteinte à 41 mois, contre 47,6 mois pour le bras comparateur. Il y avait également un avantage en survie globale pour le bras V+A.

c. Vénétoclax + Obinituzumab (VEN-O) : cette combinaison de durée fixe de 12 mois a été étudiée dans deux études (CLL13 et CLL14) en fonction de l'âge des patients. Chez les patients âgés (CLL14), la survie globale à 6 ans est de 78,7% comparativement à 69,2% dans le groupe chimiothérapie. De plus, chez les patients jeunes (CLL13), la survie sans progression à 50 mois est significativement meilleure comparativement au bras chimiothérapie.

• Thérapie continue par iBTK

Trois inhibiteurs sont actuellement disponibles pour le traitement des patients naïfs et tous ont démontré une supériorité sur la chimiothérapie dans de grandes études randomisées.

a. Ibrutinib : c'est le 1^{er} de sa classe, donné seul ou en combinaison avec de l'immunothérapie. Après 10 ans de suivi dans l'étude de phase 3 pivot RESONATE-2, le bras ibrutinib montre une meilleure survie moyenne sans progression de 8,9 ans et une survie globale à 9 ans de 68%. Malgré ces résultats remarquables, la toxicité de cette molécule sur le long terme a conduit à ne plus la recommander en 1^{re} ligne et à préférer l'usage d'un inhibiteur de 2^e génération, même si les patients qui le tolèrent bien peuvent le poursuivre.

b. Acalabrutinib : il s'agit d'un inhibiteur de 2^e génération, donné en monothérapie ou en combinaison avec immunothérapie. Les résultats de l'étude ELEVATE-TN montrent une survie moyenne sans progression à 6 ans de 62% contre 17% pour le bras chimiothérapie.

c. Zanubrutinib : c'est aussi un inhibiteur de 2^e génération. L'étude SEQUOIA montre une survie moyenne sans progression à 42 mois de 82% contre 50% dans le bras chimiothérapie.

En résumé, toutes ces molécules sont efficaces dans le traitement des patients naïfs. L'acalabrutinib et le zanubrutinib sont préférés à l'ibrutinib en raison d'un meilleur profil de toxicité. Comme aucune étude n'a comparé directement l'acalabrutinib et le zanubrutinib, aucune recommandation ne peut être formulée sur la préférence d'usage entre l'un et l'autre.

• Le cas particulier de la mutation TP53

La mutation et/ou la délétion de TP53 a historiquement été associée à un mauvais pronostic à cause de la combinaison d'une chimio-résistance et d'une instabilité génomique, conférant un plus grand risque de transformation de Richter (transformation de la LLC en lymphome agressif). Les options thérapeutiques pour ces patients incluent un traitement continu par iBTK et les thérapies fixes par vénétoclax, plutôt quand la thérapie continue est contre-indiquée.

Les seules données randomisées démontrant une supériorité des iBTK comparativement à la chimiothérapie découlent de l'étude ELEVATE-TN, démontrant une survie moyenne sans progression à 6 ans de 56% contre 18% dans le bras chimiothérapie. Des études sans bras comparateur ont également été réalisées pour l'ibrutinib, démontrant une survie moyenne sans progression à 6 ans de 61% et pour le zanubrutinib une survie moyenne sans progression à 42 mois de 79%.

Malgré des données démontrant des survies moyennes sans progression plus courtes qu'avec une thérapie continue, des thérapies à durée fixe associant vénétoclax à l'immunothérapie par rituximab ou obinituzumab peuvent également être utilisées en 1^{re} ligne.

• Choix de la thérapie optimale de 1^{re} ligne

La disponibilité de nombreuses molécules et combinaisons de traitement met le clinicien devant le challenge de devoir choisir parmi des traitements hautement efficaces.

Les facteurs importants à considérer sont les facteurs de risque de la maladie elle-même, l'histoire médicale du patient et ses éventuelles comorbidités ou médications et enfin, le choix du patient.

Avant toute prise en charge, tous les patients devraient être testés pour la mutation TP53 et pour leur statut mutationnel de l'IgH, afin de guider le choix du traitement. Les patients devraient participer activement à leur décision thérapeutique, et devraient recevoir les informations pertinentes sur chaque régime de traitement (efficacité et toxicités).

Il est important de noter que, bien que les études randomisées aient démontré l'efficacité des différents régimes thérapeutiques par rapport à la chimiothérapie, aucune donnée comparative directe entre ces régimes n'est disponible. Les différences d'efficacité observées entre les études pourraient n'être que le reflet de populations différentes, de durées de traitement différentes et de durées de suivi différentes.

RECHUTE OU MALADIE RÉFRACTAIRE

Au moment de la rechute ou de la progression, il est recommandé de retester les anomalies de TP53 (mutation/délétion). Pour les patients traités par iBTK, la recherche de mutation de BTK et PLCG2 peut fournir des informations utiles concernant les résistances et ainsi aider au séquençage des thérapies futures⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Le choix du traitement de 2^e ligne dépend de la thérapie de 1^{re} ligne (à durée fixe ou continue), des molécules utilisées précédemment, de la durée de réponse et des facteurs de la maladie qui ont amené au choix de la 1^{re} ligne. La thérapie de la 1^{re} rechute sera généralement un choix entre un iBTK de 2^e génération en continu (acalabrutinib, zanubrutinib) ou une thérapie associant vénétoclax au rituximab pour une durée fixe de 24 mois (figure 2).

• Thérapie continue

- Ibrutinib: il a démontré une efficacité supérieure en comparaison à l'ofatumumab seul dans l'étude RESONATE, avec un taux de réponse globale de 91% et un taux de réponse complète de 11% après 6 ans de suivi. La survie moyenne sans progression sous ibrutinib atteint 44,1 mois, contre 8,1 pour l'ofatumumab.
- Acalabrutinib: il était non inférieur à l'ibrutinib dans l'étude de phase 3 ELEVATE-RR, comprenant des patients porteurs de facteurs de haut risque avec une survie sans progression moyenne de 38,4 mois dans les deux bras après un suivi moyen de 40,9 mois. Comme déjà décrit précédemment, la fréquence des fibrillations atriales, des diarrhées, de l'hypertension et des problèmes de saignement ou d'arthralgie de n'importe quel grade était plus faible dans le groupe acalabrutinib.
- Zanubrutinib: dans l'étude de phase 3 ALPINE, plus de 600 patients avec une rechute ont été randomisés pour recevoir une thérapie continue par zanubrutinib ou ibrutinib. Les patients précédemment traités par iBTK étaient exclus. La survie moyenne sans progression à 3 ans était meilleure dans le groupe zanubrutinib (65,4% contre 54,4%) avec un bénéfice pour

LLC | Recommandations | Algorithme de 1^{re} rechute

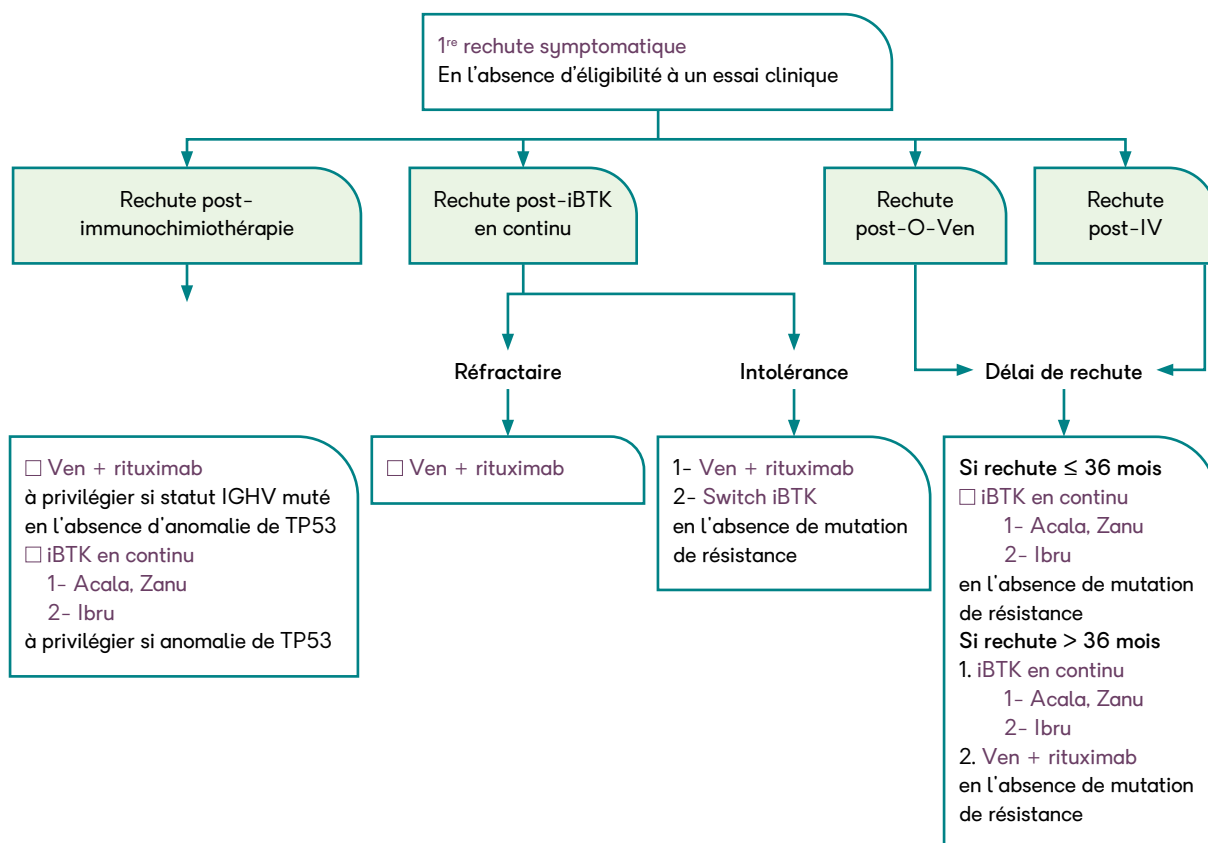


figure 2 — Algorithme de prise en charge de la 1^{re} rechute symptomatique LLC (recommandations FILO-LYSA). Stratégie thérapeutique proposée en l'absence d'éligibilité à un essai clinique, selon le traitement antérieur (post-immunochimiothérapie, post-iBTK en continu, post-obinutuzumab-vénétoclax ou post-ibrutinib-vénétoclax), le caractère réfractaire ou une intolérance, ainsi que le délai de rechute (≤ 36 mois ou > 36 mois), orientant le choix entre iBTK en continu et schémas à base de vénétoclax + rituximab.

le zanubrutinib dans le groupe des patients TP53. Moins d'arythmies cardiaques ont été observées dans le groupe zanubrutinib, mais les infections, les neutropénies et les hypertensions étaient similaires.

• **Thérapie de durée fixe**

- a. Vénétoclax-Rituximab: après 7 ans de suivi de l'étude MURANO où les patients en rechute ou réfractaires étaient randomisés entre Ven-R et benamustine-rituximab (BR), la survie moyenne sans progression chez les patients traités par Ven-R était de 54,7 mois contre 17 mois. Seulement 1,5% des patients avaient reçu un iBTK antérieurement, mais tous les sous-groupes avaient une survie moyenne sans progression supérieure avec Ven-R comparativement à ceux traités par chimiothérapie.
- b. Vénétoclax en monothérapie: le traitement a montré une efficacité tant dans les groupes BTK naïfs que dans les groupes prétraités. Avec un suivi de 49 mois, les taux de réponse complète sont de 35% chez les iBTK naïfs, et de 27% chez les patients pré-exposés.

• **Pirtobrutinib**

Il s'agit d'un inhibiteur non covalent de BTK, hautement sélectif avec une forte activité chez les patients porteurs de la mutation c481s de BTK, qui confère une résistance aux inhibiteurs covalents de BTK (les 3 précités). Il a été approuvé par l'EMA comme traitement de 2^e ligne chez les patients précédemment exposés à des ciBTK suite aux résultats de l'étude pivot de phase 3 BRUIN321, démontrant une efficacité significative chez des patients lourdement prétraités.

RETRAITEMENT APRÈS MALADIE PROGRESSIVE

Des données sont disponibles pour soutenir l'efficacité du retraitement avec des molécules ciblées qui ont déjà été utilisées précédemment. Le séquençage optimal des molécules reste un challenge et le choix des traitements doit être guidé par les préférences du patient, le profil de tolérance du médicament et ses effets lors de la 1^{re} exposition (figure 3) (7-10).

RÔLE DE L'ALLOGREFFE ET DES CAR-T

La greffe de cellules souches allogéniques reste une option pour des patients présentant des facteurs de haut risque (plusieurs échecs thérapeutiques, anomalies de TP53). Toutefois, y réfléchir est de plus en plus complexe étant donné que la chimiothérapie n'est plus recommandée chez aucun patient et que des alternatives aux thérapies ciblées actuelles émergent de manière continue.

La thérapie cellulaire par CAR-T est approuvée par la FDA (agence fédérale des médicaments aux États-Unis) pour les patients dont la maladie a résisté à la fois aux iBTK et au iBCL2. Toutefois, le séquençage optimal entre cette thérapie et de nouvelles approches émergentes comme les dégradeurs de BTK et les anticorps bispécifiques demeure incertain.

VACCINATIONS

Les niveaux d'immunoglobulines plasmatiques devraient être mesurés chez tous les patients au moment du diagnostic. Une surveillance de ces paramètres, particulièrement en cas d'infection répétitive devrait également être réalisée.

LLC | Recommandations | Algorithme de ≥ 2^e rechute

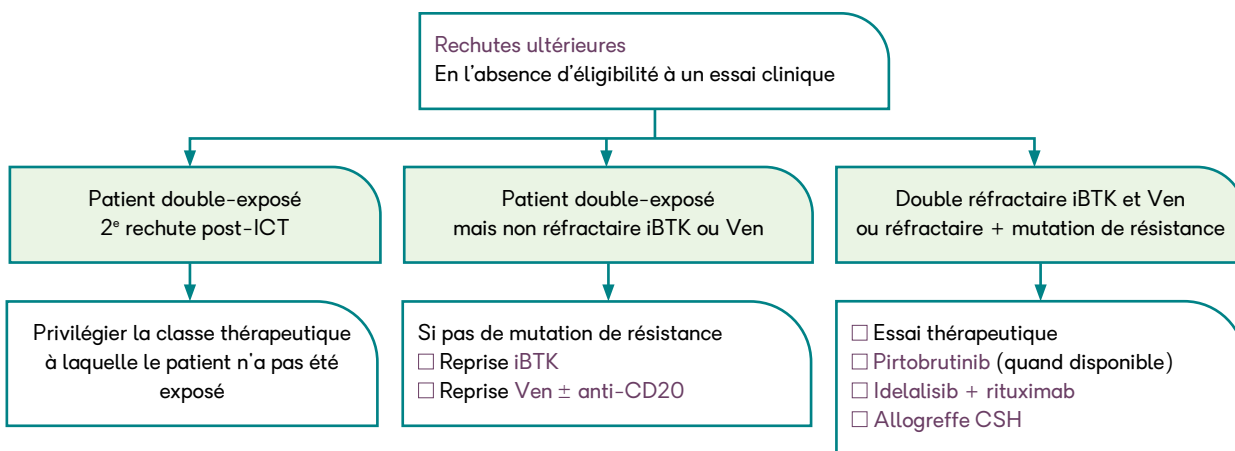


figure 3 — Algorithme de prise en charge des rechutes ultérieures (≥ 2^e rechute) LLC selon les recommandations FILO-LYSA. Stratégie thérapeutique proposée en l'absence d'éligibilité à un essai clinique, selon l'exposition antérieure aux traitements ciblés (iBTK et vénétoclax), la présence d'une réfractarité et/ou de mutations de résistance, orientant vers une reprise d'un iBTK ou du vénétoclax (± anti-CD20), l'inclusion dans un essai thérapeutique ou d'autres options (pirtobrutinib, idelalisib + rituximab, allogreffe de CSH) chez les patients double réfractaires.

À l'heure actuelle, la vaccination contre le pneumocoque est recommandée au diagnostic, par Prévenar 13 ou 15, suivie 2 mois plus tard par une dose de Pneumo23. Toutefois, une dose unique de PCV20 va probablement remplacer cette recommandation en 2026⁽¹¹⁾.

Quand le Pneumo23 a déjà été administré, il est recommandé d'attendre au moins 1 an avant une nouvelle vaccination par PCV13, 15 ou 20.

Pour les patients de plus de 18 ans, deux doses de Shingrix (vaccin recombinant anti-varicelle-zoster), séparées de 8 semaines, sont également recommandées.

Enfin, une vaccination annuelle contre la grippe et contre le COVID19 est également recommandée.

ANTIBIOTIQUES

Le recours aux antibiotiques devrait être individualisé. Le statut de la maladie, l'histoire des traitements, les comorbidités et l'histoire des infections passées sont des facteurs importants à prendre en compte. Il n'existe aucune donnée pour soutenir le recours systématique à une prophylaxie antimicrobienne à l'ère des thérapies ciblées, mais on pourrait le considérer chez un patient avec une histoire d'infection sérieuse ou récurrente, et dans le contexte de la rechute ou de la progression, où l'immunosuppression est probablement plus prononcée.

Pour les patients avec des infections respiratoires basses récurrentes, un CT thoracique aidera à identifier la présence de bronchectasies qui peuvent être associées à une hypogammaglobulinémie et un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

Pour les patients présentant une histoire de réactivation herpétique/zostérienne, une prophylaxie par aciclovir peut être utilisée.

Les patients devraient tous être testés pour l'hépatite B et C ainsi que pour le VIH avant la mise en route d'un traitement. Pour ceux porteur du virus de l'hépatite B, une prophylaxie antivirale est recommandée, pour éviter les réactivations.

Pour les patients qui continuent à présenter des infections après 6 mois d'usage d'antibiotiques, une supplémentation par immunoglobulines devrait être envisagée⁽¹¹⁾.

CONCLUSION

En conclusion, la leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie fréquente du sujet âgé, dont la prise en charge repose sur une stadification initiale, une surveillance adaptée et un traitement débuté uniquement en cas de maladie active ou symptomatique. L'essor des thérapies ciblées a profondément modifié les stratégies thérapeutiques en première ligne comme en situation de rechute, en permettant une approche plus individualisée selon les caractéristiques biologiques (notamment TP53/del(17p) et le statut IGHV) et le profil du patient. Dans ce contexte, le rôle du médecin généraliste reste essentiel pour le suivi longitudinal, la prévention des complications infectieuses, la vaccination et la coordination des soins avec l'hématologue.

RÉFÉRENCES PRINCIPALES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Arguello-Tomas M, Albiol N, Moreno C. Frontline Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Acta Haematol.* 2024; 147(1):47-59.
3. Tausch E, Schneider C, Stilgenbauer S. Risk-stratification in frontline CLL therapy: standard of care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024; 2024(1):457-446.
4. Walewska R., Eyre T.A., Bloor A. *et al.* British Society for Hematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol.* 2025; 207(6):2296-2313.
5. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P *et al.* ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia- 2024 update. *Leukemia.* 2024; 38(7):1455-1468.
6. Zygmunciak P, Danciewicz H, Stróżna K *et al.* Double Strike in Chronic Lymphocytic Leukemia – The Combination of BTK and BCL2 Inhibitors in Actual and Future Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(7):319.
7. Stamatopoulos K, Pavlova S, Al-Sawaf O *et al.* Realizing precision medicine in chronic lymphocytic leukemia: remaining challenges and potential opportunities. *Hemasphere.* 2024; 8(7):e113.
8. Deodato M, Frustaci AM, Zappaterra A *et al.* Advances in the understanding of molecular genetics and therapy of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2024; 65(14):2096-2107.
9. Munir T, Girvan S, Cairns DA *et al.* Measurable residual disease-guided therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2025; 393(12):1177-1190.
10. Galitzia A, Maccaferri M, Mauro FR *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia: Management of Adverse Events in the Era of Targeted Agents. *Cancers (Basel).* 2024; 16(11):1996.
11. Mikulska M, Oltolini C, Zappulo E *et al.* Prevention and management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with BTK and BCL-2 inhibitors, focus on current guidelines. *Blood Rev.* 2024; 65:101180.



CONTACT / RENDEZ-VOUS

	HÉMATO- ONCOLOGIE	GASTROENTÉROLOGIE
CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35	04 355 50 09
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41	019 33 94 41
CENTRE MÉDICAL CHC AYWAILLE	–	04 384 53 38
CENTRE MÉDICAL DU HAUT PRÉ	–	04 368 31 00

Les bonnes pratiques dans la prise en charge des tumeurs cutanées de type mélanome



Dr Marie Scheen

service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

En Belgique, l'incidence des tumeurs cutanées a fortement augmenté sur les vingt dernières années et représente actuellement 45.000 à 50.000 nouveaux diagnostics par an⁽¹⁾. Cette tendance est multifactorielle. Premièrement, l'exposition aux ultraviolets (UV) tant naturels qu'artificiels est devenue une pratique courante de la population. De plus, une grande partie de la population adopte un comportement à risque face au soleil malgré les nombreuses campagnes de sensibilisation. Cette exposition solaire est d'autant plus risquée que la majorité de la population belge a un phototype de peau claire la rendant vulnérable aux UV. Ensuite, cette augmentation traduit une réalité épidémiologique. En effet, nous faisons face au vieillissement de la population et donc à un effet cumulatif des UV sur la peau, un facteur de risque du développement des carcinomes baso- et spino-cellulaires qui surviennent en général après 60-70 ans. Enfin, l'immunosuppression représente également un facteur de risque majeur dans le développement de certaines tumeurs cutanées. En revanche, la mortalité reste globalement stable ou en légère baisse, notamment grâce au diagnostic plus précoce des mélanomes et aux progrès thérapeutiques. Le mélanome représente une minorité des cancers cutanés, mais il reste en raison de sa mortalité et de son potentiel métastatique un enjeu majeur.

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DU MÉLANOME

La prévention primaire repose avant tout sur la réduction de l'exposition aux rayonnements UV, principale cause évitable des cancers cutanés. Il est recommandé de limiter l'exposition solaire entre 11 h et 15 h. L'application d'une crème solaire à large spectre (UVA/UVB) avec un indice SPF \geq 30, renouvelée toutes les deux heures et après baignade, est essentielle. L'usage des cabines de bronzage doit être déconseillé.

La prévention secondaire repose sur le repérage précoce des lésions suspectes par la méthode ABCDE (figure 1). Le dépistage systématique de la population générale n'est pas recommandé en Belgique, faute de bénéfice démontré en mortalité. En revanche, un suivi dermatologique régulier (annuel à semestriel) est conseillé chez les patients à haut risque. Les principaux facteurs de risque sont un phototype clair, un antécédent personnel ou familial de mélanome, une exposition solaire chronique, l'état d'immunosuppression et un antécédent de radiothérapie⁽³⁾.

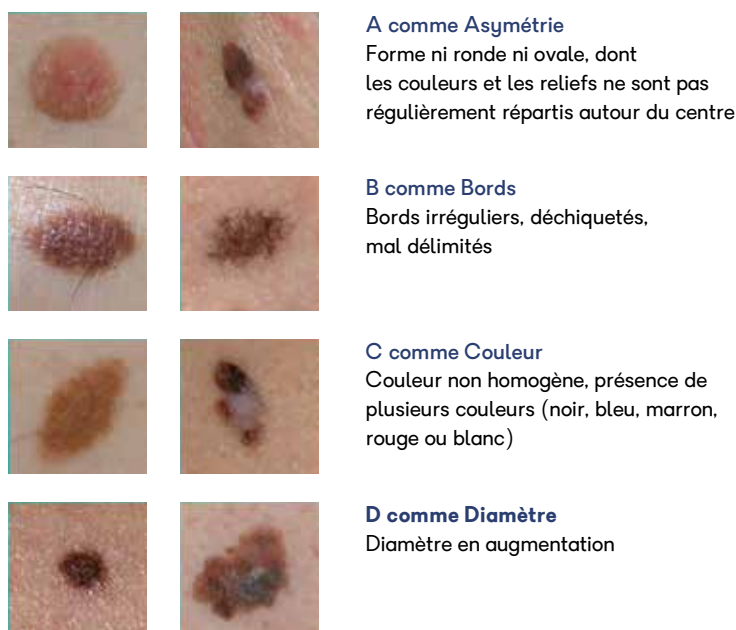


figure 1 – Méthode ABCDE pour le repérage des lésions pigmentées suspectes (mélanome).

Comparaison d'exemples de lésions bénignes et malignes et critères d'alerte :
A asymétrie, B bords irréguliers, C couleur non homogène (plusieurs teintes),
D diamètre en augmentation, E évolution rapide (taille, forme, couleur ou relief).

LE MÉLANOME CUTANÉ

Selon les données du *Belgian Cancer Registry*, environ 4.100 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués en 2022, soit une incidence d'environ 35 cas pour 100.000 habitants, avec une légère prédominance féminine. La mortalité associée au mélanome est faible, environ 400 décès par an, mais représente près de 90% des décès liés aux cancers cutanés. Diagnostiqué aux stades précoces, le mélanome a un excellent pronostic avec une survie à 5 ans supérieure à 95%. Toutefois, cette survie chute nettement aux stades avancés pour atteindre environ 20 à 30% à 5 ans (tableau 1).

À un stade précoce, le diagnostic de mélanome doit être suspecté devant une lésion cutanée suspecte. Une biopsie/exérèse d'épaisseur complète avec des marges cliniques minimales est alors recommandée pour établir le diagnostic histologique. Cette dernière nous informera sur le type de mélanome, l'épaisseur de Breslow (en mm), le niveau d'invasion selon Clark, la présence d'ulcération, l'invasion vasculaire/nerveuse, le taux mitotique, l'infiltration lymphocytaire tumorale et les marges d'exérèse (figure 2).

La mutation BRAF devra également être recherchée dans les stades à haut risque (stades IIc et III) et métastatiques étant donné qu'elle donne accès à un traitement ciblé. Un bilan d'extension par (PET-)scanner et IRM cérébrale est recommandé à partir d'un stade IIb.

Pour les stades localisés, la pierre angulaire du traitement reste la **résection chirurgicale optimale**. Une exérèse large est donc recommandée avec une marge de sécurité variant de 0,5 cm pour les lésions *in situ*, à 1 et 2 cm pour les tumeurs dont l'épaisseur est inférieure ou supérieure à 2 mm. À partir du stade pT1b selon la classification AJCC8 (tableau 2), l'exérèse du **ganglion sentinelle** est recommandée afin de définir le statut ganglionnaire et le pronostic. Le curage ganglionnaire complet ne sera cependant pas fait de manière routinière chez tous les patients. À un stade pT1a, la résection du ganglion sentinelle sera discutée en cas de taux mitotique élevé (≥ 3 mitoses/mm²), de marge profonde envahie et/ou d'un indice de Breslow indéterminé⁽⁴⁾.

tableau 1 – STADES CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DU MÉLANOME (CLASSIFICATION TNM) ET SURVIE GLOBALE À 5 ANS

STADE	T	N	M	SURVIE À 5 ANS (APPROXIMATIVE)
O	Tis	N0	M0	≈ 99–100%
IA	T1a	N0	M0	≈ 98–99%
IB	T1b ou T2a	N0	M0	≈ 92–95%
IIA	T2b ou T3a	N0	M0	≈ 80–85%
IIB	T3b ou T4a	N0	M0	≈ 70–75%
IIC	T4b	N0	M0	≈ 60–65%
IIIA	T1–T4a	N1a/N2a	M0	≈ 78–80%
IIIB	T1–T4b	N1a–N2c	M0	≈ 65–70%
IIIC	T1–T4b	N3a–N3c	M0	≈ 45–55%
IIID	T4b	N3	M0	≈ 25–35%
IV	Tout T	Tout N	M1	≈ 25–35%

Correspondance entre les stades 0 à IV et les catégories T (tumeur primitive), N (atteinte ganglionnaire) et M (métastases), avec estimation de la survie globale à 5 ans selon le stade.

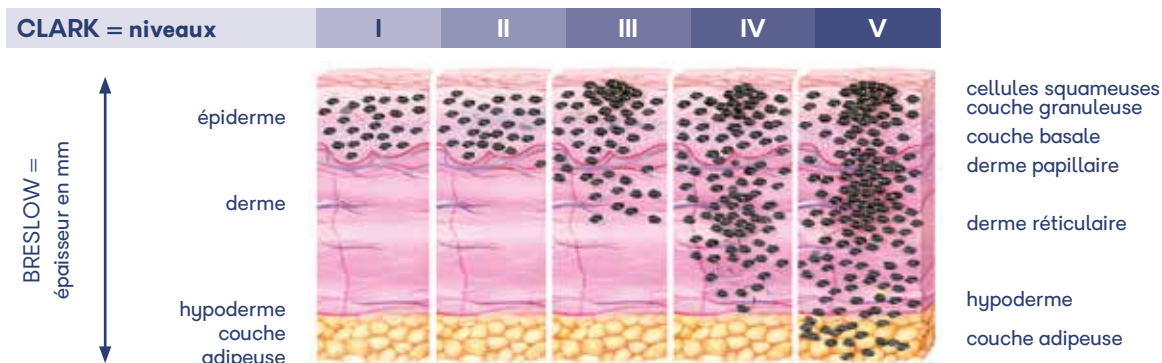


figure 2 — Classification de Clark et indice de Breslow.

La classification de Clark (de I à V) évalue le niveau d'invasion du mélanome selon la profondeur d'atteinte des différentes couches cutanées. L'indice de Breslow correspond à l'épaisseur tumorale mesurée en millimètres (mm), paramètre pronostique majeur.

tableau 2 – CLASSIFICATION TNM DU MÉLANOME CUTANÉ (AJCC, 8^E ÉDITION, 2017)

CATÉGORIE	SOUS-CATÉGORIE	DÉFINITION
T — Tumeur primitive (épaisseur et ulcération)	Tis	Mélanome <i>in situ</i> (confiné à l'épiderme)
	T1	≤ 1,0 mm d'épaisseur
	T1a	< 0,8 mm et sans ulcération
	T1b	0,8–1,0 mm ou < 0,8 mm avec ulcération
	T2	1,01–2,0 mm
	T2a	sans ulcération
	T2b	avec ulcération
	T3	2,01–4,0 mm
	T3a	sans ulcération
	T3b	avec ulcération
	T4	> 4,0 mm
	T4a	sans ulcération
	T4b	avec ulcération
	N — Atteinte ganglionnaire (clinique ou histologique)	N0
N1		1 ganglion métastatique
N1a		micro-métastase (SLNB positive uniquement)
N1b		macro-métastase (palpable cliniquement)
N1c		métastase in-transit/satellitique sans ganglion positif
N2		2–3 ganglions positifs
N2a		micro-métastases
N2b		macro-métastases
N2c		métastases in-transit/satellites ± ganglions
N3		≥ 4 ganglions positifs, ou confluence, ou métastases in-transit + ganglions
N3a		micro-métastases
N3b		macro-métastases
N3c		métastases in-transit/satellites + ganglions
M — Métastases à distance	M0	Pas de métastase à distance
	M1a	Métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires distantes
	M1b	Métastases pulmonaires
	M1c	Métastases viscérales autres que poumon
	M1d	Métastases cérébrales

Définition des catégories T (épaisseur tumorale et ulcération), N (atteinte ganglionnaire, clinique ou histologique) et M (métastases à distance) utilisées pour la stadification du mélanome et l'orientation thérapeutique, notamment la discussion d'une biopsie/exérèse du ganglion sentinelle à partir du stade pT1b.

LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES NÉOADJUVANTES, ADJUVANTES ET MÉTASTATIQUES

Les stades IIb, IIc et III étant considérés à haut risque de récurrence, il est recommandé d'administrer un **traitement adjuvant** de type immunothérapie (nivolumab ou pembrolizumab) ou thérapies ciblées (dabrafenib + tramétinib), au choix de l'oncologue, selon le profil du patient et de la tumeur, pour une durée totale de 1 an. Il n'existe pas de consensus clair quant au suivi des patients. Cependant, une surveillance clinique, dermatologique et scanographique régulière est recommandée⁽⁴⁾.

L'étude de phase II SWOG, publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 2023, a validé la **thérapie néoadjuvante** pour les stades III et IV résecables. En effet, cette étude compare l'administration de 3 cures préopératoires de pembrolizumab suivie d'un traitement

adjuvant versus un régime adjuvant seul⁽⁵⁾. L'option néoadjuvante offre une survie sans événement (EFS, *event-free survival*) significativement meilleure que le traitement adjuvant seul, avec un profil de toxicité comparable et sans retarder la chirurgie. Ces résultats valident donc l'approche néoadjuvante comme stratégie efficace pour engager précocement le système immunitaire. De même, l'étude de phase III NADINA, publiée dans la revue *The New England Journal of Medicine* en 2024, a également démontré un bénéfice en termes d'EFS de la combinaison ipilimumab + nivolumab néoadjuvant par rapport au traitement adjuvant, avec un profil de toxicité légèrement supérieur dû à cette combinaison⁽⁶⁾. Actuellement, nous ne possédons pas de données quant à la meilleure option néoadjuvante. Dans l'étude NADINA, les patients ayant une réponse pathologique majeure (MPR ≤10% de tissu tumoral viable) ou complète n'ont pas reçu d'adjuvant sans impact en termes

d'EFS. Cette approche est d'ailleurs adoptée dans plusieurs essais récents et commence à être intégrée dans des recommandations pour des patients bien sélectionnés. Chez les patients présentant une réponse pathologique insuffisante après traitement néoadjuvant, l'intérêt d'une intensification adjuvante par double immunothérapie demeure incertain. Les données actuelles, incluant l'étude NADINA, n'apportent pas d'argument en faveur d'un bénéfice clinique de l'ajout d'un anti-CTLA-4 chez ces non-répondeurs, et aucune étude randomisée n'a démontré, à ce jour, une amélioration de l'EFS ou de l'OS (*Overall Survival*; survie globale) grâce à une escalade thérapeutique. En cas de mutation BRAF, il peut être discuté de mettre en place une thérapie ciblée adjuvante pour une durée de 1 an.

Les **stades avancés** (III non résectables ou IV) seront redevables d'un **traitement systémique**. On distingue alors 2 profils de patients : les BRAF mutés et les BRAF *wild type*.

Avant l'avènement des thérapies ciblées (2013) et des immunothérapies (l'ipilimumab en 2012 suivi du pembrolizumab en 2016), la chimiothérapie de référence pour le mélanome métastatique était la dacarbazine en monothérapie avec une survie médiane d'environ 5–6 mois. Le taux de survie à 1 an était de 20 à 30 % et était inférieur à 10 % à 5 ans⁽⁷⁾. La chimiothérapie ne fait d'ailleurs plus partie des recommandations de prise en charge des mélanomes hormis occasionnellement en dernière ligne thérapeutique.

Depuis l'introduction des **thérapies ciblées** et de l'**immunothérapie**, la survie globale à 5 ans s'est considérablement améliorée, et les différences entre les patients BRAF mutés et BRAF *wild type* se sont estompées, chacun bénéficiant de traitements spécifiques à son profil biologique. Actuellement, la survie à 5 ans avoisine les 35 à 50 %, selon la combinaison thérapeutique utilisée et les caractéristiques du patient⁽⁸⁾.

En cas d'absence de mutation BRAF, le patient est éligible à l'heure actuelle à 3 lignes thérapeutiques : la combinaison ipilimumab 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg, l'opdivalag et le nivolumab (240 ou 480 mg) en monothérapie⁽⁴⁾.

Le traitement de premier choix reste la **double immunothérapie** validée par l'étude CheckMate 067, publiée dans la revue *The New England Journal of Medicine* en 2017⁽⁹⁾, comparant l'association à l'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie. La survie médiane après un follow-up de 36 mois n'est pas encore atteinte et la survie globale à 3 ans est de 58 %. Cependant, ce traitement expose le patient à un risque majoré de toxicités auto-immunes. En effet, 95 % des patients développeront une toxicité dont 55 % seront sévères, de grade 3–4 dont les plus fréquentes sont, les diarrhées, les hépatites et les endocrinopathies (hypothyroïdie, thyroïdite). Ces dernières sont responsables d'un arrêt de traitement chez environ 1/3 des patients⁽⁹⁾.

Ainsi, la combinaison ne sera pas le traitement de premier choix chez des patients âgés, fragiles, avec des comorbidités ou souffrant de pathologies auto-immunes. Dans ces conditions, l'étude RELATIVITY-047, publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 2022, étude de

phase III randomisée en double aveugle, a comparé la combinaison nivolumab + relatlimab versus nivolumab seul en cas de mélanome non résectable ou métastatique auparavant non traité⁽¹⁰⁾. Il agit en bloquant les points de contrôle immunitaires PD-1 et LAG-3 pour stimuler la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Cette étude a démontré un bénéfice significatif en survie globale et en survie sans progression validant ce traitement chez les patients dont le cancer exprime faiblement la protéine PD-L1 (< 1 %). Le profil de toxicité est assez semblable à la monothérapie. En cas de PD-L1 > 1 % et avec une contre-indication absolue ou relative à la combinaison, nous proposerons dès lors le nivolumab en monothérapie.

Environ 40 à 50 % des mélanomes cutanés présentent une mutation activatrice du gène BRAF, principalement au niveau du codon V600E (80–90 %). Cette mutation conduit à une activation constitutive de la voie MAPK (figure 3), favorisant la prolifération et la survie cellulaire. Trois inhibiteurs de BRAF ont donc été développés et utilisés en association avec des inhibiteurs de MEK, afin d'optimiser l'efficacité et de limiter la survenue de résistance. Les études pivots ont montré une amélioration significative de la PFS et de l'OS comparativement à la dacarbazine⁽⁶⁾. Ces traitements oraux sont globalement bien tolérés mais comportent des effets secondaires spécifiques (25–35 % de toxicité de grade 3/4) tels que de la fièvre, des atteintes cutanées (rash, photosensibilité et kératoacanthomes), des troubles digestifs (diarrhée, nausées), des élévations des transaminases et des CPK et plus rarement une toxicité cardiovasculaire (diminution de la FEVG, hypertension). Ces dernières sont en général contrôlables par l'adaptation des dosages et réversibles à l'arrêt du médicament.

Les thérapies ciblées BRAF/MEK constituent une option de première ligne chez les patients BRAF mutés, en alternative à l'immunothérapie. Des études de séquençage thérapeutique, telles que l'essai SECOMBIT⁽¹¹⁾, étude randomisée de phase II, suggèrent une meilleure survie à long terme lorsque l'immunothérapie précède le traitement ciblé par anti-BRAF/MEK. Néanmoins, la thérapie ciblée sera préférée lorsqu'une réponse rapide au traitement sera nécessaire, par exemple en présence de lésions métastatiques menaçantes, d'un taux de LDH sérique élevé témoignant d'une maladie agressive ou de métastases cérébrales symptomatiques. Enfin, elle pourrait être une option à privilégier devant une contre-indication à l'immunothérapie telle qu'une maladie auto-immune non contrôlée ou des hauts taux de corticoïdes pouvant réduire l'efficacité de cette dernière. Bien que les thérapies ciblées induisent un taux de réponse global élevé et une régression tumorale rapide, leur durabilité est souvent limitée par des mécanismes de résistance. En pratique, cela peut se traduire par une PFS (*Progression-Free Survival*) et une OS (*Overall Survival*) moins favorable à long terme. En effet, l'immunothérapie peut offrir des réponses plus durables et des bénéfices de survie à long terme, notamment en raison de la persistance d'une immunité antitumorale.

De plus, l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie stéréotaxique peuvent être envisagées pour des métastases isolées ou un nombre limité de lésions, chez des patients sélectionnés.

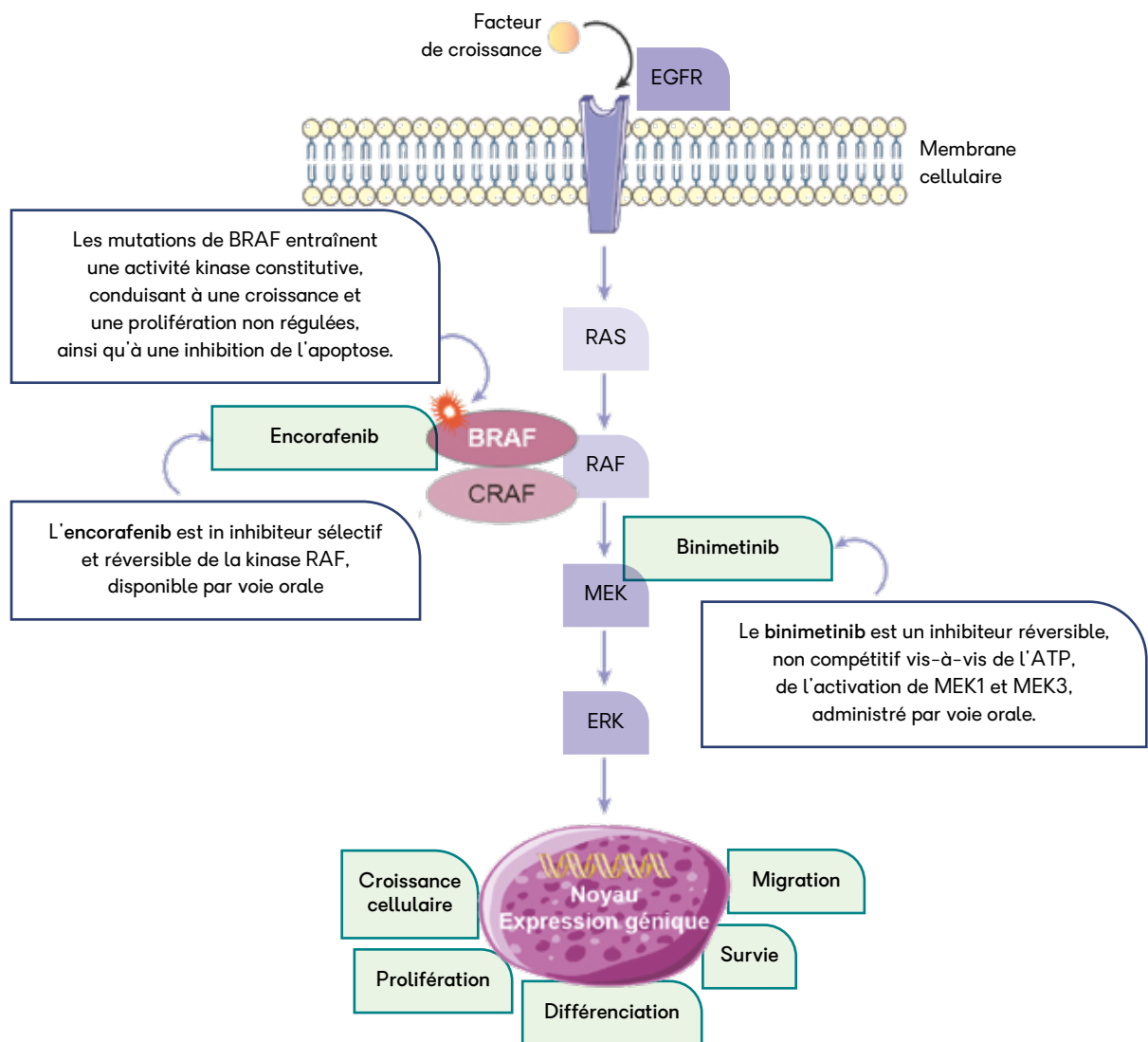


figure 3 – Mécanisme d'action des anti-BRAF et anti-MEK. L'activation des mutations BRAF entraîne une croissance cellulaire anormale et une prolifération via l'activation constitutive de la voie MAPK. La combinaison d'encorafénib et de binimétinib cible deux kinases de la voie MAPK afin d'inhiber la croissance et la prolifération dérégulées induites par les mutations BRAF. Adapté de Riely et al., 2021⁽¹²⁾.

MÉLANOME UVÉAL

Le mélanome uvéal est la tumeur intra-oculaire maligne la plus fréquente chez l'adulte, mais reste rare avec une incidence annuelle d'environ 4–6 cas par million d'habitants⁽¹³⁾.

Les facteurs de risque établis incluent le phototype clair, les yeux clairs (bleus/verts), les antécédents de nævus choroïdaux, des prédispositions génétiques (mutations germinales BAP1 dans le syndrome BAP1, prédisposition familiale), et possiblement l'exposition aux UV même si son rôle reste débattu.

Le mélanome uvéal se caractérise par la présence d'altérations somatiques typiques telles que les mutations de GNAQ/GNA11 et les mutations/altérations de BAP1, SF3B1 et EIF1AX. Ces dernières ont un impact pronostique⁽¹⁴⁾.

Il existe différentes options thérapeutiques à un stade localisé, en privilégiant les techniques conservatrices. Tout d'abord la brachythérapie par plaque radioactive

(ou curiethérapie) est l'un des traitements conservateurs de référence du mélanome uvéal, principalement du mélanome choroïdien. Elle consiste à appliquer une plaque métallique contenant un isotope radioactif directement en regard de la tumeur. L'objectif est de délivrer une dose élevée de radiation de manière très focalisée, tout en préservant le globe oculaire. Cette technique est réservée aux mélanomes uvéaux de petite à moyenne taille, lorsque la tumeur est accessible à une irradiation focale, sans extension extra-oculaire significative. Ensuite la protonthérapie et, plus rarement, la radiothérapie externe par photons stéréotaxiques est quant à elle recommandée pour les tumeurs volumineuses dont l'épaisseur est supérieure à 6–7 mm ou un diamètre basal supérieur à 15–16 mm, pour les tumeurs inaccessibles à la plaque (juxta-papillaires, proches du nerf optique, impliquant la macula, les mélanomes du corps ciliaire). La protonthérapie peut également être une option de rattrapage en cas de récurrence post-brachythérapie pour des cas sélectionnés. Elle permet souvent de conserver l'œil tout en obtenant un bon contrôle local. Enfin, la chirurgie représente l'approche thérapeutique la plus ancienne. Elle est

actuellement réservée à des indications spécifiques, le plus souvent lorsque les traitements conservateurs ne sont pas réalisables ou en cas de tumeur trop volumineuse. Elle consiste soit en une résection locale pour des cas sélectionnés tels que les tumeurs antérieures, soit en une énucléation. Il n'a jamais été démontré que cette dernière permettait de réduire le risque de récurrence à distance par rapport à un traitement conservateur. Cependant, en cas de tumeur > 10 mm d'épaisseur ou > 16 mm de diamètre, de douleurs oculaires sévères, de globe non fonctionnel, d'hypertension intra-oculaire secondaire incontrôlée ou de complications sévères induites par un traitement conservateur, elle restera le traitement de premier choix. Ces différentes techniques assurent un bon contrôle local avec une survie à 5 ans relativement bonne de l'ordre de 75 à 80%. Malheureusement, 20 à 50% de patients développeront des métastases au cours de leur vie et ce préférentiellement au niveau du foie. En effet, 80 à 90% des patients métastatiques présenteront une atteinte hépatique. À un stade métastatique, le pronostic est plus sombre avec une survie médiane de 10-12 mois⁽¹⁵⁾.

Les récurrences hépatiques sont souvent isolées dans 20 à 40% des cas, justifiant dans ces situations une approche locorégionale (chirurgie, radiothérapie, chimio-embolisation, radio-embolisation) avant de recourir à des traitements systémiques.

Contrairement au mélanome cutané, le mélanome uvéal présente un micro-environnement peu infiltré par les lymphocytes T. Il en résulte une immunogénicité limitée et donc un faible taux de réponse à l'immunothérapie classique. Le groupe HLA de classe I joue un rôle clé dans la présentation antigénique des cellules tumorales aux lymphocytes T cytotoxiques. Dans ce contexte, l'expression de certains allèles, en particulier HLA-A*02:01, est déterminante sur le plan thérapeutique. En effet, le tebentafusp (figure 4), agent TCR bispécifique ciblant gp100, ne peut se lier à sa cible que lorsque le peptide gp100 est présenté par l'allèle HLA-A*02:01 expliquant l'accès à

ce traitement uniquement pour les patients porteurs de cet allèle, représentant 40 à 50% des patients caucasiens. Le tebentafusp est aujourd'hui considéré comme traitement de référence chez ces patients. L'essai de phase III IMCgp100-202, publié dans *The New England Journal of Medicine* en 2021 a démontré un gain significatif de survie globale chez les patients HLA-A*02:01 positifs (médiane OS ~ 21,6 mois vs 16,9 mois) par rapport à l'immunothérapie ou la chimiothérapie. Le profil de tolérance est principalement marqué par un risque de syndrome de libération de cytokines (*cytokine release syndrome*; CRS). Il se manifeste par une fièvre, un rash, une hypotension, une hypoxie, des céphalées ou une tachycardie. Il survient chez environ 80% des patients, est le plus souvent modéré et réversible, et ne conduit à l'arrêt du traitement que dans environ 5% des cas. Il est donc recommandé d'hospitaliser le patient pour les trois premières perfusions afin d'y assurer une surveillance clinique et hémodynamique rapprochée pendant les premières heures. Un traitement symptomatique (paracétamol, hydratation IV) sera suffisant dans la grande majorité des cas. En cas de sévérité, une corticothérapie de courte durée et exceptionnellement du tocilizumab (anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL-6) seront indiqués⁽¹⁶⁾.

En cas d'absence de mutation HLA A02:01, aucune thérapie systématique n'a démontré actuellement de bénéfice robuste. Il est donc conseillé dans la mesure du possible d'inclure le patient dans un essai clinique. Les inhibiteurs de checkpoint en monothérapie ou en combinaison restent le traitement de première ligne malgré des taux de réponse faibles.

Contrairement au mélanome cutané, le mélanome uvéal ne présente presque jamais de mutations BRAF ou NRAS, mais est le plus souvent porteur de mutations GNAQ/GNA11. Par conséquent, les inhibiteurs de BRAF ou de MEK utilisés dans le mélanome cutané n'ont pas démontré d'efficacité clinique significative dans le mélanome uvéal, et ne sont pas recommandés en routine.

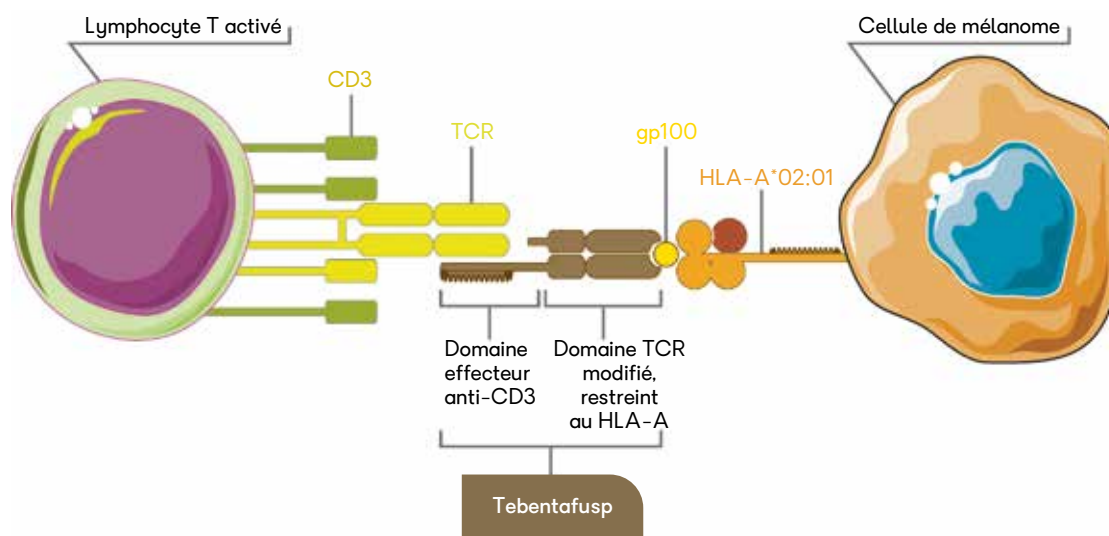


figure 4 – Mécanisme d'action du tebentafusp (TCR bispécifique) dans le mélanome uvéal HLA-A*02:01 positif. Le tebentafusp est une molécule bispécifique composée (i) d'un domaine TCR modifié reconnaissant le peptide tumoral gp100 présenté par le complexe HLA-A*02:01 à la surface des cellules de mélanome, et (ii) d'un domaine effecteur se liant à CD3 sur les lymphocytes T. Cette double liaison rapproche le lymphocyte T de la cellule tumorale et induit une activation des lymphocytes T, favorisant la destruction de la cellule de mélanome. L'efficacité du tebentafusp dépend de la présence de l'allèle HLA-A*02:01, conditionnant l'accès à ce traitement.

CONCLUSION

Le **mélanome cutané** représente un enjeu majeur de santé publique en Belgique, avec une incidence croissante mais une mortalité relativement faible lorsque le diagnostic est posé à un stade précoce. La compréhension fine des facteurs histo-pronostiques, le rôle central de l'exérèse chirurgicale et l'intégration du ganglion sentinelle permettent d'assurer une stadification précise et une stratégie thérapeutique adaptée.

Les traitements adjuvants ont élargi les possibilités de prise en charge des stades à haut risque, grâce à l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire et des thérapies ciblées BRAF/MEK. Plus récemment, l'essor des stratégies néoadjuvantes, validées par les essais SWOG S1801 et NADINA, marque un tournant majeur dans la prise en charge de ces tumeurs cutanées.

Dans les stades avancés, l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées a profondément amélioré le pronostic, faisant passer la survie à 5 ans d'un taux inférieure à 10 % à près de 40 à 50 % selon les profils biologiques et les stratégies thérapeutiques choisies. Le choix entre l'immunothérapie et les thérapies ciblées reposent désormais

sur une analyse multidimensionnelle intégrant le statut mutationnel BRAF, la charge tumorale, l'agressivité clinique, les comorbidités et les besoins de réponse rapide. L'immunothérapie reste la stratégie la plus durable, tandis que les thérapies ciblées conservent un rôle essentiel pour les situations nécessitant un contrôle tumoral immédiat.

Le **mélanome uvéal** est une tumeur rare mais agressive, caractérisée par des mutations fréquentes de type GNAQ/GNA11 et des altérations pronostiques. Les traitements locaux conservateurs (brachythérapie, protonthérapie) permettent un bon contrôle tumoral, tandis que la chirurgie est réservée aux tumeurs volumineuses ou aux complications. Malgré un contrôle local satisfaisant, 20 à 50 % des patients développent des métastases, le plus souvent hépatiques. À ce stade, les options locorégionales peuvent être envisagées pour des récurrences hépatiques isolées, tandis que le traitement systémique reste limité. Le tebentafusp, accessible aux patients porteurs de l'allèle HLA-A*02:01, constitue actuellement la référence en première ligne, les inhibiteurs de BRAF/MEK n'ayant pas démontré d'efficacité dans cette maladie.

RÉFÉRENCES

1. Belgian Cancer Registry. Melanoma – Cancer Fact Sheet 2023. Brussels: BCR; 2023.
2. Callens J, Van Eycken L, Henau K *et al.* Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:1912-1918.
3. EADV / European Academy of Dermatology and Venereology. Guidelines for the prevention and management of skin cancer. 2023 update.
4. Amaral T, Ottaviano M, Arance A *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025; 36:10-30.
5. Patel SP, Othus M, Chen Y *et al.* Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023; 388:813-823.
6. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA *et al.* Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024; 391:1696-1708.
7. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML *et al.* Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2745-2751.
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J *et al.* Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30-39.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.
10. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386:24-34.
11. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF *et al.* Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41:212-221.
12. Riely GJ, Ahn MJ, Felip E *et al.* Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design. *Future Oncol* 2022; 18:781-791.
13. Hou X, Rokohl AC, Li X *et al.* Global incidence and prevalence in uveal melanoma. *Adv Ophthalmol Pract Res* 2024; 4:226-232.
14. Silva-Rodríguez P, Fernández-Díaz D, Bande M *et al.* GNAQ and GNA11 Genes: A Comprehensive Review on Oncogenesis, Prognosis and Therapeutic Opportunities in Uveal Melanoma. *Cancers*. 2022; 14:3066
15. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ *et al.* Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20:99-115.
16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P *et al.* Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385:1196-1206.



**CONTACT / RENDEZ-VOUS
HÉMATO-ONCOLOGIE**

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

La place de la nutrition en oncologie



Dr Florence Felice

services de gastroentérologie et
hémato-oncologie

LA DÉNUTRITION : UNE COMPLICATION FRÉQUENTE MAIS ENCORE TROP PEU ANTICIPÉE

La dénutrition est l'une des complications les plus fréquentes chez les patients atteints de cancer, mais paradoxalement l'une des moins anticipées. Dans les cancers digestifs, où la maladie elle-même perturbe l'alimentation, où les traitements entraînent des troubles digestifs significatifs, et où l'inflammation systémique est intense, sa prévalence dépasse régulièrement 60%⁽¹⁻³⁾. Pourtant, sa prise en charge reste souvent tardive alors qu'elle influence directement l'évolution clinique, la tolérance aux traitements et le devenir global du patient.

Contrairement à une idée encore répandue, la dénutrition oncologique ne se limite pas à un « manque d'appétit ». Elle résulte d'une combinaison d'anorexie, de troubles digestifs, de modifications profondes du métabolisme énergétique et d'un hypercatabolisme lié à l'inflammation chronique inhérente au cancer⁽³⁻⁵⁾. La fonte musculaire, ou sarcopénie, en est l'expression la plus délétère : elle peut survenir même chez des patients d'IMC normal, expliquant la fragilité de patients que rien ne semblait distinguer cliniquement.

Les recommandations récentes de la HAS, de la SFNCM et du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) placent désormais le dépistage et le traitement de la dénutrition au cœur du parcours oncologique^(1,2,6). L'objectif n'est pas seulement d'améliorer le confort alimentaire : il est d'optimiser les chances de traiter efficacement la maladie.

IMPACT DU STATUT NUTRITIONNEL SUR LE PRONOSTIC DU PATIENT

Sur le plan physiopathologique, la dénutrition agit comme un véritable amplificateur de vulnérabilité. Elle réduit la masse musculaire, affaiblit l'immunité, ralentit la cicatrisation et accentue la fatigabilité⁽³⁻⁵⁾. Elle compromet aussi la capacité du patient à subir les traitements : les chimiothérapies deviennent plus toxiques, les radiothérapies plus difficiles à mener à leur terme, et les chirurgies présentent un plus haut risque de complications.

Il est essentiel de rappeler que la dénutrition constitue également un facteur pronostique indépendant de la survie : à stade tumoral égal et charge tumorale comparable, les patients dénutris ont une moindre survie globale que

ceux dont l'état nutritionnel est conservé⁽³⁻⁵⁾. La dénutrition ne reflète donc pas simplement la gravité de la maladie, elle en modifie activement le cours.

DIAGNOSTIQUER LA DÉNUTRITION

Les recommandations HAS ont profondément simplifié le diagnostic afin de le rendre accessible à tout médecin, y compris de médecine générale⁽¹⁾. Le diagnostic repose sur deux éléments :

1. Un **critère phénotypique** (au moins un)
 - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
 - IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ($< 22 \text{ kg/m}^2$ après 70 ans)
 - Sarcopénie visible ou fonctionnelle
2. Un **critère étiologique**
 - Réduction des apports alimentaires (souvent $< 50-75\%$ des besoins)
 - Troubles digestifs sévères avec malabsorption
 - Inflammation chronique

Dans le contexte du cancer, ce dernier critère est pratiquement toujours rempli. Ainsi, un seul critère phénotypique suffit pour diagnostiquer une dénutrition^(1,7).

L'interrogatoire nutritionnel est donc essentiel. Des outils simples comme l'EVA alimentaire (« Combien mangez-vous par rapport à d'habitude, sur une échelle de 0 à 10 ? ») permettent de repérer une diminution des apports avant même la perte de poids et donc de dépister les patients à risque de dénutrition⁽¹⁾.

Au Groupe santé CHC, les patients en traitement oncologique sont systématiquement dépistés pour la dénutrition par notre équipe diététique, qui adapte ensuite son suivi sur base de ce dépistage (qui peut aller jusqu'à un suivi à chaque visite en hôpital de jour si nécessaire). Le/la diététicien/ne fait ensuite part de ses conclusions à l'oncologue référent du patient.

PRISE EN CHARGE DE LA DÉNUTRITION EN ONCOLOGIE

La prise en charge nutritionnelle (figure 1) est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt.

Elle repose sur ces 4 leviers :

• Optimisation de l'alimentation orale

Premier levier d'action, souvent sous-estimé mais très efficace, avec fractionnement des repas, enrichissement calorique et protéique, textures adaptées, traitement des symptômes digestifs.

Il est important de rappeler au patient qu'aucun régime (type cétogène, pauvre en sucre, jeûne...) n'a démontré de bénéfice sur la survie dans la population oncologique et qu'il est au contraire déconseillé d'exclure des groupes d'aliments (sauf indication expresse de son oncologue) afin de limiter la dénutrition ^(2,3,11).

• Compléments nutritionnels oraux

Indiqués dès que les apports deviennent insuffisants ou que la perte de poids est amorcée. Ils permettent souvent de stabiliser la situation sans recourir d'emblée à une nutrition artificielle. Ils sont intéressants car hypercaloriques et hyperprotéinés, permettant donc d'aider à couvrir ces deux besoins ^(2,3). Il en existe sous de nom-

breuses formes (lactés, jus, crèmes, yaourts, biscuits...). Il est capital d'éduquer le patient sur leur utilisation afin d'en améliorer l'observance (possibilité de diluer, consommer froid ou chaud, de les utiliser dans des recettes).

• Nutrition entérale

Elle s'impose lorsque l'alimentation orale ne suffit plus, notamment en cas de dysphagie, de sténose, d'obstacle tumoral ou de chirurgie digestive lourde. Les voies d'abord sont multiples : sonde nasogastrique, nasoduodénale, gastrostomie, jéjunostomie, gastro-entérostomie endoscopique ou chirurgicale ^(3,6).

• Nutrition parentérale

Elle doit être réservée aux situations où le tube digestif n'est plus utilisable ou insuffisant pour assurer les besoins (occlusion, malabsorption profonde) car elle présente un risque infectieux non négligeable. Elle doit être strictement surveillée mais reste parfois indispensable ^(3,6).

Il est à rappeler qu'une nutrition parentérale de moins de 7 jours présente une balance bénéfique/risque défavorable et n'est donc pas conseillée.

Évaluation de l'état nutritionnel + évaluation des besoins caloriques et protéiques + évaluation des ingesta

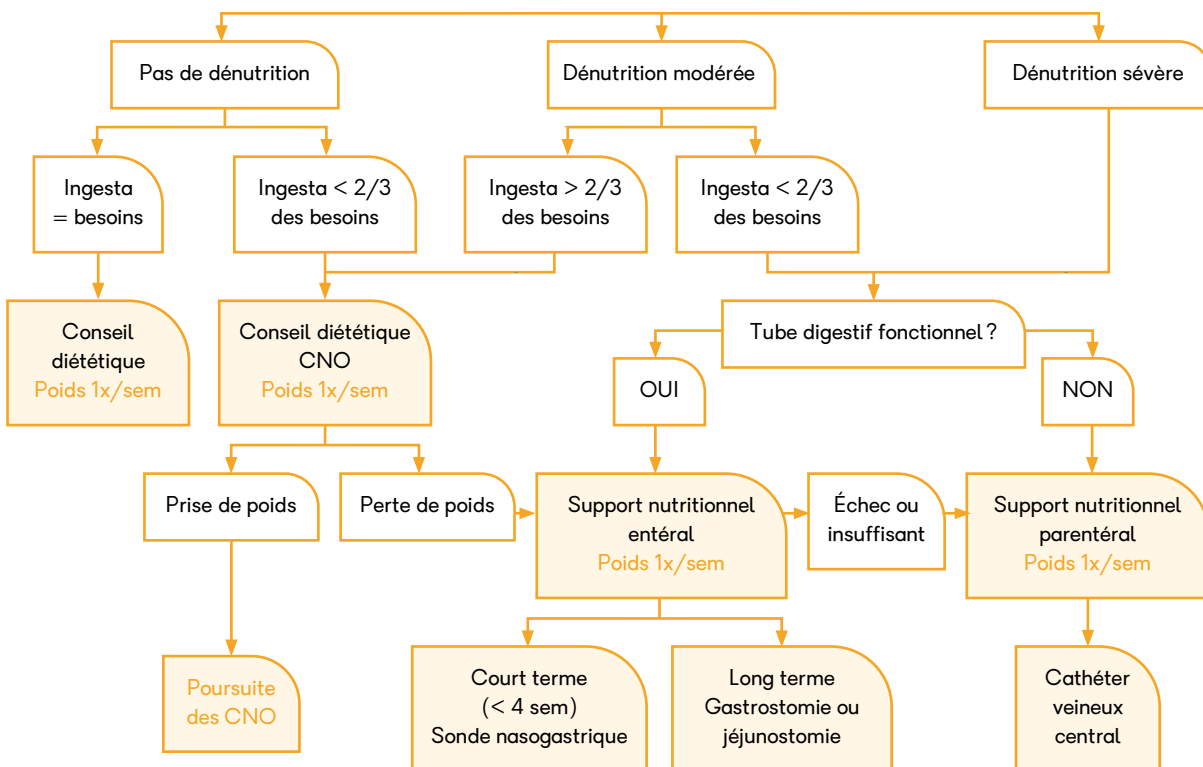


figure 1 – Algorithme de prise en charge de la dénutrition en oncologie.

Après évaluation de l'état nutritionnel, des besoins et des apports, la stratégie est adaptée au degré de dénutrition et à la fonctionnalité du tube digestif : optimisation de l'alimentation orale et compléments nutritionnels oraux (CNO), puis recours à une nutrition entérale ou parentérale si nécessaire, avec surveillance régulière du poids.

COMMENT LA NUTRITION S'INTÈGRE RÉELLEMENT AU PARCOURS ONCOLOGIQUE

• Projet chirurgical curatif

En chirurgie digestive, l'état nutritionnel fait partie intégrante du risque opératoire^(4,6). L'effort métabolique induit par l'intervention est considérable, et un patient dénutri y répond moins bien.

Un patient dénutri qui doit bénéficier d'une chirurgie oncologique lourde doit impérativement être renutri durant 7 à 10 jours avant l'intervention. On dispose actuellement de preuves solides montrant que cette préparation réduit les complications postopératoires, raccourcit la durée d'hospitalisation et, surtout, évite les défaillances organiques graves^(4,6).

Au Groupe santé CHC, nous travaillons actuellement sur un projet de préhabilitation chirurgicale intégrant la prise en charge nutritionnelle mais également l'activité physique adaptée afin de préparer au mieux les patients à la chirurgie oncologique.

• La radiochimiothérapie

La radiochimiothérapie (RCT) est l'une des situations les plus difficiles sur le plan nutritionnel. L'association de deux traitements toxiques, dont les effets secondaires se potentialisent, entraîne un risque élevé d'amaigrissement rapide. Dans les cancers ORL ou œsophagiens, la RCT provoque presque systématiquement une odynophagie sévère, parfois une impossibilité complète d'avalier, et une fatigue extrême.

Il faut dès lors instaurer une nutrition entérale de manière proactive lorsque l'on sait que le patient ne pourra pas maintenir ses apports (en pratique, si l'EVA de ses ingesta est d'ores et déjà égal ou inférieur à 7 ou si le patient est déjà dénutri). Dans de nombreuses indications, la nutrition entérale n'est plus considérée comme une option «en dernier recours» mais comme un élément nécessaire du traitement, au même titre que la prophylaxie anti-nauséuse.

L'objectif n'est pas seulement d'éviter une perte de poids : c'est de préserver la continuité du traitement, car chaque interruption ou réduction de dose correspond à une perte d'efficacité thérapeutique^(3,5).

• La chimiothérapie

La chimiothérapie seule n'entraîne pas systématiquement une impossibilité alimentaire, mais elle favorise la spirale classique : anorexie, modifications du goût, nausées, diarrhées, fatigue... autant de facteurs qui réduisent progressivement l'ingesta.

Dans cette phase, l'enjeu est l'intensité de dose : un patient dénutri reçoit plus rarement la chimiothérapie prévue, aux doses prévues, dans les délais prévus. Agir tôt améliore donc non seulement le confort alimentaire, mais aussi l'efficacité oncologique^(3,5,12).

NUTRITION EN CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE : ACCOMPAGNER SANS AGGRAVER LA FRAGILITÉ

Dans un contexte de chimiothérapie à visée palliative, la nutrition garde une place fondamentale mais son objectif change profondément. Il ne s'agit plus de préparer un geste invasif ou de maintenir l'intensité d'un traitement curatif, mais plutôt de préserver la qualité de vie, de maintenir une autonomie suffisante, et de pouvoir continuer à traiter les patients en limitant le plus possible les toxicités⁽³⁾.

L'enjeu n'est pas d'imposer des apports «cibles» difficilement atteignables, mais de soutenir ce qui est possible, en évitant toute pression ou injonction anxiogène. La nutrition entérale peut être utile dans des situations spécifiques – sténose œsophagienne, impossibilité d'alimentation orale – mais elle doit être discutée au cas par cas, en fonction du pronostic, de la charge symptomatique, et des souhaits exprimés par le patient. L'objectif de cette nutrition doit être également clair pour le patient.

NUTRITION EN SOINS PALLIATIFS : RECENTRER LES OBJECTIFS SUR LE CONFORT ET L'ÉTHIQUE

En phase palliative avancée ou terminale, l'approche nutritionnelle devient essentiellement confortative. La baisse progressive de l'appétit voire le refus alimentaire font partie intégrante de l'évolution de fin de vie et ne doit pas faire l'objet de contraintes nutritionnelles⁽¹³⁾. À ce stade, les interventions nutritionnelles invasives n'apportent aucun bénéfice démontré sur la survie ou la qualité de vie, et peuvent même alourdir la trajectoire en générant des inconforts, des complications ou des hospitalisations non souhaitées.

La nutrition artificielle peut ponctuellement avoir une place dans des contextes palliatifs plus précoces : occlusion digestive chronique, maladie évoluant lentement, maintien d'un projet de vie chez des patients avec une espérance de vie estimée à plus de 3 mois, mais toujours après une discussion collégiale intégrant bénéfices, risques et valeurs du patient^(11,13,14).

CONCLUSION : LA NUTRITION, UN TRAITEMENT À PART ENTIÈRE

La dénutrition est un déterminant majeur du parcours de soins en oncologie. Elle influence la tolérance aux traitements, le risque postopératoire, la qualité de vie, et surtout la survie, indépendamment du stade tumoral.

Son dépistage est simple, sa prise en charge souvent efficace, et son impact considérable. La nutrition ne doit plus être considérée comme un soin de «support», mais comme une thérapeutique à part entière, au même titre que les traitements anticancéreux.

À tous les médecins – généralistes, spécialistes hospitaliers ou libéraux – revient la responsabilité d'intégrer ce réflexe dans la pratique quotidienne : peser, interroger, dépister, anticiper.

RÉFÉRENCES

1. HAS. Diagnostic de la dénutrition de l'adulte. Saint-Denis : Haute Autorité de Santé ; 2019. Disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf (consulté le 15 janvier 2026).
2. SFNCM. Recommandations pour la prise en charge nutritionnelle en oncologie. SFNCM ; 2021. Disponible sur : www.reseunacre.eu/content/download/3452/36634?version=4 (consulté le 15 janvier 2026).
3. Arends J, Bachmann P, Baracos V *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36(1):11-48.
4. Weimann A, Braga M, Carli F *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36(3):623-650.
5. Baracos VE, Martin L, Korc M *et al.* Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:17105.
6. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre Nutrition en cancérologie digestive. 2025; Version en vigueur. Disponible sur : www.snfge.org/tncd (consulté le 15 janvier 2026).
7. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD *et al.* GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38(1):1-9.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):489-495.
9. National Cancer Institute. Nutrition in Cancer Care (PDQ®) – Health Professional Version. Bethesda, MD : National Cancer Institute; 2024. Disponible sur : www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/appetite-loss/nutrition-hp-pdq (consulté le 15 janvier 2026).
10. Alimentation des personnes atteintes de cancer. Bruxelles : Fondation contre le Cancer ; 2024. Disponible sur : <https://cancer.be/ressource/alimentation-des-personnes-atteintes-de-cancer/> (consulté le 15 janvier 2026).
11. Arends J. Malnutrition in cancer patients: Causes, consequences and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2024; 50(5):107074.
12. Bozzetti F. Nutritional Support in Patients with Cancer. In *Clinical Nutrition* (eds M. Elia, O. Ljungqvist, R.J. Stratton, S.a. Lanham-New and D.S.C. Davies) 2015; 385-419.
13. SFAP. Fact-checking Nutrition (IDR_SFAP_202001_Fact-checking-Nutrition-FDV). Paris: Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs; 2020. Disponible sur : https://sfap.org/app/uploads/2020/01/IDR_SFAP_202001_Fact-checking-Nutrition-FDV.pdf (consulté le 15 janvier 2026).
14. Cotogni P, Stragliotto S, Ossola M *et al.* On Behalf Of The Intersociety Italian Working Group For Nutritional Support In Cancer. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. *Nutrients*. 2021; 13(2):306.



CONTACT / RENDEZ-VOUS

	HÉMATO- ONCOLOGIE	GASTROENTÉROLOGIE
CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35	04 355 50 09
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41	019 33 94 41
CENTRE MÉDICAL CHC AYWAILLE	–	04 384 53 38
CENTRE MÉDICAL DU HAUT PRÉ	–	04 368 31 00

Vitamine D et cancer : Le point en 2025



Dr Christian Focan
service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

La vitamine D (vitD) n'est pas véritablement une vitamine. Il s'agit d'une pro-hormone liposoluble^(1,2). La forme active est un sécostéroïde plutôt parent de la testostérone, du cholestérol et du cortisol^(1,2).

Elle intervient dans un certain nombre de processus essentiels^(1,2) en :

- améliorant la force musculaire
- contribuant à éviter les inflammations
- favorisant l'absorption du calcium par l'intestin grêle
- contribuant à maintenir un taux sanguin adéquat de calcium et de phosphate, essentiel pour la formation, la composition, la croissance et la réparation des os

De plus, la vitD possède des fonctions physiologiques importantes en cancérologie, soit le renforcement du système immunitaire, la régulation de la croissance et la différenciation d'une grande partie des cellules normales et malignes.

DOUBLE ORIGINE DE LA VITAMINE D

La vitD se présente sous 2 formes importantes pour l'homme : la vitamine D2, ou ergocalciférol, présente dans les végétaux, et la vitamine D3, ou cholécalférol, présente à la fois chez les animaux et les végétaux. La vitamine D2 est synthétisée naturellement par les plantes. La vitamine D3 est synthétisée par l'organisme lorsque la peau est exposée aux rayonnements ultraviolets (principalement aux rayons UVB) du soleil. La vitamine D2 comme la vitamine D3 sont converties dans l'organisme en forme active de la vitamine D^(1,2).

Bien que l'exposition solaire soit une source importante de vitamine D, on trouvera la source principale dans les aliments **d'origine animale**. Voici une liste des principaux :

- Poissons gras (saumon, maquereau, sardines) : ce sont les meilleures sources alimentaires de vitD
- Foie de morue : particulièrement riche en vitamine D3, mais aussi en vitamine A
- Œufs : les jaunes d'œufs
- Produits laitiers enrichis : dans de nombreux pays, le lait et certains yaourts sont enrichis en vitamine D.
- Champignons : certains champignons comme les shiitakés et les champignons exposés aux UV sont de bonnes sources de vitamine D2.

Par contre les **sources végétales** sont plus limitées. Les champignons (en particulier ceux exposés aux rayons UV) et certains aliments enrichis sont les principales sources végétales de vitamine D, bien que la quantité soit généralement faible par rapport aux sources animales.

MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

Le métabolisme de cette vitD est bien connu (figure 1). Ainsi, dans la peau, le précurseur de la vitamine D3, le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D3 qui est secondairement isomérisée en vitamine D3 (calcidiol ou cholécalférol). Dans le foie, la 25-hydroxyvitamine D₃ ou 25(OH)D₃ est synthétisée à partir de la vitamine D3 après action de plusieurs cytochromes P. C'est la forme principale de stockage de la vitD dans le sang. Elle est liée à une protéine porteuse et sa demi-vie est d'environ 15 à 40 jours. C'est la forme que l'on mesurera dans le sang pour évaluer le statut en vitD d'une personne.

Dans les tissus cibles, en particulier le rein, la 1 α -hydroxylase CYP27B1 qui est régulée par l'hormone parathyroïdienne et la concentration de phosphate sérique, va synthétiser la forme biologiquement active, le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D₃ ou 1,25(OH)₂D₃. Cette dernière circule à des concentrations beaucoup plus faibles et a une demi-vie beaucoup plus courte, de moins de 15 heures. Pour obtenir la forme biologiquement active, le calcitriol, sont donc nécessaires une hydroxylation hépatique conduisant à la formation de la 25(OH)D₃ ainsi qu'une hydroxylation rénale.

Ce métabolite est responsable des différents effets génomiques et non génomiques de la vitD, dont les mécanismes d'action impliquent notamment un récepteur nucléaire spécifique, le *Vitamin D Receptor* (VDR) et diverses voies de signalisation contrôlées par un récepteur membranaire, la *protein disulfide isomerase family A member 3* (Pdia3).

Son catabolisme, essentiellement dans le rein, est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1.

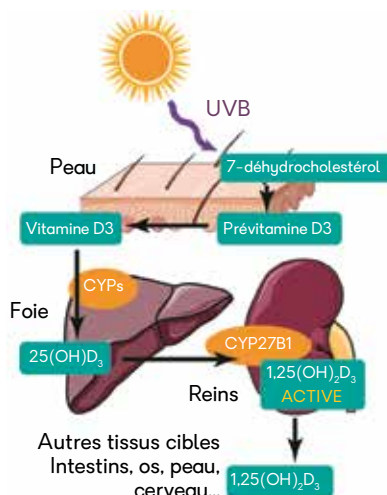


figure 1 – Métabolisme de la vitamine D₃. 25(OH)D₃: 25-hydroxyvitamine D₃ (calcidiol, calcifédiol), 1,25(OH)₂D₃: 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol). CYPs: cytochromes P, CYP27B1: 1- α -hydroxylase. D'après Landrier⁽¹⁾ et Bikle⁽²⁾.

STATUT ADÉQUAT EN VITAMINE D

Le dosage de la 25(OH)D₃ dans le sang permet de connaître le statut en vitD d'un patient (voir plus haut). Un statut adéquat en vitD sera défini par un niveau circulant supérieur ou égal à 75 nmol/l, soit 30 ng/ml pour nos valeurs de laboratoire. Ce dosage s'effectue à la fin de l'hiver ou au début du printemps^(1,2).

La figure 2 reprend les principales causes de déficit en vitD ; on retiendra surtout le manque d'exposition au soleil (vêtements), la latitude, la saison, la couleur de la peau (déficit chez les sujets à la peau noire) et l'alimentation⁽⁴⁾. Sur ce point, les végétariens et les végétaliens peuvent avoir besoin de compléments alimentaires pour couvrir leurs besoins en vitD⁽¹⁻³⁾.

Il faut savoir qu'environ 80 % de la population de Belgique auraient une concentration sérique inférieure à 30 ng/ml, et seraient donc en déficit chronique de vitD. Jusqu'à 50 % de la population européenne présenterait des taux circulants < 20 ng/ml^(2,3).

VITAMINE D ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

La vitD joue un rôle crucial dans l'immunité, notamment grâce à son interaction avec le VDR et l'enzyme 1- α -hydroxylase. Le VDR est un facteur de transcription qui se lie au calcitriol, modulant l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. La 1- α -hydroxylase présente dans les cellules immunitaires, convertit la 25(OH)D₃, forme circulante de la vitD, en 1,25(OH)₂D₃, la forme active⁽¹⁻⁴⁾.

Le VDR et la 1- α -hydroxylase sont exprimés dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigènes. Dès lors, la vitD **contribue au fonctionnement normal du système immunitaire** en favorisant l'activation des globules blancs (cellules de l'**immunité adaptative** ; lymphocytes T et B et cellules présentatrices d'antigènes) et en stimulant le **système immunitaire inné**, l'activité de digestion et de production de cathélicidine des monocytes et des macrophages et celle des cellules dendritiques, qui sont les « soldats de première ligne » du système immunitaire. Elle jouerait donc un rôle essentiel pour **booster le système immunitaire**⁽¹⁻⁵⁾.

Par ailleurs, la vitD augmente les mécanismes d'élimination des pathogènes, tels que la **synthèse d'agents antimicrobiens** par les cellules immunitaires.

Elle permet aussi le **maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale**, par son action sur les protéines constituant les jonctions entre les cellules intestinales. L'intestin étant le lieu de transit des pathogènes, leur passage dans la circulation sanguine ne peut se faire qu'en traversant la paroi intestinale. Lorsque cette paroi est altérée, elle présente une hyperperméabilité qui laisse passer ces pathogènes. Une **paroi intestinale en bonne santé** est essentielle pour empêcher leur passage, tout comme un microbiote intestinal diversifié⁽¹⁻⁵⁾.

Rappelons que des activités physiques en extérieur, comme la marche ou le sport, favorisent la production de vitD par la peau et contribuent à un système immunitaire plus fort.

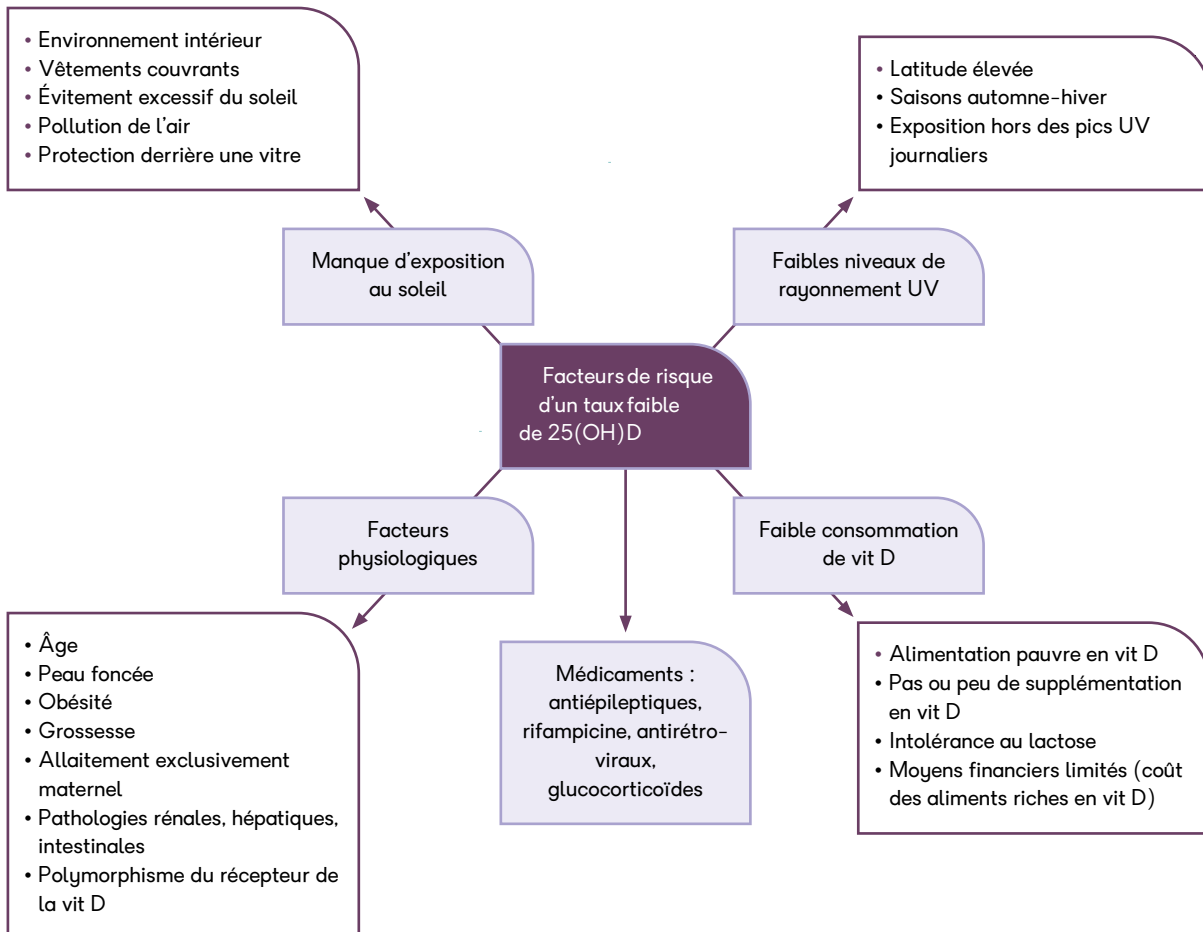


figure 2 – Facteurs de risque d'un taux faible en vitamine D. D'après Despland et al.⁽⁴⁾

VITAMINE D ET CANCER

ACTION DE LA VITAMINE D SUR LES CELLULES CANCÉREUSES

La vitamine D sous sa forme active, le calcitriol ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$), possède des propriétés anticancéreuses *in vitro* qui incluent différents mécanismes d'action ^(1-3,6) :

- **Inhibition de la prolifération** : La vitamine D active des mécanismes qui freinent le cycle de multiplication des cellules cancéreuses
- **Induction de l'apoptose** : Elle encourage le suicide des cellules tumorales
- **Différenciation cellulaire** : Elle favorise la différenciation des cellules, un processus qui rend les cellules moins susceptibles de devenir cancéreuses
- **Anti-angiogénèse** : La vitamine D peut enrayer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance et à l'alimentation des tumeurs
- **Immunomodulation** : Sa forme active peut stimuler les défenses immunitaires non spécifiques (comme les macrophages) et moduler les réactions des lymphocytes T et B
- **Régulation génétique** : La vitamine D agit sur l'activité de nombreux gènes, dont certains sont impliqués dans le développement du cancer

Dans l'organisme, lorsque la vitD a pénétré dans une cellule cible, elle s'associe au **VDR** qui comporte au niveau de sa surface interne une quarantaine d'acides aminés, dans lesquels vient s'enchâsser la vitD. Cette liaison provoque le recrutement d'un nouveau partenaire, le récepteur **RXR** (*retinoïd X receptor*) ⁽⁶⁾. Le duo VDR-RXR peut alors se lier à certaines régions spécifiques de l'ADN, connues sous le nom d'éléments de réponse à la vitD, stimulant ou réprimant l'expression des gènes sous leur contrôle. Le VDR influencerait ainsi l'activité de plus d'un milliard de gènes, sur les 20.000 environ composant le génome humain. L'effet stimulant ou au contraire inhibiteur de l'expression des gènes dépend des composés avec lesquels le VDR-RXR interagit au niveau du noyau ^(1,2,4-6).

En résumé, la voie d'activation VDR-RXR est un processus complexe impliquant la liaison de ligands, une hétérodimérisation, une fixation sur l'ADN et une régulation transcriptionnelle, amenant finalement à une modulation de l'expression génique ainsi qu'à un large éventail de réponses cellulaires (voir ci-dessus). La vitD stimule aussi l'adhérence et la communication intercellulaires, diminuant ainsi le risque métastatique et renforçant l'inhibition de la prolifération cellulaire résultant d'un contact étroit entre les cellules ⁽¹⁻⁵⁾ (figure 3).

Les propriétés antinéoplasiques de la 25(OH)D_3 ont été confirmées dans de nombreuses études *in vitro* sur des lignées de cellules malignes humaines de sein, prostate, pancréas, côlon, vessie, col de l'utérus, thyroïde, hypophyse, peau (carcinome épidermoïde, carcinome baso-cellulaire et mélanome), gliome, neuroblastome, leucémie et lymphome ⁽⁶⁾.

Les résultats de ces études confirment que la 25(OH)D_3 et ses composés analogues sont capables de réduire la prolifération cellulaire (en influençant l'arrêt de la croissance en phase G0/G1 du cycle cellulaire) et de promouvoir la différenciation cellulaire ⁽⁶⁾.

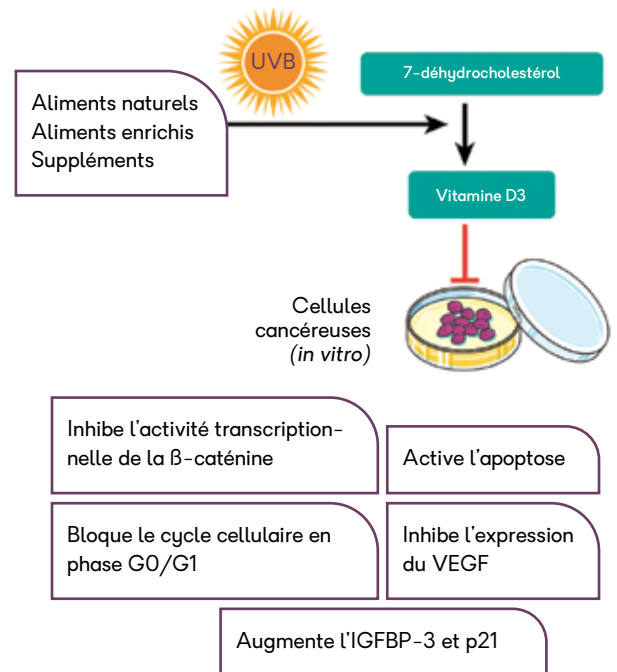


figure 3 – Inhibition de la prolifération et de l'angiogénèse par modulation de l'expression génique par le complexe VDR-RXR.

DONNÉES EN FONCTION DU TAUX SÉRIQUE INITIAL DE VITAMINE D

De nombreuses études écologiques ont rapporté que le fait de vivre à des latitudes élevées était associé à un risque accru de développer certains cancers (colon, prostate, sein, etc.) ⁽⁷⁻⁹⁾. Ceci pourrait être expliqué par un défaut de synthèse cutanée de vitamine D3, en raison du faible ensoleillement. Par ailleurs, plusieurs études cas-contrôles ont montré que les adultes dont le taux de 25(OH)D_3 se situait dans le quantile le plus élevé avaient une diminution de 30 à 50% du risque de cancers du côlon, du sein, de l'ovaire et peut-être de la prostate, et ce par rapport aux sujets ayant un taux de 25(OH)D_3 dans le quantile le plus bas. Diverses études rétrospectives ont aussi suggéré une association entre un taux sérique bas de 25(OH)D_3 et le risque de décès par cancer ⁽⁷⁻⁹⁾.

L'Institut Gustave Roussy a notamment mené l'étude E3N. Ce travail a analysé les données de 17.450 femmes, recrutées entre 1995 et 1998, et a pu évaluer l'association entre les taux sanguins de vitD et le risque de cancer du sein ⁽¹⁰⁾. Les résultats de cette étude ont montré que les femmes ayant un taux sanguin de vitD supérieur à 40 ng/ml avaient un risque de développer un cancer du sein diminué de 40% par rapport aux femmes dont le taux sanguin était inférieur à 10 ng/ml. Ils concluent à une association entre la vitD et le risque de cancer du sein et recommandent aux femmes de veiller à maintenir un taux suffisant de vitD ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

DONNÉES CONCERNANT L'APPORT EXOGENE DE VITAMINE D (SUPPLÉMENTATION)

• Influence sur l'incidence des cancers

Chez l'homme, les études d'intervention (apport exogène de vitamine D) donnent des résultats contradictoires^(11,12). Il faut cependant remarquer que la plupart des études publiées posent un certain nombre de problèmes méthodologiques : nombre variable de sujets, randomisation aléatoire, recrutement des sujets pas toujours bien défini, pas toujours de dosage de vitD initial ou/et pas de suivi, recrutement de sujets de régions, de latitudes ou de couleur de peau différentes, adhésion au traitement pas toujours vérifiée et, de plus, durées de traitement et de suivis très variables⁽¹¹⁾.

Dès lors, la plupart des méta-analyses portant sur des dizaines de milliers de sujets ne confirment pas l'intérêt d'un apport complémentaire en vitD pour réduire l'incidence des cancers (figure 4).

• Influence sur la mortalité des cancers

Malgré ici aussi un certain nombre de problèmes méthodologiques, les méta-analyses les plus récentes concluent positivement quant à une réduction du risque de décès par cancer du sein, de la prostate, du colon, du rectum et du poumon⁽⁶⁻¹²⁾. On observe régulièrement une corrélation entre le niveau sérique de 25(OH)D₃ et la mortalité parmi les études ayant recruté de larges cohortes et menées avec rigueur (figure 5).

Les résultats des études peuvent être influencés par le nombre de sujets inclus, la race, la durée de traitement, la dose, la région et le type d'apport oral de vitD. On ne constate que peu d'effet sur la mortalité lorsque l'on administre la vitD en bolus mensuel alors qu'une administration quotidienne réduirait le risque de décès de 13% (figure 5)⁽¹²⁾. Ces données nous semblent logiques dans la mesure où si la demi-vie de la forme principale de stockage (25(OH)D₃) oscille entre 15 et 40 jours, la forme hormonale active (calcitriol ; 1,25(OH)₂D₃) a une demi-vie beaucoup plus courte de moins de 15 heures^(1,2).

Enfin, la modulation par la vitD des réponses immunes innées et adaptatives, et des états inflammatoires, pourrait réduire la tolérance immunitaire aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires (**ICI**) et dès lors augmenter synergiquement leur efficacité. Des études sont précisément en cours sur ce plan dans le cancer pulmonaire⁽¹³⁾.

ASSOCIATION VITAMINE D ET MÉLATONINE ?

Nous pourrions être très prochainement intéressés à étudier l'effet d'une association vitD et mélatonine dans le cadre des traitements complémentaires des cancers humains⁽¹⁴⁾. Notre mode de vie actuel contribue à la déficience de nos organismes en vitD et mélatonine et ce en raison d'une part d'une exposition limitée au soleil, et d'autre part d'une exposition (pollution) lumineuse nocturne qui affecte la production de mélatonine. Cette exposition nocturne peut induire des troubles du sommeil et des troubles du rythme biologique circadien nécessaire au bon fonctionnement de tous nos systèmes physiologiques, en particulier l'immunité et la division cellulaire^(15,16).

La mélatonine et la vitD possèdent des propriétés anti-inflammatoires, activatrices de l'immunité et anticancéreuses (figure 6). En association, expérimentalement, elles exercent aussi des activités anti-oxydantes. L'intérêt de leur association a été montré en culture de tissus cancéreux d'origine humaine⁽¹⁴⁾. Des résultats prometteurs ont été observés dans les cancers ORL, du sein, du cerveau et l'ostéosarcome. Par ailleurs l'activité radioprotectrice de ces molécules pourrait améliorer l'index thérapeutique de la radiothérapie (efficacité accrue et effets secondaires minimisés)⁽¹⁴⁾.

Un certain nombre d'études ont été aussi menées chez des sujets cancéreux en phase avancée, associant des doses significatives de mélatonine (jusqu'à 20 mg/j) à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. Le groupe de Lissoni⁽¹⁷⁾ a évalué les résultats à un an de suivi, de 21 études randomisées associant la mélatonine à la chimiothérapie, la radiothérapie, les soins supportifs et palliatifs. Ils ont observé (confirmé) une amélioration de la réponse

Référence : 1^{er} auteur, année

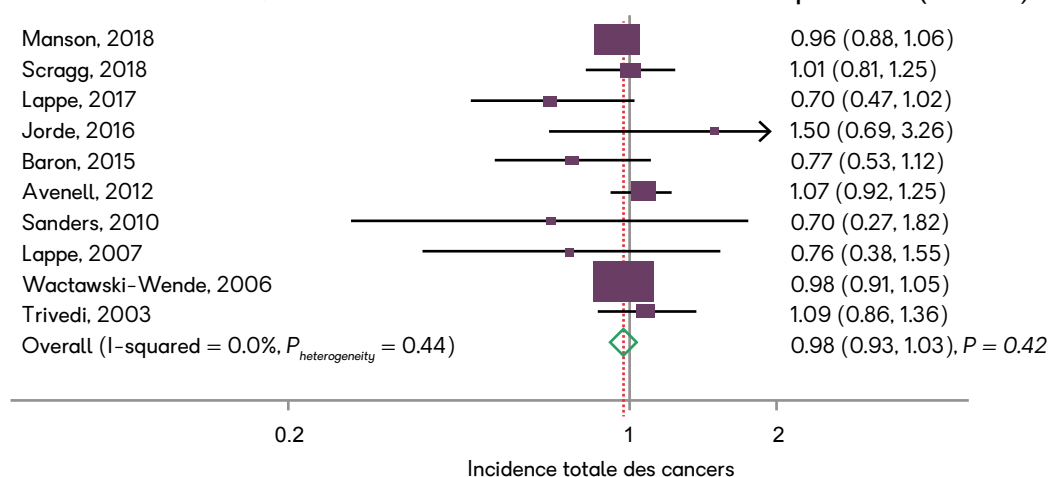


figure 4 – Incidence des cancers en fonction de la supplémentation en vitamine D. D'après Keum et al.⁽¹¹⁾

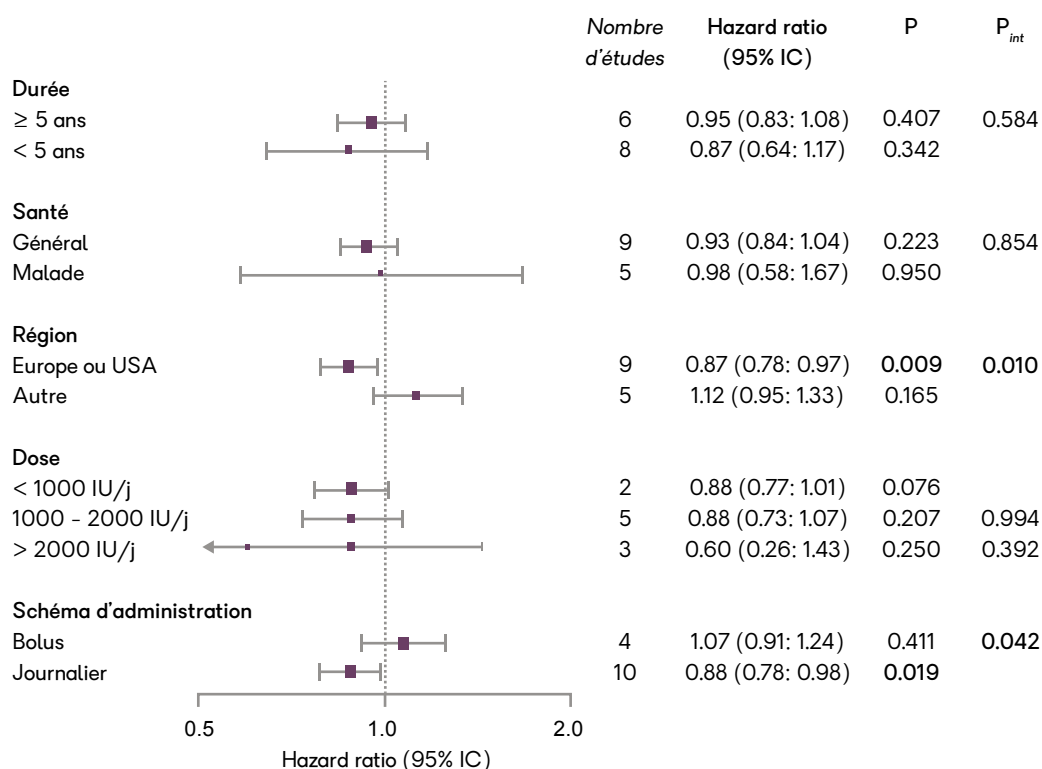


figure 5 – Analyses de sous-groupes de supplémentation en vitD et mortalité par cancer. D'après Kuznia et al. (12)

tumorale (réponse complète ou partielle; stabilisation) et de la survie tandis que les effets secondaires de la chimiothérapie étaient réduits (hématologiques, cardiaques, neurologiques, stomatite et asthénie). L'effet prophylactique de la mélatonine sur les toxicités de la chimiothérapie et de la radiothérapie ont aussi été documentés par ailleurs (14,18).

Il nous paraîtrait intéressant de stimuler la mise en place d'études cliniques prospectives comparant, chez les patients cancéreux en phase avancée, l'administration de vitD et mélatonine vs placebo. Ainsi il serait possible d'agir en fonction du nyctémère la journée (vitD; exposition solaire) et le soir (mélatonine améliorant le sommeil; restaurant ou entretenant le rythme circadien biologique). Nous avons rappelé récemment combien le maintien d'un rythme biologique circadien adéquat était important pour le développement et le pronostic de nos patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie (15,16).

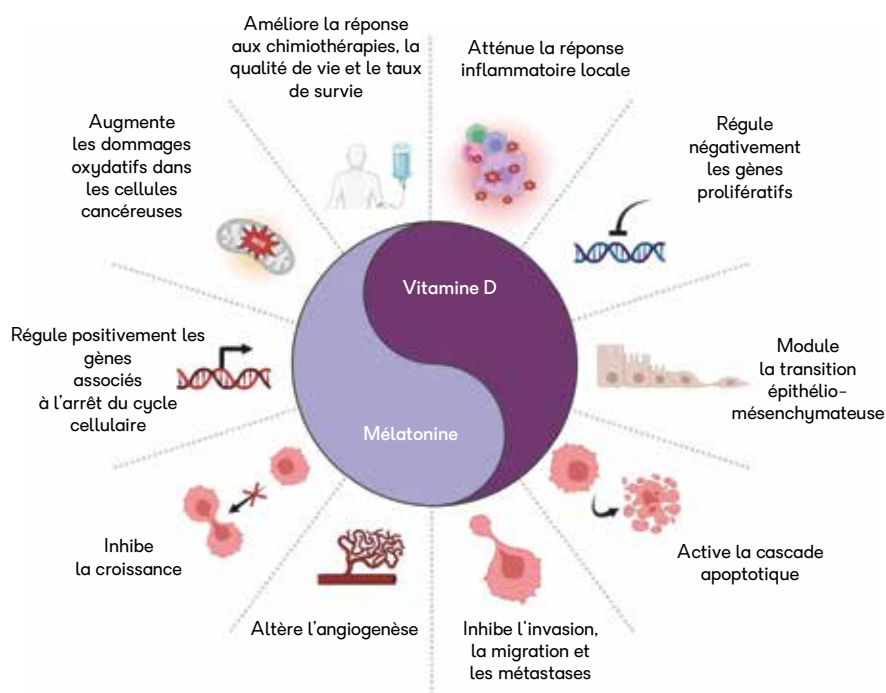


figure 6 – Activités antitumorales potentiellement synergétiques de la vitamine D et de la mélatonine.

CONCLUSION

Nous avons résumé les données actuelles concernant l'intérêt éventuel de la vitamine D pour la prévention et le pronostic des cancers.

L'incidence des cancers les plus fréquents est reconnue diminuée lorsque le taux sérique de vitD est suffisant voire accru par rapport aux normes minimales.

Par contre, si la supplémentation en vitD par voie orale n'a pas été reconnue utile en prévention des tumeurs, elle semble bien influencer sur le pronostic des sujets traités en dose quotidienne.

Nous avons aussi considéré l'intérêt, qui reste théorique à ce stade, d'associer la vitamine D à la mélatonine en espérant améliorer l'index thérapeutique chez les sujets recevant de la chimiothérapie, de l'immunothérapie ou/et de la radiothérapie. De larges études randomisées devraient être menées sur ce plan.

TAKE-HOME MESSAGES

- La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'immunité innée et adaptative.
- Elle présente des propriétés anticancéreuses, notamment en modulant la prolifération, la différenciation et la survie des cellules tumorales.
- Un taux sérique faible de vitamine D est associé à un risque accru de développer plusieurs cancers.
- Le maintien d'un statut vitamine D adéquat au sein de la population pourrait contribuer à réduire l'incidence de certains cancers.
- Une supplémentation quotidienne en vitamine D semble améliorer le pronostic de plusieurs cancers fréquents.
- L'association de la vitamine D à la mélatonine constitue une piste potentielle d'optimisation thérapeutique chez les patients traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie, mais nécessite encore confirmation clinique.

RÉFÉRENCES

1. Landrier JF. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL 2014; 21 (3):D203.
2. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B *et al.* eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; June 15, 2025.
3. Giustina A, Adler RA, Binkley N *et al.* Consensus statement from 2d International Conference on Controversies in Vitamin D. Rev Endocr Metab Disord. 2020; 21(1):89-116.
4. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. Nutrients. 2013; 5(7):2502-2521.
5. Despland C, Gilliard M, Schaub C. Carence en vitamine D et immunité sous-optimale: un défi en période de Covid. Rev Med Suisse 2021; 17 (753):1711-1716.
6. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L *et al.* Vitamin D and cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006; 102(1-5):156-162.
7. Seraphin G, Rieger S, Hewison M *et al.* The impact of vitamin D on cancer: A mini review. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023; 231:106308.
8. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. Nutrients. 2022; 14(7):1448.
9. Schömann-Finck M, Reichrath J. Umbrella Review on the Relationship between Vitamin D Levels and Cancer. Nutrients. 2024; 16(16):2720.
10. Engel P, Fagherazzi G, Boutten A *et al.* Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19(9):2341-2350.
11. Keum N, Lee DH, Greenwood DC *et al.* Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2019; 30(5):733-743.
12. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T *et al.* Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Ageing Res Rev. 2023; 87:101923.
13. Zhang Y, Xu Y, Zhong W *et al.* Vitamin D and Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: A Synergistic Approach to Enhancing Treatment Efficacy. Int J Mol Sci. 2025; 26(10):4511.
14. Reiter RJ, De Almeida Chuffa LG, Simão VA *et al.* Melatonin and vitamin D as potential synergistic adjuvants for cancer therapy. Int J Oncol. 2024; 65(6):114.
15. Focan C. Temps biologique et cancer: le point en 2022 (volet 1). Actualités hémato-oncologiques Groupe santé CHC 2022; 10:1-6.
16. Focan C. Immunothérapie du cancer : pourquoi choisir le moment d'administration ? – Données 2024. Actualités hémato-oncologiques Groupe santé CHC 2024 ; 15:19-21.
17. Lissoni P, Barni S, Mandalà M *et al.* Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. Eur J Cancer. 1999; 35(12):1688-1692.
18. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A *et al.* Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. Molecules. 2021; 26(9):2506.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

L'émergence des anticorps conjugués, un nouvel espoir dans la prise en charge du cancer de l'ovaire résistant au platine ?



Drs Marie Scheen, Marie-Pascale Graas et Christian Focan – service d'hémo-oncologie

Dr Stéphanie Tock – service de gynécologie

Dr Michel Reginster – service d'anatomie pathologique

Dr Caroline Coibion – service d'imagerie médicale

Dr François Renier – service de médecine nucléaire

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire demeure, à ce jour, le cancer gynécologique le plus létal avec un taux de survie à 5 ans entre 26 et 42% selon le stade au moment du diagnostic⁽¹⁾. En 2022, la Fondation contre le Cancer a rapporté 753 nouveaux cas en Belgique⁽²⁾. Malheureusement, comme dans la plupart des pays, environ 70% des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé (FIGO III et IV, tableau 1)⁽³⁾, pour lesquels la survie à 5 ans ne dépasse pas 25%.

La pierre angulaire du traitement du cancer de l'ovaire reste la chirurgie de résection complète, réalisée par des gynéco-oncologues spécialisés⁽⁴⁾, associée à une chimiothérapie à base de platine et de paclitaxel. En fonction du risque clinique, du statut BRCA et du déficit en recombinaison homologue (HRD), un traitement systémique complémentaire par bévacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF inhibant l'angiogenèse) et par inhibiteurs de la protéine PARP, essentielle à la réparation

de l'ADN, peut être proposé afin de réduire le risque de rechute^(5,6).

Malgré une prise en charge optimale, 75% des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé récidivent dans les 18 mois suivant le traitement initial⁽⁷⁻⁹⁾. Parmi elles, 15% présentent une récurrence précoce, dans les 6 mois, traduisant une résistance à la chimiothérapie à base de platine⁽⁷⁾. Le pronostic de ces formes épithéliales séreuses de haut grade résistantes au platine demeure particulièrement sombre, avec une survie médiane inférieure à un an. Malgré les avancées scientifiques, les options thérapeutiques restent limitées, les taux de réponse aux chimiothérapies de seconde ligne n'excédant pas 10 à 20%⁽⁷⁻⁹⁾.

Dans ce contexte, les anticorps monoclonaux conjugués, tels que le mirvetuximab soravtansine, représentent une avancée majeure. Ces nouvelles thérapies ciblées

tableau 1 – CLASSIFICATION CHIRURGICALE FIGO PAR STADE DU CANCER DES OVAIRES, DES TROMPES DE FALLOPE ET DU PÉRITOINE⁽³⁾

STADE	SOUS-STADE	DÉFINITION
Stade	Sous-stade	Définition
I	IA	Tumeur limitée à un ovaire (capsule intacte, pas de tumeur à la surface, cytologie/ascite négative)
	IB	Tumeur limitée aux deux ovaires, conditions identiques à IA
	IC1	Rupture peropératoire de la capsule
	IC2	Capsule rompue avant chirurgie ou tumeur à la surface ovarienne
	IC3	Cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal
II	IIA	Extension et/ou implants sur l'utérus et/ou les trompes
	IIB	Extension à d'autres organes pelviens (vessie, rectum, sigmoïde, etc.)
III	IIIA1(i)	Métastases ganglionnaires rétropéritonéales ≤ 10 mm
	IIIA1(ii)	Métastases ganglionnaires rétropéritonéales > 10 mm
	IIIA2	Micrométastases péritonéales au-delà du pelvis ± ganglions positifs
	IIIB	Implants péritonéaux macroscopiques ≤ 2 cm hors pelvis ± ganglions positifs
	IIIC	Implants péritonéaux > 2 cm hors pelvis ± ganglions positifs (incluant atteinte capsule hépatique ou splénique, sans envahissement du parenchyme)
IV	IVA	Épanchement pleural positif cytologiquement
	IVB	Métastases parenchymateuses extra-abdominales (foie, rate) et/ou métastases ganglionnaires extra-abdominales (inguinales, supraclaviculaires, médiastinales, etc.)

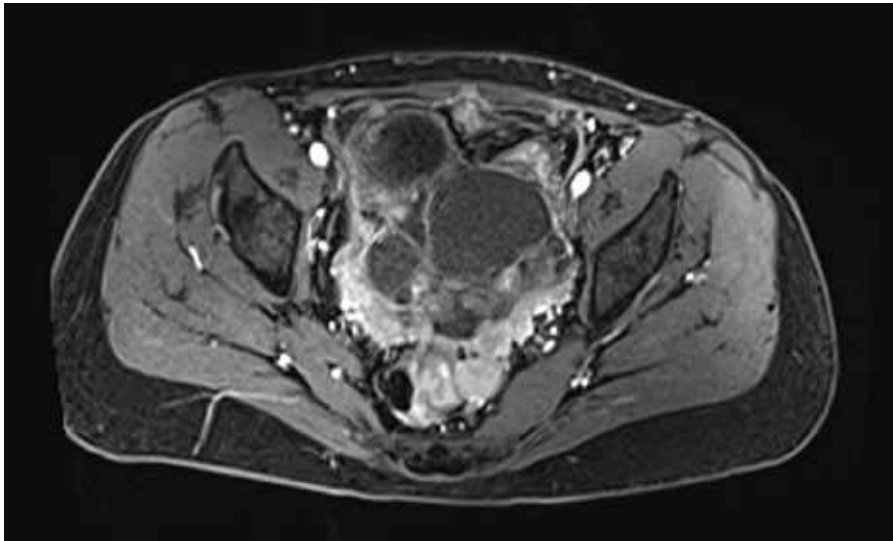


figure 1 – IRM pelvienne (04/07/2022) montrant une masse pelvienne volumineuse (84 × 113 × 95 mm) à composante kystique et charnue, intéressant vraisemblablement les deux ovaires, avec rehaussement après injection de contraste. Une adénopathie iliaque externe gauche de 13 mm de petit axe est également observée.

ouvrent des perspectives prometteuses pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine et tendent à devenir la stratégie de choix dans cette situation⁽¹⁰⁾. Le cas clinique présenté ci-dessous illustre la complexité du parcours de soins de ces patientes et souligne l'importance de cette nouvelle option thérapeutique.

CAS CLINIQUE

Madame DF, âgée de 58 ans, consulte en juillet 2022 pour des douleurs sus-pubiennes importantes. Ses antécédents médicaux comprennent l'absence de grossesse et une hystérectomie réalisée en 2006. L'échographie

endovaginale met en évidence une masse ovarienne gauche d'environ 7 cm. L'IRM pelvienne confirme une masse tumorale de 84 × 113 × 95 mm intéressant les deux ovaires, associée à une adénopathie iliaque externe gauche (figure 1). Le dosage du marqueur tumoral CA 125 est élevé à 259 kU/L.

Une laparoscopie exploratrice est réalisée, révélant une carcinomatose péritonéale étendue et non résécable, avec un score de Sugarbaker⁽¹¹⁾ évalué à 24/39 (figure 2). L'analyse anatomopathologique confirme un carcinome séreux de haut grade d'origine ovarienne, de stade FIGO IIIC (tableau 1) (figure 3).

Indice de carcinose péritonéale (PCI)

Régions	Taille de lésions	Score de taille de lésions
0 - Central	-----	LS 0 - Aucune lésion
1 - Hypochondre droit	-----	LS 1 - Lésion ≤ 0,5 cm
2 - Épigastre	-----	LS 2 - Lésion > 0,5 cm et ≤ 5 cm
3 - Hypochondre gauche	-----	LS 3 - Lésion > 5 cm ou confluent
4 - Flanc gauche	-----	
5 - Fosse iliaque gauche	-----	
6 - Pelvis	-----	
7 - Fosse iliaque droite	-----	
8 - Flanc droit	-----	
9 - Jéjunum proximal	-----	
10 - Jéjunum distal	-----	
11 - Iléon proximal	-----	
12 - Iléon distal	-----	

PCI

Score de résidu tumoral après chirurgie cytoréductrice
 CC-0: aucun résidu CC-2: résidu ≥ 2,5 mm et ≤ 2,5 cm
 CC-1: résidu < 2,5 mm CC-3: résidu > 2,5 cm

figure 2 – Schéma explicatif de l'indice de carcinose péritonéale (PCI) ou score de Sugarbaker⁽¹¹⁾. Le PCI est calculé en attribuant à chacune des 13 régions abdomino-pelviennes un score de taille de lésion (LS 0 à LS 3) en fonction du plus grand implant tumoral observé. Le score total, obtenu par la somme des scores régionaux, reflète l'étendue de la carcinomatose péritonéale (maximum : 39).

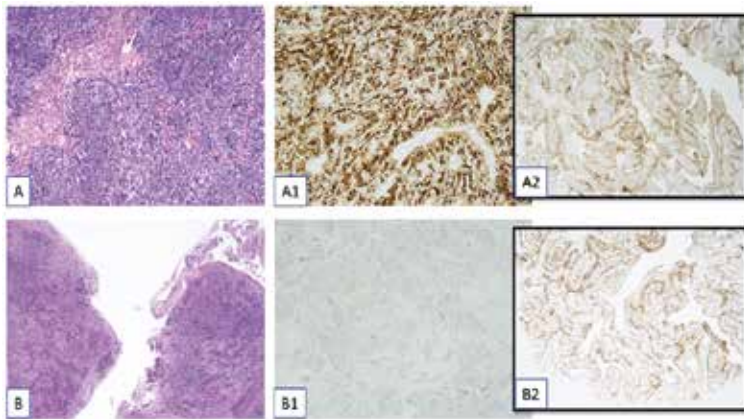


figure 3 – Détermination immunohistochimique de l'expression du récepteur alpha au folate (FR α) à l'aide du test Ventana FOLR1 RxDx Assay (anticorps FOLR1-2.1, Roche Diagnostics). (A) Carcinome séreux de haut grade de la trompe de Fallope (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, $\times 10$). (A1) Marquage membranaire positif du FR α (score 2+ /3+) dans environ 90% des cellules tumorales. (A2) Tissu tubaire témoin adéquat ($\times 4$). D'après Zannoni et al. ⁽¹⁸⁾

L'exploration génétique ne met pas en évidence de mutation BRCA1 ou BRCA2, ni au niveau germlinal, ni au niveau somatique. En revanche, un variant pathogène hétérozygote du gène TP53, associé au syndrome de Li-Fraumeni, est identifié.

La patiente débute alors une chimiothérapie néoadjuvante par carboplatine (AUC 5) et paclitaxel toutes les trois semaines. Au terme des 3 premiers cycles, le CA 125 diminue de moitié (130 kU/L), mais la réévaluation scannographique montre la persistance d'une carcinomatose péritonéale étendue, témoignant d'une faible chimiosensibilité. Trois cycles supplémentaires sont administrés, avec l'adjonction de bévacizumab. En janvier 2023, une chirurgie de cytoréduction (debulking) est réalisée, permettant une résection optimale, bien qu'un stade ypT3cN1b (FIGO IIIC) soit confirmé (tableau 1), traduisant un résidu tumoral significatif.

Compte tenu de la mutation TP53 et de la faible efficacité observée du bévacizumab, un traitement d'entretien par inhibiteur de PARP (niraparib) est instauré en février 2023.

Après cinq cycles de niraparib, la patiente présente des plaintes cardiorespiratoires motivant la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal. Celui-ci révèle la majoration d'une adénopathie du sinus cardiophrénique droit et l'apparition d'une masse rétro-hépatique. Un PET-scan confirme la progression ganglionnaire et péritonéale, malgré un taux de CA 125 resté normal (28 kU/L).

Une seconde ligne de traitement est initiée, associant doxorubicine liposomale et trabectedine toutes les trois semaines, en raison de la récurrence précoce traduisant une résistance au platine. Après quatre cycles, les images scanographiques montrent une réponse partielle. La trabectedine est alors poursuivie en monothérapie.

Après huit mois de traitement, le PET-scan révèle malheureusement une progression oncologique, avec apparition de localisations hépatiques, pleurales, musculaires et sous-cutanées.

Une troisième ligne est instaurée en mai 2024, associant carboplatine, gemcitabine et bévacizumab. La patiente reçoit six cures, suivies d'une maintenance par bévacizumab dès octobre 2024. Cinq mois après la dernière cure de platine, une nouvelle progression tumorale est constatée (figure 4a).

La maladie est donc de nouveau résistante au platine, avec une chimiosensibilité très limitée au regard des inter-

valles libres. Une surexpression du récepteur alpha du folate (FR α) est mise en évidence dans un laboratoire de référence ⁽¹²⁾, selon les critères de l'étude MIRASOL, permettant à la patiente de bénéficier d'un traitement par mirvetuximab soravtansine (Elahere), débuté en mars 2025.

Après six cures, le PET-scan de juillet 2025 montre une quasi-disparition de la captation métabolique (figure 4b), traduisant une réponse métabolique quasi complète. Le contrôle d'octobre 2025 confirme une rémission complète apparente.

Le profil de tolérance est jugé satisfaisant : la patiente a présenté une toxicité oculaire réversible après réduction de dose et une toxicité digestive de grade 1 (nausées et diarrhées), bien contrôlée par traitement symptomatique.

LE MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE – MÉCANISME D'ACTION

Le mirvetuximab soravtansine appartient à la classe des anticorps conjugués (*antibody-drug conjugates*, ou ADC). Il s'agit de molécules hybrides combinant :

1. un anticorps monoclonal (ici le mirvetuximab) ciblant spécifiquement un antigène exprimé à la surface des cellules tumorales
2. un agent cytotoxique puissant (charge active, ici la soravtansine aussi appelée DM4)

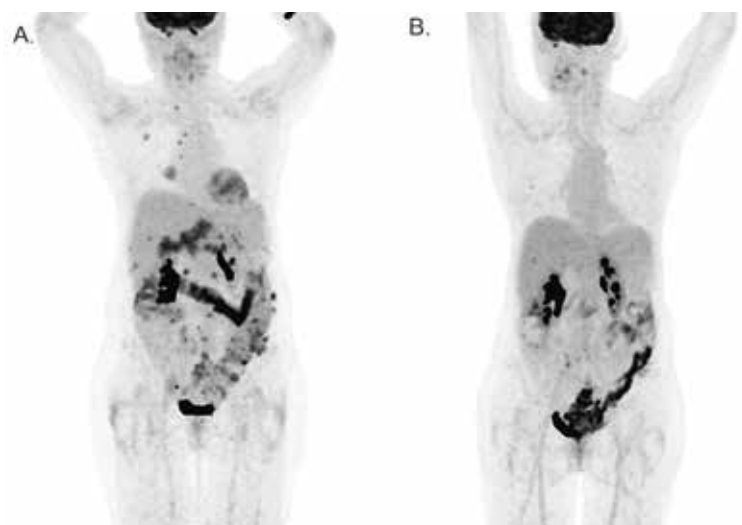


figure 4 – Évolution au PET-scan au cours des lignes de traitement. Le PET-scan met en évidence : (A) une atteinte péritonéale et ganglionnaire hypermétabolique étendue, compatible avec une progression de la maladie (26 septembre 2024) ; (B) une réponse métabolique complète après traitement par mirvetuximab soravtansine (31 juillet 2025).

3. reliés entre eux par un *linker* (pont chimique) conçu pour être stable dans la circulation mais clivable à l'intérieur des cellules tumorales

Ce principe permet de délivrer la chimiothérapie directement à la cellule cancéreuse, tout en limitant l'exposition des tissus sains, un mécanisme à la fois plus ciblé et souvent mieux toléré que la chimiothérapie systémique classique.

Le mirvetuximab est un anticorps monoclonal de type IgG1, couplé via un *linker* clivable (lien disulfure) à un agent cytotoxique dérivé de la maytansine, le DM4 ou soravtansine (charge active). Il cible le récepteur alpha du folate (FR α), une glycoprotéine impliquée dans le transport du folate à travers la membrane cellulaire (figure 5). Ce récepteur est faiblement exprimé dans les tissus sains, mais surexprimé dans certaines tumeurs épithéliales, notamment dans jusqu'à 80% des carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire. Cette surexpression est associée à des formes plus agressives et chimiorésistantes, mais elle reste stable dans le temps et indépendante des traitements antérieurs⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Une fois lié à FR α à la surface de la cellule tumorale, le complexe anticorps-récepteur est internalisé par endocytose. Il est ensuite dirigé vers les lysosomes, où le *linker* est dégradé, libérant les métabolites actifs du DM4. Ceux-ci induisent une déstabilisation du fuseau mitotique et provoquent l'apoptose des cellules tumorales.

Un des métabolites, le S-méthyl-DM4, est neutre et lipophile, ce qui lui permet de diffuser à travers les membranes cellulaires. Ce phénomène engendre un effet cytotoxique «*bystander*», c'est-à-dire que

les cellules tumorales voisines dépourvues de FR α peuvent elles aussi être détruites⁽¹²⁾.

L'ÉTUDE MIRASOL: VALIDATION CLINIQUE DU MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE

Le mirvetuximab soravtansine a d'abord été évalué avec succès chez des patientes présentant un cancer de l'ovaire résistant au platine, ayant déjà reçu une à trois lignes de traitement antérieures^(10,13,14).

L'étude MIRASOL⁽¹⁵⁾ est l'essai pivot qui a conduit à l'autorisation de ce traitement dans les carcinomes séreux de haut grade résistant au platine. Il s'agit d'un essai de phase III randomisé, comparant le mirvetuximab soravtansine à une chimiothérapie au choix de l'investigateur.

L'étude a inclus des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou de l'endomètre, résistant au platine, et surexprimant le FR α . La surexpression était définie par la présence d'au moins 75% de cellules tumorales exprimant le FRSymbol avec une intensité PS2+.

L'objectif principal était la survie sans progression (PFS). Les objectifs secondaires incluaient le taux de réponse objective (ORR), la survie globale (OS) et la qualité de vie rapportée par les patientes.

Les résultats (figure 6)⁽¹⁵⁾ ont démontré un bénéfice clinique significatif du mirvetuximab soravtansine par rapport à la chimiothérapie standard :

- PFS médiane : 5,6 mois vs 4,0 mois
- ORR : 42% vs 16%
- OS médiane : 16,5 mois vs 13,0 mois

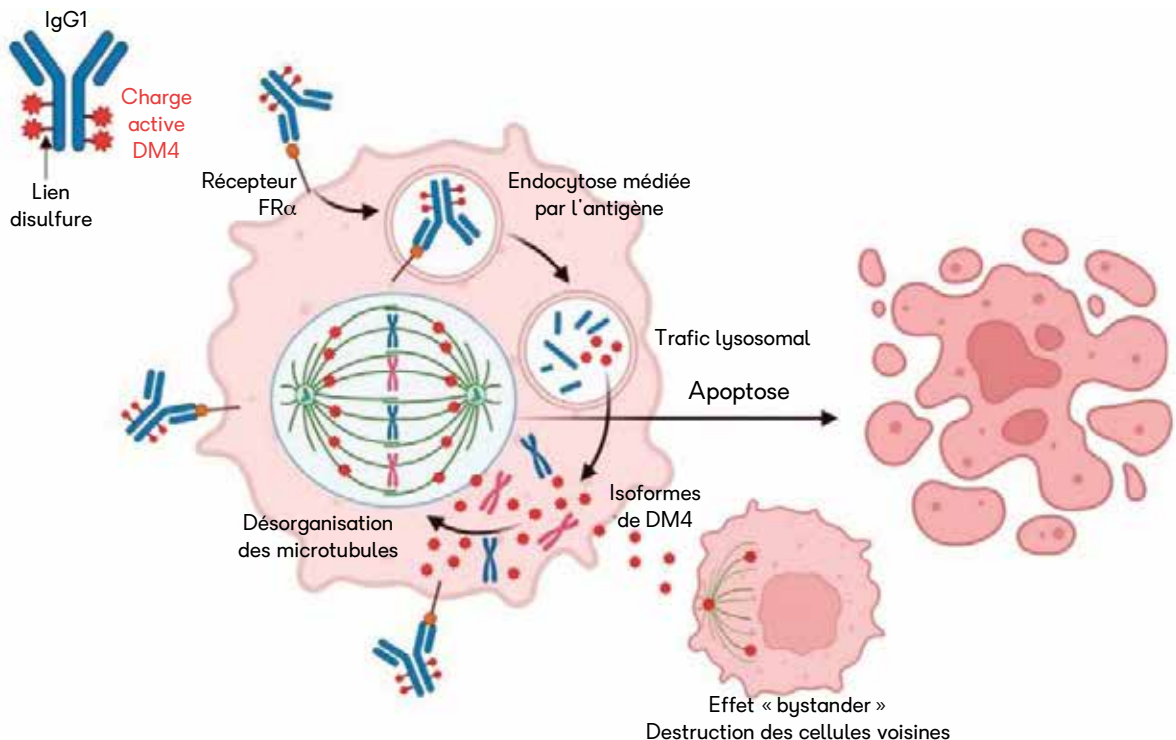
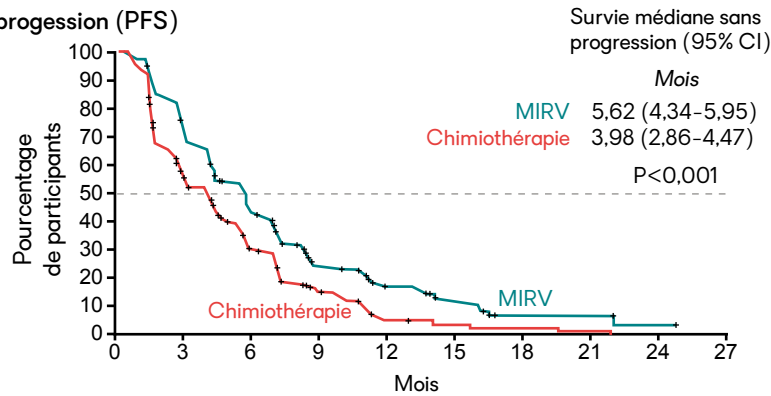


figure 5 – Mécanisme d'action du mirvetuximab soravtansine. D'après Gonzalez-Ochoa et al.⁽¹⁰⁾

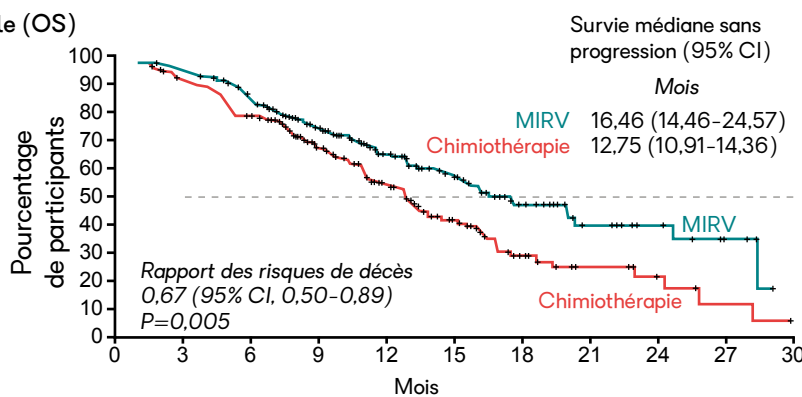
A. Survie sans progression (PFS)



Nombre de patients

MIRV	227	151	89	38	18	10	3	3	1	0
Chimiothérapie	226	98	48	19	5	3	2	1	0	0

B. Survie globale (OS)



Nombre de patients

MIRV	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Chimiothérapie	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

figure 6 – (A) Courbes de survie sans progression (PFS) et (B) de survie globale (OS) selon Kaplan-Meier, comparant le mirvetuximab soravtansine à la chimiothérapie au choix de l'investigateur dans l'étude MIRASOL. Le traitement par mirvetuximab soravtansine montre une amélioration significative de la PFS et de l'OS par rapport à la chimiothérapie standard. Adapté de Moore et al.⁽¹⁵⁾

Les effets indésirables les plus fréquents observés sous mirvetuximab soravtansine étaient des troubles visuels, de la fatigue et des symptômes digestifs (nausées, douleurs abdominales)⁽¹⁴⁾.

Environ 10% des patientes ont interrompu précocement le traitement pour effets indésirables, contre 15% dans le bras chimiothérapie. Au total, 56% des patientes ont développé des symptômes oculaires⁽¹⁶⁾, dont un flou visuel (40%), une kératopathie (32%) et une sécheresse oculaire (28%).

Ces toxicités étaient majoritairement réversibles et bien contrôlées grâce à un suivi ophtalmologique régulier. Aucune séquelle oculaire permanente n'a été rapportée.

Une évaluation ophtalmologique complète est recommandée dans les deux semaines précédant la première administration, afin d'établir un bilan de référence et d'identifier d'éventuels facteurs de risque (kératite pré-existante, port de lentilles). Un traitement prophylactique doit être instauré systématiquement avant et pendant le traitement : des larmes artificielles sans conservateur (≥ 4 fois/jour), des gouttes lubrifiantes et, en cas d'œdème cornéen du collyre hypertonique, des lunettes solaires en cas de photophobie. Une consultation ophtalmologique avant chaque cycle est également recommandée.

Enfin, les analyses de sous-groupes ont montré que les bénéfices en termes d'efficacité (ORR, PFS, OS) étaient maintenus même en cas de réduction de dose liée à une toxicité⁽¹⁷⁾.

DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

À la suite des résultats de l'étude MIRASOL, le mirvetuximab soravtansine est désormais disponible en Belgique via un *Medical Need Program*. Ce traitement s'adresse aux patientes atteintes d'un carcinome épithélial séreux de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope, ayant déjà reçu une à trois lignes de traitement et présentant une maladie résistante au platine.

Pour rappel, la résistance au platine est définie comme une progression de la maladie dans les six mois suivant la dernière cure de chimiothérapie à base de platine.

L'éligibilité au traitement repose sur la surexpression du FR α , définie par la présence d'au moins 75% de cellules tumorales viables présentant une coloration membranaire modérée (2+) ou forte (3+) en immunohistochimie, selon un test validé (figure 6). Cette évaluation doit impérativement être réalisée dans un laboratoire accrédité⁽¹⁸⁾.

CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire demeure l'un des cancers gynécologiques les plus difficiles à traiter, avec une survie à 5 ans avoisinant 30%, en partie en raison de l'absence de méthode de dépistage efficace. La majorité des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé, associé à un pronostic défavorable.

Parmi elles, une proportion significative développera une résistance au platine, avec une survie médiane inférieure à un an, soulignant la nécessité d'élargir les options thérapeutiques disponibles.

Le mirvetuximab soravtansine représente une avancée majeure : il s'agit du premier anticorps conjugué ciblant le FR α validé dans les cancers gynécologiques, en particulier les carcinomes épithéliaux ovariens et tubaires de haut grade résistants au platine.

Les résultats de l'étude MIRASOL démontrent une amélioration significative de la survie sans progression, de la survie globale et du taux de réponse objective, comparativement à la chimiothérapie standard, tout en affichant un profil de tolérance globalement acceptable.

La toxicité oculaire, fréquente mais réversible, peut être maîtrisée grâce à un suivi ophtalmologique rigoureux et à des mesures prophylactiques adaptées.

Ces données soutiennent l'intégration du mirvetuximab soravtansine dans la pratique clinique, offrant ainsi une option thérapeutique ciblée et efficace pour une population de patientes jusqu'ici difficile à traiter.

RÉFÉRENCES

- Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, Cainap C. Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(3):544.
- Fondation contre le Cancer. Cancer de l'ovaire. Disponible sur: <https://cancer.be/cancer/cancer-de-l-ovaire>. Consulté le 04 novembre 2025.
- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 124(1):1-5.
- Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007; 105(3):801-812.
- Verleye L, Castanares-Zapatero D, Devos C *et al*. Survival in stage IV ovarian cancer with increased use of debulking surgery and bevacizumab. *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33(4):543-548.
- Baradács I, Teutsch B, Váradi A *et al*. PARP inhibitor era in ovarian cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res*. 2024; 17(1):53.
- Pejovic T, Fitch K, Mills G. Ovarian cancer recurrence: «is the definition of platinum resistance modified by PARP inhibitors and other intervening treatments?». *Cancer Drug Resist*. 2022; 5(2):451-458.
- Mancari R, Cutillo G, Bruno V *et al*. Development of new medical treatment for epithelial ovarian cancer recurrence. *Gland Surg*. 2020; 9(4):1149-1163.
- Elyashiv O, Aleohin N, Migdan Z *et al*. The poor prognosis of acquired secondary platinum resistance in ovarian cancer patients. *Cancers*. 2024; 16(3):641.
- Gonzalez-Ochoa E, Veneziani AC, Oza AM. Mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant ovarian cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2023; 17:11795549231187264.
- Rathod P, Pallavi VR, Rajatharangani T, Vijay CR. The intraoperative correlation of the Sugarbaker's peritoneal cancer index for the surgical resectability of advanced epithelial ovarian cancers. *J Cancer Res Therap Oncol*. 2020; 9:1-9.
- Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL *et al*. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 108(3):619-626.
- Narayana RVL, Gupta R. Exploring the therapeutic use and outcome of antibody-drug conjugates in ovarian cancer treatment. *Oncogene*. 2025; 44(28):2343-2356.
- Bogani G, Coleman RL, Vergote I *et al*. Mirvetuximab soravtansine-gynx: first antibody/antigen-drug conjugate (ADC) in advanced or recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024; 34(4):469-477.
- Moore KN, Angelergues A, Konecny GE *et al*. Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(23):2162-2174.
- Hendershot A, Slabaugh M, Riaz KM *et al*. Strategies for prevention and management of ocular events occurring with mirvetuximab soravtansine. *Gynecol Oncol Rep*. 2023; 47:101155.
- Wahner A. Mirvetuximab soravtansine shows efficacy in ovarian cancer despite dose adjustments. *Targeted Therapies in Oncology*. 2024; 3(11):44.
- Zannoni GF, Santoro A, d'Amati A *et al*. Folate receptor alpha in advanced epithelial ovarian cancer: diagnostic role and therapeutic implications of a clinically validated biomarker. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(11):5222.



CONTACT / RENDEZ-VOUS

CLINIQUE CHC HERMALLE
CLINIQUE CHC HEUSY
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA
CLINIQUE CHC WAREMME

HÉMATO- ONCOLOGIE

04 374 70 70
087 21 37 00
04 355 50 35
019 33 94 41

GYNÉCOLOGIE- OBSTÉTRIQUE

04 374 70 79
087 21 37 00
04 355 50 10
019 33 94 30

Applications et interprétation du PET-CT au FDG chez les patients sous immunothérapie



Dr Gauthier Namur

service de médecine nucléaire

INTRODUCTION

La prise en charge de nombreux cancers a été profondément modifiée depuis l'introduction des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICIs). Ces traitements, qui ciblent notamment CTLA-4, PD-1 et PD-L1, permettent désormais des réponses prolongées et parfois spectaculaires dans des pathologies comme le mélanome métastatique ou le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) notamment.

Cette révolution thérapeutique s'est accompagnée de nouveaux défis pour l'imagerie médicale, et en particulier pour le PET-CT au FDG qui évalue à la fois les aspects morphologiques et métaboliques des tumeurs, ainsi que l'activité immunitaire non tumorale.

Les patterns de réponse tumorale sous inhibiteurs de checkpoints immunitaires peuvent en effet diverger des modèles classiques observés avec la chimiothérapie ou les thérapies ciblées. On observe désormais des phénomènes tels que la pseudoprogession, l'hyperprogression, les réponses dissociées ou encore les réponses différées (tableau 1). Ces atypies rendent dans certains cas obsolètes, ou du moins insuffisants, les critères d'évaluation traditionnels tels que RECIST, EORTC ou PERCIST⁽¹⁾.

LIMITES DES CRITÈRES CLASSIQUES D'INTERPRÉTATION

Les critères **morphologiques** RECIST, qui sont largement utilisés en oncologie, reposent sur la mesure des diamètres tumoraux. Or, en cas d'immunothérapie, la croissance initiale liée à l'infiltration lymphocytaire peut faussement suggérer une progression. De la même manière, l'apparition de nouvelles lésions minimes peut correspondre à une réaction inflammatoire et non à une progression tumorale. Les critères **métaboliques** EORTC (1999) et PERCIST (2009) ont représenté lors de leur introduction une avancée en intégrant une dimension fonctionnelle. Cependant, ces critères considèrent toute nouvelle lésion avide pour le FDG comme un signe défini-

tif de progression oncologique, ce qui est problématique dans le cadre des immunothérapies. En effet, plusieurs études ont montré que 5 à 10% des patients classés en progression précoce selon PERCIST présentent en réalité une pseudoprogession avec une réponse objective ultérieure et une survie prolongée. Ce pattern de réponse atypique atteint même 15% pour les patients souffrant d'un mélanome métastatique traité par anti-CTLA-4 (ipilimumab). Ces limites ont conduit à l'émergence de critères spécifiques à l'immunothérapie pour l'interprétation des examens PET-CT au FDG.

CRITÈRES MÉTABOLIQUES ADAPTÉS POUR L'IMMUNOTHÉRAPIE

Afin de pallier les limites des critères classiques, plusieurs adaptations ont été proposées (tableau 2).

Les critères PERCIMT (*PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy, 2016*) reposent sur le nombre et la taille des nouvelles lésions FDG-positives. Selon cette classification, une progression néoplasique implique que le patient présente au moins 4 nouvelles lésions ≤ 1 cm, ou 3 lésions > 1 cm, ou 2 lésions $> 1,5$ cm, ou encore une nouvelle lésion > 2 cm. Cette approche est particulièrement applicable pour le suivi des patients souffrant d'un mélanome métastatique. Par rapport aux critères PERCIST, plusieurs études correctement menées ont en effet démontré une meilleure corrélation avec la survie et la survie sans progression.

L'imPERCIST (2017) et ses déclinaisons (imPERCIST5) adaptent PERCIST en permettant de considérer la charge métabolique globale, c'est-à-dire de l'ensemble des lésions, plutôt que de classer toute nouvelle anomalie comme une progression. Une progression n'est confirmée qu'en cas d'augmentation $\geq 30\%$ du SUV (*standardised uptake value*) associée à la confirmation ultérieure de nouvelles lésions.

tableau 1: PATTERNS ATYPIQUES DE RÉPONSE SOUS INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (ICIS)

TYPE DE RÉPONSE	DESCRIPTION	CONSÉQUENCE CLINIQUE
Pseudoprogession	Augmentation transitoire ou nouvelles petites lésions (infiltration lymphocytaire)	Ne pas arrêter trop vite, confirmer par contrôle
Hyperprogression	Croissance accélérée après ICIs	Arrêt urgent du traitement
Réponse dissociée	Certaines lésions régressent, d'autres progressent	Discussion multidisciplinaire, poursuite \pm traitement local
Réponse différée	Pas de réponse initiale, amélioration tardive	Importance du suivi à moyen terme

L'iPERCIST (2018) introduit la notion de progression non confirmée (iUPD), qui nécessite un examen de contrôle à 4-8 semaines pour distinguer pseudoprogession et progression vraie. Ce concept reprend celui de l'iRECIST

(scanner morphologique, 2017), mais transposé en imagerie métabolique (figure 1). Cette classification est notamment la plus adaptée pour le suivi des patients souffrant d'un NSCLC métastatique.

tableau 2 – CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DES EXAMENS PET-CT ⁽¹⁾

CRITÈRES	DÉFINITION	LIMITES
RECIST 1.1	Basé sur diamètres tumoraux	Confusion avec infiltrat inflammatoire
EORTC	SUVmax, variations $\geq 25\%$	Toute nouvelle lésion = progression
PERCIST	SUVpeak, variations $\geq 30\%$	Risque de faux positifs en immuno
PERCIMT	Nombre et taille de nouvelles lésions	Pas encore standardisé, applicable dans le mélanome
imPERCIST / imPERCIST5	SUVpeak, charge métabolique globale, iUPD	Validation encore limitée
iPERCIST	Notion de progression non confirmée (iUPD)	Validation encore limitée, applicable dans le NSCLC

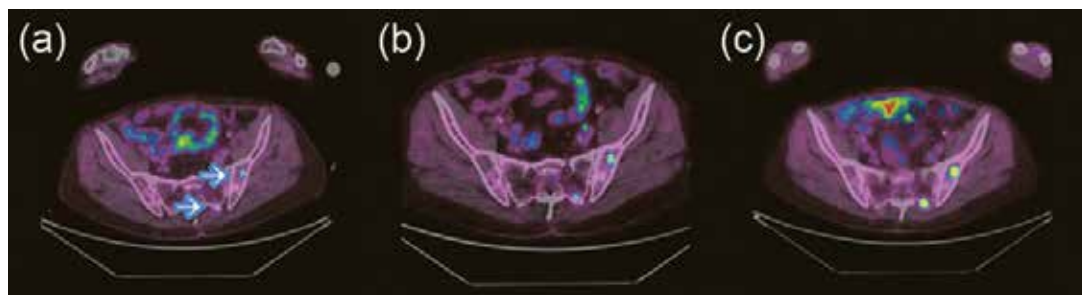


figure 1 – Exemple de progression tumorale. Patient souffrant d'un cancer ORL avec métastases osseuses.

- (a) Le PET-CT au FDG réalisé avant l'introduction d'un traitement par ICI montre deux lésions de l'hémibassin gauche.
- (b) Après 3 cycles de traitement, on retrouve les deux mêmes lésions mais leur activité métabolique a progressé. Il s'agit d'une progression non confirmée selon la classification iPERCIST.
- (c) Après 2 nouveaux cycles de traitement, une nouvelle majoration de l'activité métabolique de ces deux lésions confirme la progression tumorale.

Ces critères adaptés pour l'évaluation des patients sous immunothérapie, repris dans le tableau 2, réduisent le risque de surclasser une progression et d'éviter un arrêt prématuré d'un traitement par ICI potentiellement efficace. Il faut cependant garder en mémoire que les critères iPERCIST et iPERCIST manquent encore de standardisation. À nouveau, une confrontation avec les autres paramètres, en particulier cliniques et biologiques, reste indispensable.

DÉTECTION DES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNO-INDUITS (IRAES)

Un des apports majeurs du PET-CT au FDG réside dans la détection des toxicités immuno-induites (irAEs), souvent avant la clinique^(2,3). Ces toxicités peuvent intéresser de nombreux organes :

- Thyroïde : thyroïdite avec hyperfixation diffuse, souvent suivie d'une hypothyroïdie (exemple à la figure 2)
- Tube digestif : colite immuno-induite se traduisant par un hypermétabolisme diffus du colon ; pancréatite avec fixation pancréatique anormale ; plus rarement, gastrite, œsophagite
- Foie : hépatite
- Poumons : pneumopathie interstitielle immuno-induite, avec hyperfixations pulmonaires diffuses non tumorales
- Système nerveux : atteinte pituitaire (hypophysite)
- Système musculo-squelettique : atteintes de type PR, PPR et/ou arthrites psoriasiques
- Atteintes ganglionnaires médiastino-hilaires « sarcoïdose-like »
- Cœur : myocardite (rare mais grave)
- Peau : importance de rapporter les nodules sous-cutanés hypermétaboliques et de ne pas les considérer d'emblée comme d'origine métastatique

Il est important de noter que le développement d'une splénomégalie et/ou l'apparition d'une inversion du rapport de fixation foie/rate représente souvent un indicateur précoce permettant de distinguer une activité tumorale d'une activation non tumorale du système immunitaire. Dans certaines études, ce tableau est associé à une évolution plus favorable sous ICI.

Plusieurs études suggèrent également que la survenue d'irAEs est corrélée à une meilleure efficacité thérapeutique, particulièrement dans le mélanome et le NSCLC.

Ainsi, la détection de tels effets indésirables ne doit pas être synonyme d'un arrêt automatique, du moins définitif, de l'immunothérapie. Une prise en charge symptomatique et immunosuppressive, souvent par corticoïdes, pourra être envisagée dans certains cas.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES (EANM/SNMMI/ANZSNM)

En 2022, les sociétés savantes ont publié un guide conjoint de bonnes pratiques. Celui-ci recommande systématiquement un PET-CT de référence avant l'initiation de l'immunothérapie⁽¹⁻³⁾. Cet examen baseline doit inclure le calcul du volume métabolique tumoral total, ce dernier ayant une valeur pronostique indépendante. Un contrôle intermédiaire est recommandé après 8 à 12 semaines (après 3 ou 4 cycles), avec un ajustement possible en cas de dégradation clinique. Un nouvel examen est conseillé avant tout arrêt ou avant une reprise succédant à une interruption prolongée d'un ICI. L'interprétation de l'examen PET-CT doit être systématiquement corrélée aux autres paramètres, notamment cliniques et biologiques, avec importance d'une concertation multidisciplinaire.

Les guidelines insistent également sur la nécessité d'identifier et de rapporter systématiquement les patterns de réponses atypiques (pseudoprogression, etc.) ainsi que les effets indésirables immuno-induits (irAEs).

Ces critères sont repris sous forme de check-list dans le tableau 3.

tableau 3 – CHECK-LIST DES CRITÈRES POUR LE SUIVI⁽²⁾

- Faire un examen de référence (baseline) avant l'initiation d'un ICI
- Contrôle à 8-12 semaines (3-4 cycles) sur la même caméra
- Signalement systématique des patterns atypiques de réponse (pseudoprogression, etc.)
- Nouveau contrôle à 4-8 semaines en cas de progression non confirmée (iUPD)
- Nouvel examen avant arrêt ou reprise d'un ICI
- Signalement systématique des effets indésirables immuno-induits (irAEs)
- Suivi du ratio de fixation foie/rate (activation immunitaire non tumorale)
- Corrélation clinique et biologique systématique avec concertation multidisciplinaire

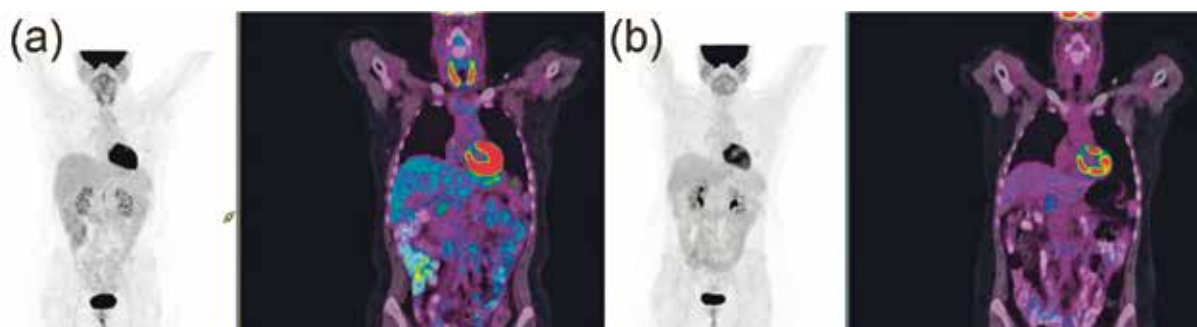


figure 2 – Thyroïdite immuno-induite.

(a) Image typique d'un irAE de type thyroïdite chez un patient traité par ICI.

(b) Résolution de la thyroïdite (NB : Développement d'une hypothyroïdie séquellaire traitée par Euthyrox).

PERSPECTIVES

Le PET-CT au FDG permet une approche physiopathologique du micro-environnement tumoral. Le SUVmax et d'autres paramètres métaboliques sont corrélés à l'expression de PD-L1, notamment dans le NSCLC. Le FDG reflète non seulement l'activité tumorale mais aussi celle des cellules immunitaires infiltrantes (TILs, macrophages, lymphocytes T régulateurs). Les recherches en radiomique visent à extraire des signatures prédictives complexes, permettant de caractériser les TIMEs (*Tumor Immune Microenvironment Types*). Ces approches combinées pourraient, à terme, prédire la réponse aux ICIs avant même l'initiation du traitement.

L'intégration de la radiomique et de l'intelligence artificielle pour combiner imagerie, données biologiques et cliniques, permet d'envisager une médecine de précision où le PET-CT au FDG ne serait plus seulement un outil de suivi, mais aussi un biomarqueur prédictif clé.

En parallèle, des recherches sont menées afin de développer d'autres traceurs que le FDG, qui cibleraient spécifiquement les lymphocytes T (ex. [18F]F-AraG, radiotraceurs anti-CD8).

En attendant, il convient d'évoluer vers une standardisation internationale des critères d'interprétation du PET-CT au FDG (validation prospective du PERCIMT dans des essais multicentriques).

CONCLUSION

Le PET-CT au FDG s'impose aujourd'hui comme un outil incontournable dans le suivi des patients sous immunothérapie. En s'appuyant sur des critères adaptés tels que ceux de la classification PERCIMT ou iPERCIST, cet examen permet une évaluation de la réponse tumorale tout en limitant les risques liés aux patterns atypiques de réponse (pseudoprogression, etc.). Dans le suivi des patients souffrant de mélanome ou de NSCLC métastatique, ces critères sont particulièrement validés et représentent un outil pronostique. Le PET-CT au FDG constitue également un moyen unique de détecter précocement les toxicités immuno-induites. Les recommandations conjointes des diverses sociétés savantes offrent un cadre robuste pour son intégration dans la pratique clinique. L'avenir repose sur la standardisation des critères métaboliques à adopter au sein de larges études multicentriques, sur le développement de nouveaux radiotraceurs ciblant spécifiquement les lymphocytes T, ainsi que sur l'apport des technologies de radiomique et d'intelligence artificielle pour affiner la personnalisation thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A *et al.* Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022; 49(7):2323-2341.
2. Cherk MH, Nadebaum DP, Barber TW *et al.* 18 F-FDG PET/CT features of immune-related adverse events and pitfalls following immunotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2022; 66(4):483-494.
3. Karlsen W, Akily L, Mierzejewska M *et al.* Is 18F-FDG-PET/CT an Optimal Imaging Modality for Detecting Immune-Related Adverse Events after Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy? Pros and Cons. *Cancers (Basel).* 2024; 16(11):1990.



CONTACT / RENDEZ-VOUS MÉDECINE NUCLÉAIRE

CLINIQUE CHC HEUSY
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA

087 21 37 50
04 355 62 00

Normes PIC/S et oncologie : accélération vers 2026 et centralisation à la Clinique CHC MontLégia



Benoît Joly
—
pharmacie



Corentin Gaspard
—
pharmacie



Claire Langhendries
—
pharmacie



Marine Remy
—
pharmacie

POURQUOI LES NORMES PIC/S SONT DEVENUES INCONTOURNABLES EN ONCOLOGIE

Les préparations de chimiothérapie utilisées en oncologie sont des médicaments injectables stériles, apyrogènes, à fortes doses thérapeutiques destinés à des patients fragiles, tout en étant potentiellement dangereux pour les manipulateurs et l'environnement. Le paradigme de la pharmacie hospitalière évolue avec la mise en application des normes PIC/S vers le principe de « faire comme l'industrie, mais dans un hôpital », avec les moyens et les contraintes qui sont les nôtres.

L'acronyme PIC/S signifie *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, un système international visant à harmoniser les standards de qualité et les bonnes pratiques de fabrication (GMP) dans le domaine du médicament à travers 54 autorités compétentes incluant la Belgique (figure 1). Publiées pour l'industrie depuis longtemps, ces normes ont été adaptées en 2014 spécifiquement aux activités hospitalières. Le tournant juridique en Belgique a suivi avec l'Arrêté Royal du 30 septembre

2020, faisant des normes PIC/S une obligation légale pour toute préparation hospitalière, application d'abord prévue en 2023, finalement reportée à 2026.

L'objectif est d'aligner les pratiques hospitalières sur un niveau élevé de qualité et de sécurité pour le patient, le personnel et l'environnement.

CE QUE LES PIC/S CHANGENT CONCRÈTEMENT: FOCUS EN ONCOLOGIE

Les chimiothérapies appartiennent aux préparations les plus exigeantes du système PIC/S : elles sont stériles, destinées à des patients fragiles et comportent un risque professionnel majeur lors de la manipulation. Avec ces normes PIC/S, la préparation en oncologie et hématologie devient une activité d'assurance qualité complète : chaque étape doit être démontrée, enregistrée et reproductible.

La salle blanche, lieu de réalisation des préparations en pharmacie devient un environnement sous surveillance permanente (figure 2) : pressions contrôlées, filtration HEPA, isolateurs validés, procédures de désinfection standardisées et requalifiées régulièrement. Le monitoring microbiologique devient quotidien, continu et documenté. Les volumes actuels amènent à des milliers d'analyses par an, potentiellement jusqu'à 14.000 géloses/an, avec un impact marqué sur l'organisation du travail, l'entretien, la compatibilité des matériaux et la planification.

Les PIC/S transforment en profondeur les métiers de la production stérile. Les préparateurs et pharmaciens se forment à ce qui devient presque un nouveau métier, très proche des pratiques de l'industrie.



figure 1 – Répartition mondiale des autorités participantes au PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) visant à harmoniser les bonnes pratiques de fabrication (GMP) et les standards d'inspection du médicament.



figure 2 – Préparation de médicaments injectables en environnement stérile (isolateur / zone à atmosphère contrôlée). Illustration des exigences PIC/S en production stérile : maîtrise de l'asepsie, protection du personnel, traçabilité et sécurisation des préparations de chimiothérapie et d'immunothérapie.

TRANSFORMATION AU GROUPE SANTÉ CHC : TRAVAUX ET ADAPTATION ORGANISATIONNELLE

Pour atteindre la conformité, des travaux de mise aux normes auront lieu au premier trimestre 2026 afin de finaliser les aspects d'infrastructure. En parallèle, le système qualité continue de monter en puissance : maîtrise documentaire, traçabilité renforcée, planification du monitoring environnemental, maintenance des équipements, gestion des non-conformités.

Ce changement d'échelle nécessite aussi une adaptation des pratiques médicales. L'objectif est qu'une majorité des prescriptions soient validées à J-1 avant 11 h, de manière à permettre la préparation anticipée.

Dans cette étape clé, le rôle des oncologues et hématologues est déterminant : leur anticipation clinique, leur validation thérapeutique et leur communication avec les hôpitaux de jour (HDJ) conditionnent l'organisation de la production.

L'hôpital de jour devient le pivot de la réussite du modèle J-1 : suivi des dossiers patients, coordination entre prescripteurs et pharmacie, maintien du planning, gestion des reports, stabilisation du flux. L'HDJ, en étroite collaboration avec les oncologues, hématologues et la pharmacie, assurera la cohérence du système.

2026 : CENTRALISATION DES CHIMIOTHÉRAPIES À LA CLINIQUE CHC MONTLÉGIA ET PRÉPARATION ANTICIPÉE SYSTÉMATIQUE

Les cliniques locales ne pouvant pas mettre en œuvre individuellement les infrastructures PIC/S, la production stérile oncologique sera progressivement centralisée à la Clinique CHC MontLégia en 2026.

Ce changement s'accompagne d'un nouveau modèle organisationnel :

- La préparation anticipée devient systématique
- Les chimiothérapies sont préparées le jour ouvré précédent l'administration, après validation médicale, biologique et pharmaceutique

Cela implique :

- la validation médicale à J-1 avant 11 h
- les résultats biologiques disponibles à temps
- la planification claire en HDJ
- le transport sécurisé et cadencé multisites
- le contrôle de réception
- l'administration à J0 si l'état clinique le permet

Les défis restent importants : stabilité variable des médicaments, risque de non-administration après production, imprévus cliniques, augmentation de charge pour la pharmacie et nécessité d'une coordination clinique très étroite.

Dans cette organisation, les oncologues et hématologues jouent un rôle moteur : leur anticipation clinique et leur gestion du risque patient influencent directement la fluidité et la sécurité du circuit J-1 → J0.

UNE TRANSITION QUI NE PEUT RÉUSSIR QU'ENSEMBLE

La convergence PIC/S + centralisation + J-1 impose : un dialogue continu entre oncologues, hématologues, HDJ et pharmacie, une vision partagée des priorités cliniques, une synchronisation stricte des plannings, l'éducation des patients pour limiter les annulations tardives, une coordination multisites quotidienne.

Le but est clair : atteindre un niveau de qualité et de sécurité encore plus élevé pour les traitements oncologiques et hématologiques.

Notre défi collectif sera de rendre cela possible tout en maintenant ce qui fait la force du Groupe santé CHC : l'humanité, la proximité clinique et la relation de qualité avec le patient, y compris dans nos hôpitaux de proximité.



figure 3 – Les exigences PIC/S en production stérile : rigueur, traçabilité et maîtrise des processus. Image symbolique de la démarche qualité appliquée à la préparation hospitalière des traitements.

Flash info

Confirmation du moment optimal d'administration de l'immunothérapie dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) avancé ? Données 2025



Dr Christian Focan

service d'hémo-oncologie

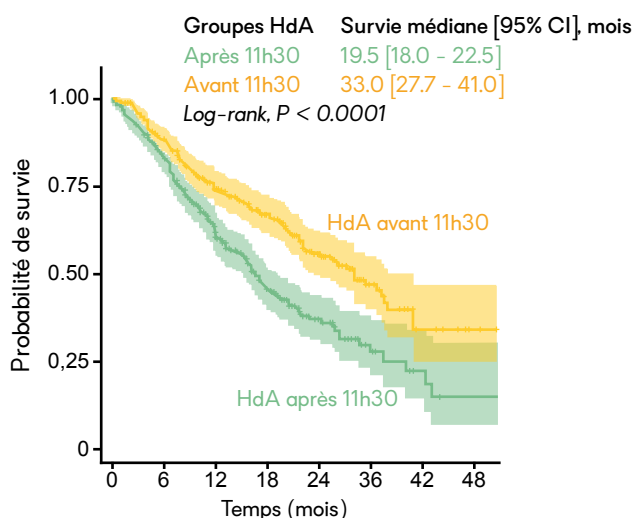
LES DONNÉES 2025

Dans un article récent nous évoquions l'intérêt probable de choisir le moment d'administration de l'immunothérapie⁽¹⁾. Une méta-analyse publiée fin 2024 avait effectivement montré qu'une immunothérapie délivrée tôt dans la journée améliorerait le pronostic de divers cancers dont le CPNPC métastatique⁽²⁾.

Précisément une large étude rétrospective bicentrique et bicontinentale publiée dans le Lancet 2025 et portant sur 713 patients souffrant de CPNPC, a reconnu des survies statistiquement doublées chez les sujets recevant leur traitement avant 11h30, heure optimale déterminée après analyse chronobiologique (figure 2)⁽³⁾.

Par ailleurs, un autre travail incluant 349 sujets a montré que si l'heure de la première dose n'impacte pas les survies, les patients ayant reçu leur traitement dans l'après-midi avaient une survie plus courte⁽⁴⁾.

Enfin, l'étude randomisée portant sur 210 sujets chinois et français, présentée à l'ASCO 2025 (tableau 1), a confirmé les précédentes expertises, soit un taux de réponse accru et des survies sans progression et globale doublées par l'administration de l'immunothérapie avant 15 heures⁽⁵⁾. Il est intéressant de noter que les lymphocytes T CD8+ augmentent en cas d'administration tôt mais diminuent après l'administration tardive du traitement ($p < 0,001$)⁽⁵⁾. Dès lors Ismael-Sutton et al.⁽⁶⁾ concluent quant à la nécessité de personnaliser la chronothérapie par les inhibiteurs de points de contrôle.



Groupes HdA	Nombre de patients								
Après 11h30	368	310	226	143	73	35	11	6	3
Avant 11h30	345	292	223	174	122	70	32	10	4
	Nombre cumulé d'événements								
Après 11h30	368	310	226	143	73	35	11	6	3
Avant 11h30	345	292	223	174	122	70	32	10	4

figure 2 – Courbes de survie (Kaplan–Meier) selon l'heure d'administration de l'immunothérapie (HdA). La survie est comparée entre les patients traités avant 11 h 30 (368) et après 11 h 30 (345). Les zones colorées représentent les IC à 95% et les tableaux indiquent le nombre de patients à risque et le nombre cumulé d'événements. Adapté de Huang et al.⁽³⁾

tableau 1 – PATIENTS À RISQUE ET ÉVÉNEMENTS CUMULÉS SELON L'HORAIRE D'ADMINISTRATION (ASCO 2025)

VARIABLE	TRAITEMENT TÔT	TRAITEMENT TARD	P; HR
Taux de réponse	75,2	56,2	0,007
Survie sans progression (mois)	13,2	6,5	0,0001; 0,43
Survie globale (mois)	Non atteinte à 19+ mois	17,8	0,0003; 0,43

figure 1 – Répartition mondiale des autorités participantes au PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) visant à harmoniser les bonnes pratiques de fabrication (GMP) et les standards d'inspection du médicament.

RÉFÉRENCES

1. Focan C. Immunothérapie du cancer. Pourquoi choisir le moment d'administration ? Données 2024. Actualités hémato-oncologiques. Groupe santé CHC 2024 ; 15 :19-21.
2. Karaboué A, Innominato PF, Wreglesworth NI *et al.* Why does circadian timing of administration matter for immune checkpoint inhibitors' efficacy ? *Br J Cancer.* 2024; 131(5):783-796.
3. Huang Z, Karaboué A, Zeng L *et al.* Overall survival according to time-of-day of combined immuno-chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a bicentric bicontinental study. *EBioMedicine.* 2025; 113:105607.
4. Gomez-Randulfe I, Pearce M, Netto D *et al.* Association between immunotherapy timing and efficacy in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis at a high-volume specialist centre. *Transl Lung Cancer Res.* 2025; 14(1):72-80.
5. Zhang Y, Huang Z, Zeng L *et al.* Randomized trial of relevance of time-of-day of immunotherapy for progression-free and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2025; 43(16):8516.
6. Ismail-Sutton S, Hughes B, Buchwald ZS *et al.* Personalizing chronotherapy of immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer.* 2025; 13(10):e013026.

Flash info

Remboursement de l'association Pembrolizumab et Enfortumab-Vedotin en première ligne de traitement des cancers urothéliaux – Un nouveau paradigme de prise en charge



Dr Geoffrey Matus

service d'hémo-oncologie



Dr Lyonel Herman

service d'hémo-oncologie



Dr Christian Focan

service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

Pendant de nombreuses années, la chimiothérapie à base de gemcitabine et de platine fut le traitement de première ligne des cancers urothéliaux avancés, non résecables et/ou métastatiques. Les résultats restaient toutefois modestes et le pronostic global peu favorable^(1,2). L'apport de certaines immunothérapies, telles que l'avelumab ou le nivolumab, n'a pas significativement modifié cette évolution⁽²⁻⁴⁾.

Dans un numéro précédent de cette revue, nous avons récemment fait le point sur la prise en charge médicale de ces cancers⁽²⁾. Dans un autre article, nous avons aussi évoqué les réponses parfois spectaculaires observées grâce à l'immunothérapie⁽⁵⁾.

Les résultats de l'étude EV-302/KEYNOTE-A39, présentés lors du congrès de l'*American Society of Clinical Oncology 2025*, marquent un tournant majeur dans le traitement de cette pathologie.

ASSOCIATION PEMBROLIZUMAB ET ENFORTUMAB-VEDOTIN (PEMBRO-EV)

L'association d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (anti-PD1, pembrolizumab – Keytruda®) et d'un anticorps-drogue conjugué (enfortumab-vedotin – Padcev®) a d'abord été évaluée chez des patients en progression après traitement ou inéligibles à une chimiothérapie à base de platine^(6,7). Cette combinaison PEMBRO-EV a montré une activité antitumorale renforcée, par la synergie entre l'inhibition de PD1 et l'effet cytotoxique ciblé de la vendotine grâce à l'anticorps anti-Nectine-4 conjugué (figure 1).

Dès lors cette association se devait d'être administrée en première ligne de traitement. L'étude EV-302/KEYNOTE-A39 a randomisé 886 patients traités soit par la chimiothérapie standard, soit par l'association PEMBRO-EV. Les résultats sont remarquables^(9,10): la survie sans progression présente un *hazard ratio* de 0.51 en faveur de la nouvelle thérapie (figure 2). La survie

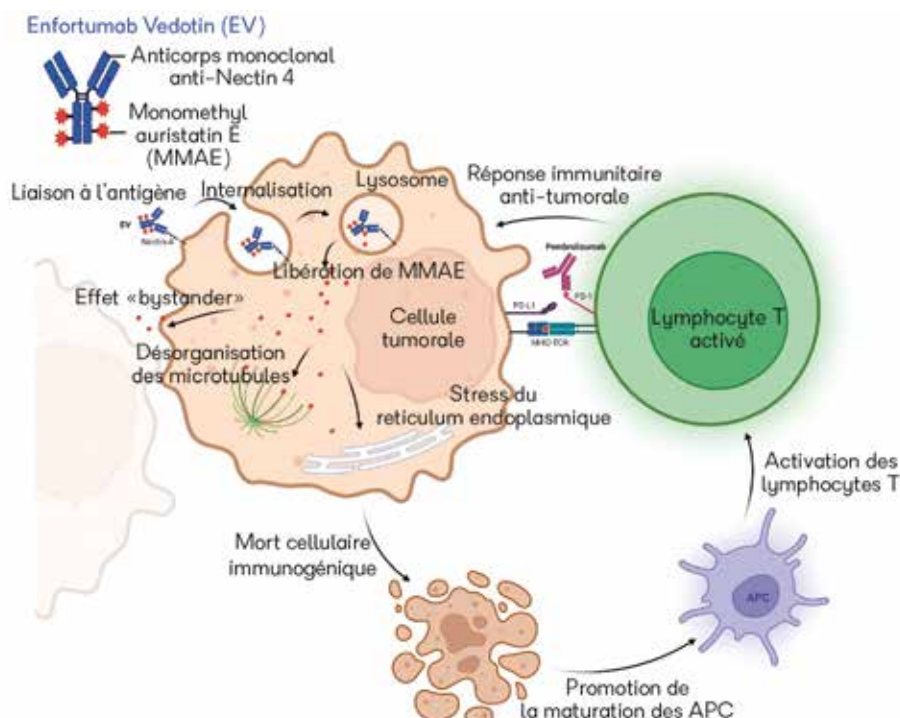
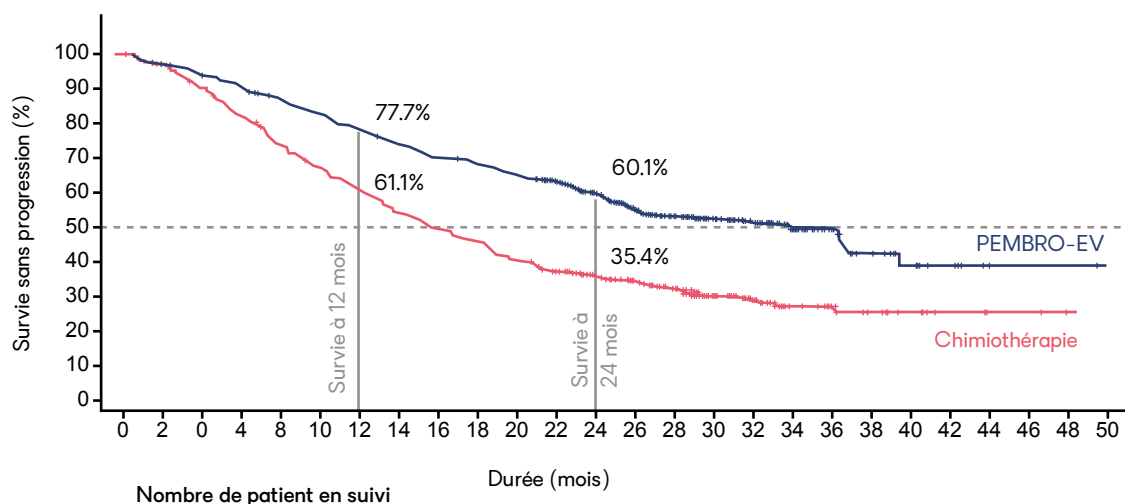


figure 1 – Mécanisme d'action de l'enfortumab-vedotin (EV). L'EV est un anticorps conjugué ciblant Nectine-4; après internalisation, la MMAE est libérée et induit une désorganisation des microtubules et un stress cellulaire conduisant à la mort cellulaire, avec un effet « bystander ». Les signaux libérés lors de cette mort immunogène stimulent la maturation des cellules présentatrices d'antigènes (APC) et l'activation des lymphocytes T. Le pembrolizumab bloque PD-1, empêchant l'inhibition des lymphocytes T et renforçant la réponse immunitaire antitumorale. Adapté de Sternschuss et al.⁽⁸⁾



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
PEMBRO-EV	442	426	409	394	375	356	336	319	302	293	280	252	206	161	133	102	79	52	32	19	11	6	1	1	1	1
Chimiothérapie	444	423	393	356	317	290	263	233	214	197	176	148	121	102	81	59	43	24	18	13	9	5	2	2		

figure 2 – Efficacité, en termes de survie sans progression de l'association PEMBRO-EV comparée à la chimiothérapie standard dans l'étude EV-302/keynote-A39. Adapté de Powles et al. (10)

globale à 2 ans est de 60% avec PEMBRO-EV contre 35% avec la chimiothérapie standard. Le profil de tolérance est particulier (polyneuropathie et hyperglycémie), mais globalement plus favorable que celui de la chimiothérapie standard (10).

CONCLUSION

Le traitement par PEMBRO-EV améliore de façon significative et durable le pronostic des patients souffrant de cancer urothélial avancé, non résecable et/ou métastatique, lorsqu'il est administré en première ligne. Évoquée dans notre précédent numéro (2), cette association s'impose désormais comme le nouveau standard de prise en charge de cette pathologie (18).

Après approbation par la FDA et la Commission Européenne (11), son remboursement a été validé par les autorités belges le 1^{er} août 2025.

RÉFÉRENCES

1. Cancer Fact Sheets, Belgian Cancer Registry, Incidence Year 2023, Brussels 2025.
2. Herman L. Prise en charge actuelle de la pathologie tumorale vésicale : le point de vue de l'oncologue. *Actualités Hémato-Oncologiques – Groupe santé CHC* 2024 ; 14:26-30.
3. Morgans AK, Sonpavde G, Shih V *et al.* Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma by Eligibility for Maintenance Avelumab. *Clin Genitourin Cancer* 2025 ; 23(1):102270.
4. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T *et al.* Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2023 ; 389(19):1778-89.
5. Bastens G, Bastens B, Leclercq P *et al.* À propos d'un cas de pancréatite immuno-induite chez une patiente porteuse d'un carcinome urothélial métastatique. *Actualités Hémato-Oncologiques – Groupe santé CHC* 2024 ; 15:32-34.
6. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP *et al.* Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384(12):1125-35.
7. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI *et al.* Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2023 ; 41(1):22-31.
8. Sternschuss M, Rosenberg JE. Enfortumab vedotin and Pembrolizumab: redefining the standard of care for previously untreated advanced urothelial cancer. *Future Onco* 2025 ; 21(11):1333-48.
9. Gupta S, Bedke J, Van Der Heijden MS *et al.* Exploratory analysis of responders from the phase 3 EV-302 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *J Clin Oncol* 2025 ; 43:4502.
10. Powles TB, van der Heijden MS, Loriot Y *et al.* Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: 2.5-year median follow-up of the phase III EV-302/KEYNOTE-A39 trial. *Ann Oncol* 2025 ; 36(10):1212-1219.
11. Commission Européenne. Union Register of Medicinal Products for Human Use – Keytruda (pembrolizumab). Disponible sur : <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>. Consulté le 29 septembre 2025.



La Clinique CHC MontLégia, nouveau centre expert du cancer de l'ovaire

Dans un précédent numéro de notre revue Après plusieurs années de travail intensif et multidisciplinaire, notre équipe d'onco-gynécologie est fière d'avoir obtenu l'accréditation européenne de l'ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*), laquelle reconnaît la Clinique CHC MontLégia comme nouveau centre expert dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, qui touche environ 700 femmes par an en Belgique.

Dans le contexte des réformes du paysage hospitalier, l'accréditation ESGO constitue un véritable label de qualité. *Le cancer de l'ovaire, pathologie particulièrement complexe, requiert en effet un accompagnement centralisé au sein d'hôpitaux experts. Cette organisation est essentielle pour garantir des soins optimaux, à la pointe des standards internationaux,* expliquent les Drs Manon Daix et Stéphanie Tock, gynécologues spécialisées en oncologie pelvienne, à l'initiative de la démarche d'accréditation.

La reconnaissance ESGO repose notamment sur des critères de qualité européens rigoureux, tels que :

- le volume de prises en charge
- l'expertise de professionnels spécialisés
- une collaboration interdisciplinaire étroite
- une actualisation continue des connaissances
- l'inclusion des patientes dans des études thérapeutiques innovantes

Le label ESGO vient consolider une expertise déjà reconnue : depuis 2013, notre service d'oncologie est accrédité par l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) en tant que Centre intégré d'oncologie (CIO). Il officialise la Clinique CHC MontLégia comme acteur de référence dans la chirurgie du cancer de l'ovaire et le traitement oncologique global des cancers gynécologiques.



L'équipe d'onco-gynécologie de la Clinique CHC MontLégia. De gauche à droite : Dr Michel Reginster, anatomopathologiste ; Dr Maryam Bourhaba, oncologue ; Drs Stéphanie Tock et Manon Daix, gynécologues oncologiques ; Dr Marie Scheen, oncologue ; Dr François Renier, chef du service de médecine nucléaire ; Dr Caroline Coibion, radiologue. Dr Marie-Pascale Graas, oncologue, absente à la photo.

Cyclonco tour – Espace Horizon



Les 27 et 28 mars derniers, plus de 500 personnes ont participé au Cyclonco tour et sillonné la région des 3 frontières au départ de l'Espace Horizon, maison de ressourcement dédiée au bien-être et à la réhabilitation des adultes et enfants atteints d'un cancer.

Le but de cet événement :

- Donner de la visibilité à l'Espace Horizon et son action
- Promouvoir l'activité physique
- Rappeler par cette action de mobilisation l'importance d'obtenir une reconnaissance ainsi qu'un financement des maisons de ressourcement
- Récolter des fonds

Le bilan est plus que positif, avec pas moins de 12.000 € récoltés !

Découvrez l'Espace Horizon en vidéo



Participation à la Marche Ruban Rose

En mai 2025, notre secteur de la personne âgée a pris part à la Marche Ruban Rose en faveur de la lutte contre le cancer. Leurs objectifs étaient de

- fédérer les équipes des différentes résidences du groupe autour d'un projet commun
- inciter les collaborateurs à pratiquer la marche
- collecter des fonds pour la recherche contre le cancer du sein

Ils s'étaient fixé l'objectif ambitieux de 5 millions de pas... Ils en ont réalisés 8.539.771 pour un total de 51 participants, permettant ainsi de récolter 854€! Ces moments d'échange ont favorisé la convivialité entre collègues, permis de nouvelles rencontres... au service d'une cause majeure.



Sonner la cloche de l'espoir

Sonner la cloche de l'espoir pour marquer la fin de sa chimiothérapie, c'est ce qu'a fait Marine, une infirmière de la Clinique CHC Heusy, atteinte d'un cancer du sein à l'âge de 34 ans. Ce sont ses collègues qui ont mis en place ce projet chargé d'émotion et d'espoir, pour la soutenir.



SAVE THE DATE - RELAIS POUR LA VIE

- 12 et 13 septembre > Relais pour la Vie - Waremmes
Soutenez et/ou rejoignez Les Coccinelles, une équipe composée de collaborateurs et patients de la Clinique CHC Waremmes



- 26 et 27 septembre > Relais pour la Vie - Verviers

NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



NOUVEAU NUMÉRO D'APPEL RÉSERVÉ AUX GÉNÉRALISTES
> **04 355 79 90** avec accès prioritaire à l'accueil des 4 cliniques



Clinique CHC MontLégia

> **TAPEZ 1**

bd Patience et Beaujonc 2
4000 Liège



Clinique CHC Hermalle

> **TAPEZ 2**

rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau



Clinique CHC Heusy

> **TAPEZ 3**

rue du Naimeux 17
4802 Heusy



Clinique CHC Waremme

> **TAPEZ 4**

rue E. de Sélys-Longchamps 47
4300 Waremme