

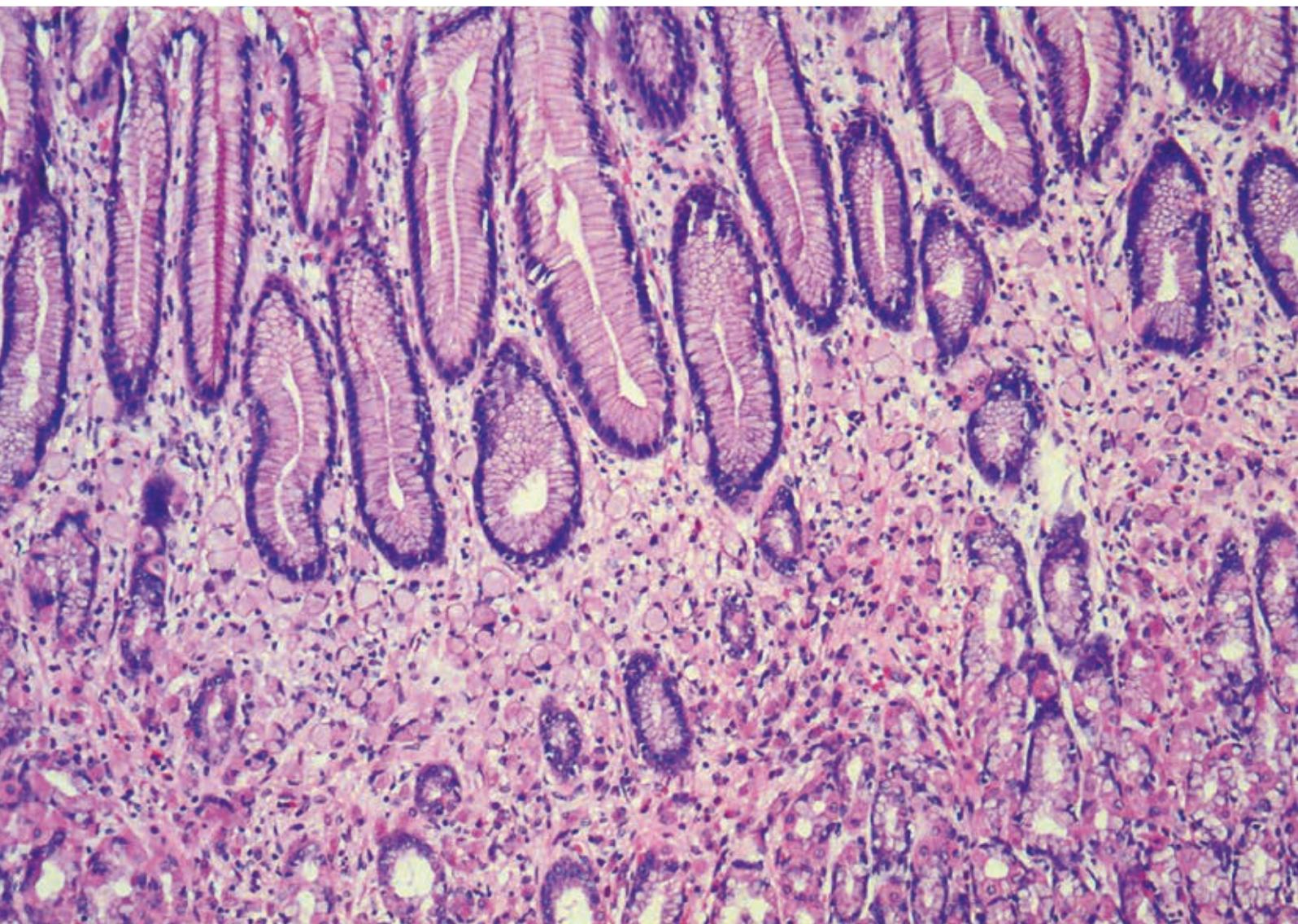
Actualités

onco-hématologiques

du CHC



n° 2 – décembre 2017



Sommaire

4

Tumeurs cérébrales malignes : de nouvelles perspectives thérapeutiques ?

Dr Céline D'Aout – service de neurologie

7

Approche multimodale des tumeurs cérébrales par l'IRM

Dr Pierre Reginster – neuroradiologie –
chef du département d'imagerie médicale
Bénédicte Martin - physicienne IRM

10

Un contrôle de qualité en chirurgie digestive

Laurine Mattart et Dr Paul Magotteaux –
Cellule contrôle qualité – service de chirurgie abdominale

11

Etude des résultats de la prise en charge chirurgicale du cancer de l'œsophage

Laurine Mattart et Dr Paul Magotteaux –
Cellule contrôle qualité – service de chirurgie digestive
Elodie Pools – département des sciences de l'éducation –
Université de Liège

14

Etude de la prise en charge chirurgicale par duodéno- pancréatectomie (intervention de Whipple) pour raison oncologique

Laurine Mattart et Dr Paul Magotteaux –
Cellule contrôle qualité – service de chirurgie digestive
Elodie Pools – département des sciences de l'éducation –
Université de Liège

17

Le traitement du mélanome avancé en 2017 Le rôle de l'immunothérapie combinée par ipilimumab/ nivolumab

Dr Pascal Wolter – oncologie et hématologie – St.Nikolaus
Hospital Eupen

22

Actualités dans le myélome multiple

Dr Renaud Roufosse – service d'hématologie

24

Faire face à l'épreuve du cancer avec la pleine conscience

Nadine Georges – psychothérapeute TCC agréée –
Service de psychologie clinique

26

Les effets des traitements sur le poids

Nathalie Ramacciotti et Stéphanie Malmendier –
diététiciennes du service d'oncologie

Méthode G.R.O.S. : Perdre du poids et retrouver le plaisir alimentaire sans restriction, une approche différente en oncologie

Marion Janssens – diététicienne du service d'oncologie

28

Le Nia®

Une pratique en soutien aux patientes atteintes d'un cancer ?

Michèle Dethor – kinésithérapeute

29

Sénologie – Nouveaux mammographes

30

Octobre rose



Durant tout le mois d'octobre, le CHC a éclairé de rose la clinique du MontLégia et rappelé l'intérêt du dépistage du cancer du sein. Pour les autres actions liées à Octobre rose, voir page 30



Comité de rédaction

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

Coordination scientifique

Dr Christian Focan
Schémas scientifiques: Morgan Collin

Réalisation

service communication du CHC

Illustrations

CHC, Sabine Masciarelli
et Istock

Editeur responsable

Dr Marie-Pascale Graas
Rue de Hesbaye 75
4000 Liège

ISSN: 2593-0532

Tiré à 3700 exemplaires
Encre végétale

Graphisme stereotype



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

L'année 2017 : un bon cru en oncologie ?

L'année 2017 arrive à son terme. En oncologie, la palme d'or revient toujours à l'immunothérapie. En effet, après le mélanome, le cancer pulmonaire non à petites cellules et le cancer rénal, l'INAMI a étendu son remboursement au cancer ORL et au cancer urothélial. Dans tous les congrès, chacune des sessions orales rapportait au moins une étude avec un représentant de cette catégorie. Les résultats, le plus souvent, confortaient les données antérieures ou ouvraient la voie à de nouvelles indications thérapeutiques. De nombreux essais commencent à associer les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire entre eux ou avec des thérapies ciblées.

Par contre en matière de chimiothérapie, ce n'est pas l'arrivée de nouvelles molécules qu'il faut retenir mais la décroissance thérapeutique du traitement adjuvant du cancer colorectal de stade III, une nouvelle référence pour le traitement adjuvant des adénocarcinomes gastriques et la validation d'un traitement adjuvant dans les cancers des voies biliaires.

Cependant, la révolution de 2017 est sans nul doute la place de l'humain. La qualité de vie du patient, pendant et/ou après son cancer, est de plus en plus étudiée. L'augmentation de l'espérance de vie, y compris en phase métastatique, renforce l'importance de ce critère trop longtemps ignoré par les soignants. Dorénavant, après ses traitements, le patient va agir lui-même sur son espérance de vie par des mesures de prévention ou par un suivi psychologique. La première étude de prévention présentée à l'Association américaine d'oncologie clinique (ASCO) en juin 2017 a démontré qu'une consommation de noix et d'amandes (80 gr/ jour) réduisait de manière significative le risque de rechute d'un cancer colorectal. Toujours dans le cadre de ce cancer, on peut évoquer la correction des hypovitaminoses D comme facteur d'amélioration des chances de répondre à leur traitement pour les patients métastatiques.

Une autre étude, portant sur près de 1.000 patients opérés d'un cancer colorectal stade III, traités ensuite par chimiothérapie adjuvante, a montré les conclusions suivantes: les

patients qui adhèrent aux règles de l'ASCO (contrôle du poids, règles diététiques et exercice physique) ont présenté un gain de survie de 42%. Cette différence de survie avoisine celle obtenue grâce à la chimiothérapie.

D'autre part, l'utilisation de programmes d'auto-évaluation (auto-questionnaire de 12 symptômes) par les malades à distance et sous contrôle d'une infirmière coordinatrice a montré une amélioration de la qualité de vie de 31%. Le taux de passage aux urgences a été réduit de 7% et la survie globale a été améliorée de 5,2 mois. Cette démarche proactive permet, en outre, de réduire la durée et l'intensité des symptômes et des effets secondaires par une intervention précoce et ainsi de prolonger l'administration des traitements anticancéreux.

Enfin, la psycho-oncologie a conforté sa place à tous les stades de la maladie. L'étude Stream avait pour but d'atténuer les bouleversements psychologiques qui surviennent après le diagnostic. L'intervention se faisait via internet par le biais de 8 modules successifs avec évaluation par des psychologues et des conseils personnalisés. On observe une amélioration de la détresse psychologique et de la qualité de vie par rapport au groupe contrôle qui n'a pas de suivi. Au terme des traitements, une intervention directe sous forme de face à face avec un psychologue diminue la peur de la récurrence, la détresse ou encore l'anxiété (étude Conquer Fear). Ce suivi psychologique doit aussi être proposé en phase avancée, comme l'a montré une équipe canadienne (essai Calm), car il diminue les manifestations dépressives de ces patients par rapport aux patients recevant des soins classiques.

2017 a été une année oncologique riche sur le plan purement thérapeutique. Elle marquera peut-être un tournant dans notre prise en charge en replaçant au centre de nos préoccupations, le patient et sa qualité de vie tant physique que psychologique, durant sa maladie et après celle-ci, en développant des programmes spécifiques en matière de prévention et de réintégration des malades dans leur vie sociale et professionnelle.



Tumeurs cérébrales malignes : de nouvelles perspectives thérapeutiques ?

Les tumeurs cérébrales malignes ont un pronostic sombre et répondent peu aux traitements oncologiques classiques. Ceci s'explique, en partie, par la présence de la barrière hémato-encéphalique qui empêche les molécules de chimiothérapie d'atteindre leur cible.

Parmi les tumeurs cérébrales primitives, le glioblastome est la plus fréquente et la plus agressive de toutes. Elle représente 70 % des tumeurs primitives malignes du cerveau. Son incidence varie de 2 à 3,5 / 100.000 habitants en Europe et en Amérique du Nord¹.

L'incidence des glioblastomes, très faible chez l'enfant, augmente de manière linéaire jusqu'à 75 ans pour diminuer ensuite. Les glioblastomes prédominent chez l'homme dans un rapport de 1,5 à 1,8 / 1 selon les études.

Le diagnostic et le traitement des glioblastomes obéissent à une relative urgence car l'évolution peut être rapide et les déficits neurologiques acquis ne sont que difficilement réversibles. Les signes cliniques frustrés (céphalées d'apparition récente, déficits neurologiques centraux minimes, crises d'épilepsie inaugurales) doivent inciter à une imagerie, sans attendre l'installation de signes évolués d'hypertension intracrânienne ou les déficits neurologiques.

La survie médiane sans traitement est de 3 mois à partir du diagnostic. Un âge supérieur à 60 ans, une altération de l'état général et une exérèse incomplète sont des facteurs de mauvais pronostic. Avec le traitement standard, la survie médiane est approximativement de 14,6 mois.

Les traitements de première ligne

La résection maximale de la masse tumorale constitue la première étape de traitement. Puisque les gliomes malins sont des tumeurs hautement infiltratives, elles envahissent le parenchyme cérébral sain et rendent impossible la résection tumorale complète.

L'exérèse chirurgicale doit néanmoins être la plus large possible, en fonction des contraintes fonctionnelles. En effet, le résidu tumoral postopératoire influence directement la survie du patient. Ce

caractère hautement invasif implique dès lors que la chirurgie soit suivie de traitement de radio- et/ou chimiothérapie.

Depuis 2005, le protocole Stupp² est devenu le standard à offrir en traitement de première ligne. Ce protocole combine la radiothérapie fractionnée en concomitance avec la prise orale quotidienne de témozolomide pendant 6 semaines, suivie d'un traitement adjuvant de témozolomide d'une durée de 6 mois.

La survie médiane associée à ce traitement est de 14,6 mois et le taux de survie à 5 ans de 9,8%². Malgré cette avancée, la majorité des tumeurs récidiveront dans un temps médian de 6,9 mois après le traitement standard.

Notons qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour la prise en charge des patients à la récurrence et beaucoup de protocoles de recherches sont développés en vue d'offrir la meilleure option thérapeutique à ces patients.

Nouvelles perspectives ?

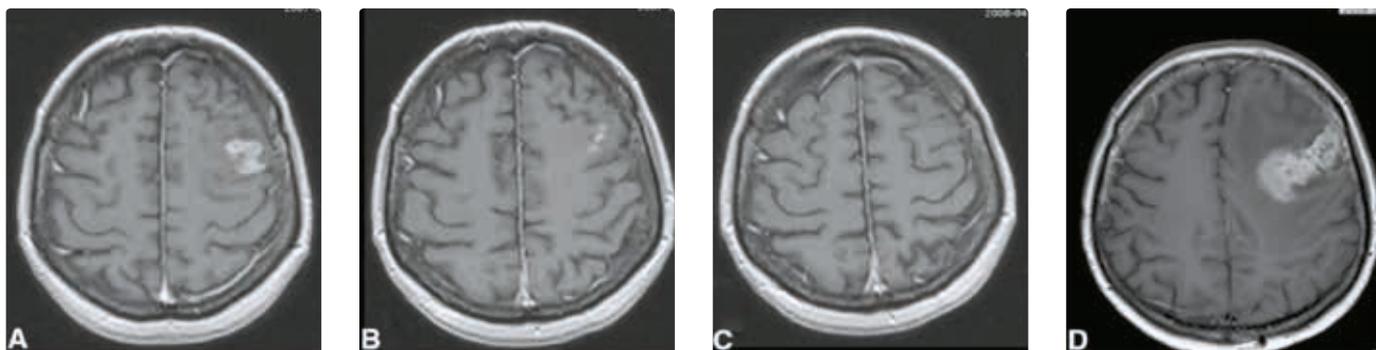
Comme mentionné plus haut, les résultats des traitements des tumeurs malignes cérébrales sont décevants, en partie en raison d'une faible pénétrance des agents de chimiothérapie au travers de la barrière hémato-encéphalique³.

Depuis plusieurs années, différentes stratégies ont dès lors été étudiées en vue de contrer cet obstacle et d'augmenter la pénétrance des molécules de chimiothérapie au sein du système nerveux central. Parmi ces différentes techniques, nous notons la perfusion d'agents cytotoxiques directement dans la circulation artérielle cérébrale. Cette technique permet d'obtenir des concentrations intra-tumorales de traitement jusqu'à 3 à 5 fois supérieures par rapport à l'administration intraveineuse^{4,9}, ce qui permet également d'en réduire les concentrations systémiques et, de ce fait, de réduire la toxicité et les effets secondaires iatrogènes.

Cette approche thérapeutique est pratiquée dans divers centres aux USA, au Canada et en Israël depuis plusieurs dizaines d'années dans le cadre d'essais cliniques. Elle est proposée aux patients

tumeurs céré

figure 1: Exemple de patiente ayant bien répondu à la chimiothérapie intra-artérielle



Patiente de 50 ans démontrant des signes radiologiques de progression 5 mois après le traitement standard (protocole Stupp).

Après confirmation de la progression par biopsie, on a débuté un traitement par chimiothérapie intra-artérielle dans le territoire carotidien gauche. Après 2 cycles, on a noté une bonne réponse.

Après 4 mois de traitement, on notait une réponse complète.

Elle a progressé après 13 mois de traitements et a survécu 23 mois après son entrée dans l'étude.

tableau 1: Complications vasculaires liées au traitement

	Nombre d'évènements (découvertes IRM ou angiographie)	Découvertes IRM	Lésions symptomatiques	Lésions asymptomatiques
Dissections	5	1	0	5
Sténoses	9	2	0	9
Occlusions	3	2	2	1
Lésions hémorragiques	5	5	1	4
Accidents lacunaires	38	38	20	18
Lésions ischémiques aiguës	6	6	4	2
Total sur 3.583 procédures	66 (1,84%)	54 (1,5%)	27 (0,75%)	39 (1,08%)

tableau 2: Crises d'épilepsie per-procédurale

	Focales	Généralisées	Lymphomes	Métastases	Tumeurs gliales	Evènements durant infusion de méthotrexate	Evènements durant infusion de carboplatine
Nombre	65	9	23	4	12	62	12
Total	74 crises épileptiques (2%)		39 patients (5,4%)				

souffrant de glioblastome, après échec des traitements de 1^{ère} ligne, de certaines métastases cérébrales ou de lymphome cérébral.

Le traitement consiste en l'administration, en salle d'angiographie, d'agents cytotoxiques directement dans l'artère irriguant la lésion tumorale (circulation carotidienne ou vertébrale). Ce traitement est répété toutes les 4 à 6 semaines pour une durée de 12 cycles.

Avec le Professeur Fortin, neuro-oncologue au CHU de Sherbrooke (Canada), nous avons réalisé une analyse rétrospective des 3.583 procédures réalisées entre 2000 et 2015 dans ce centre chez 722 patients. Les données recueillies nous ont permis de conclure que ce traitement présentait peu de risque (voir tableaux 1 et 2).

Le taux de complication est en effet comparable à celui observé dans les artériographies cérébrales à visée diagnostique. Les données sur l'efficacité du traitement devraient, quant à elles, pouvoir être publiées dans le courant de l'année prochaine.

Au CHC, le service de neurologie, en collaboration avec les services de neurochirurgie, d'oncologie, de radiothérapie et de radiologie, met en place un trajet de soins coordonnés en neuro-oncologie pour permettre aux patients atteints de tumeurs cérébrales de bénéficier des meilleures perspectives thérapeutiques actuelles. Nous souhaitons dès lors pouvoir leur offrir ces traitements dans le cadre d'essais cliniques.

Références

- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology*, 2013, 15, 56.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al.: European organisation for research and treatment of cancer brain tumor and radiotherapy groups; National cancer institute of Canada clinical trials group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 987-996.
- Reichel A: Addressing central nervous system (CNS) penetration in drug discovery: basics and implications of the evolving new concept. *Chem Biodivers* 2009 6(11):2030-2049. doi:10.1002/cbdv.200900103
- Fortin D: The blood-brain barrier: its influence in the treatment of brain tumors metastases. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2012, 12, 247-259.
- Newton HB, Slivka MA, Stevens CL et al.: Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of recurrent and progressive non-GBM gliomas. *J. Neurooncol.*, 2002, 56, 79-86.
- Newton HB: Intra-arterial chemotherapy of primary brain tumors. *Curr. Treat Options Oncol*, 2005, 6, 519-530.
- Fenstermacher JD, Cowles AL: Theoretic limitations of intracarotid infusions in brain tumor chemotherapy. *Cancer Treat Rep.*, 1977, 61, 519-526.
- Eckman WW, Patlak CS, Fenstermacher JD: A critical evaluation of the principles governing the advantages of intra-arterial infusions. *J. Pharmacokinet Biopharm.*, 1974, 2, 257-285
- Fortin D, Desjardins A, Benko A et al.: Enhanced chemotherapy delivery by intra-arterial infusion and blood-brain barrier disruption in malignant brain tumors. *Cancer* 2005 103(12):2606-2615

Service de neurologie – secrétariat

Clinique Saint-Joseph	04 224 89 11
Clinique de l'Espérance	04 224 98 60
Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
Clinique Notre-Dame Waremmé	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00



→ Dr Pierre Reginster – NEURORADIOLOGIE – CHEF DU DÉPARTEMENT D'IMAGERIE MÉDICALE
Bénédicte Martin – PHYSICIENNE EN IRM – DÉPARTEMENT D'IMAGERIE MÉDICALE

Approche multimodale des tumeurs cérébrales par l'IRM

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) joue un rôle central dans le diagnostic et le suivi des tumeurs cérébrales. Elle permet un diagnostic morphologique précis des tumeurs dans tous les plans de l'espace. Elle permet en outre des études «fonctionnelles» qui peuvent être déterminantes dans le bilan d'une tumeur cérébrale avant son traitement et dans le suivi des tumeurs traitées (par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie).

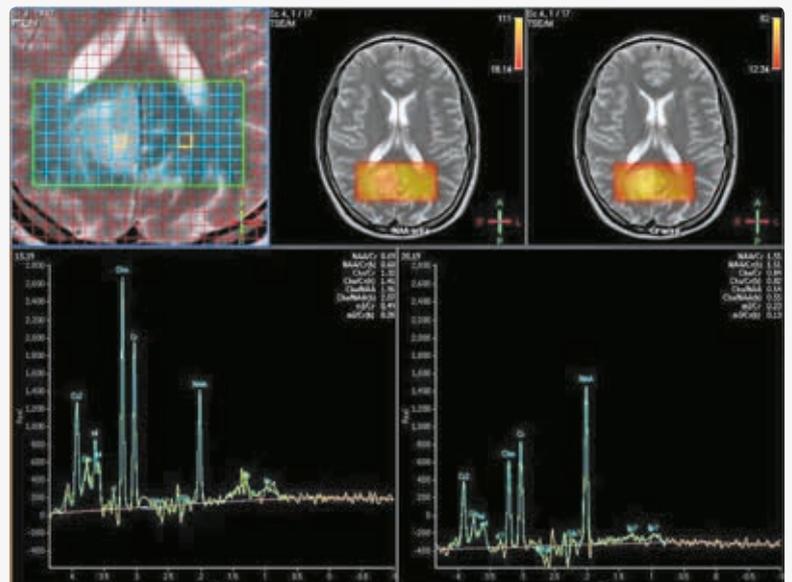
Parmi celles-ci, nous disposons de la spectroscopie, de l'imagerie de perfusion, de la tractographie (DTI: diffusion tensor imaging) et de l'IRM fonctionnelle (fMRI). La spectroscopie et l'imagerie de perfusion sont utilisables en routine. La tractographie (DTI) et l'IRM fonctionnelle (fMRI) sont plus complexes à réaliser mais peuvent, dans des cas ciblés, apporter des éléments essentiels dans les bilans préthérapeutiques.

La spectroscopie

La spectroscopie par IRM est une technique permettant une étude du métabolisme cérébral. Elle apporte des informations pour distinguer les tumeurs des lésions non tumorales, évaluer le grade histologique de façon non invasive, préciser les différentes composantes d'une tumeur et suivre son évolution après le traitement. Son concept repose sur la détection de métabolites cérébraux et l'étude des variations de leur concentration. Elle apporte une analyse quantitative et qualitative de plusieurs métabolites participant au cycle énergétique cellulaire cérébral. Les principaux métabolites étudiés sont le N-Acetyl-Aspartate (NAA), la créatine (Cr), la choline (Cho), les lipides (Lip), le lactate, le myo-inositol (ml).

Les rapports Cho/Cr et Cho/NAA augmentent avec le grade tumoral (figure 1), les lipides et le lactate sont plus fréquents dans les grades élevés, le myo-inositol augmente dans les tumeurs gliales de grade II et baisse dans les grades plus élevés (III et IV).

figure 1 – Tumeur gliale de grade élevé en occipital droit
Le spectre dans la tumeur montre un rapport Chol/Cr et Chol/NAA élevé comparativement au spectre obtenu au niveau du côté sain controlatéral



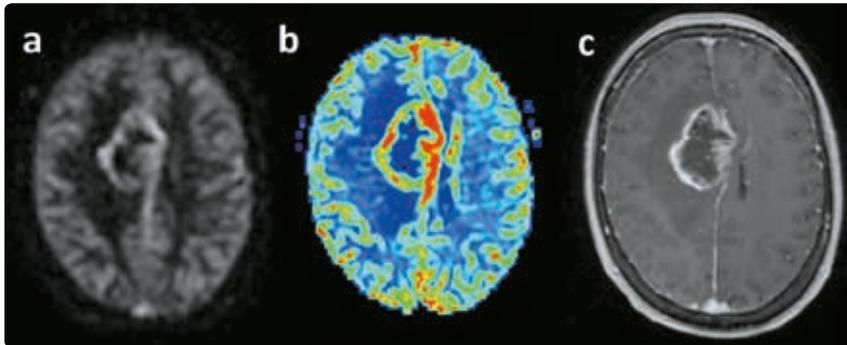


figure 2

Glioblastome frontal droit de grade IV

- a. Séquence de perfusion sans contraste (pCASL)
- b. Séquence de perfusion avec contraste (DSC)
- c. Séquence morphologique T1 avec contraste

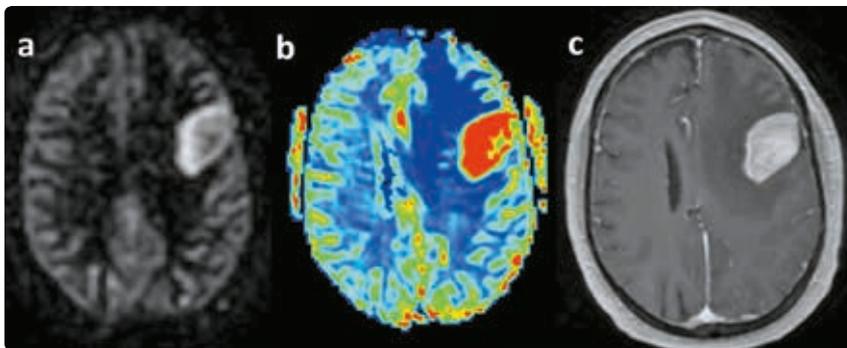


figure 3

Métastase frontale gauche

- a. Séquence de perfusion sans contraste (pCASL)
- b. Séquence de perfusion avec contraste (DSC)
- c. Séquence morphologique T1 avec contraste

L'imagerie de perfusion

L'IRM permet une étude de la micro-vascularisation par les techniques de «perfusion» (figures 2 et 3). Elle permet une étude de la néo-angiogenèse d'une lésion, très utile pour guider une biopsie dans l'endroit le plus actif d'une lésion tumorale et dans le suivi post-traitement.

L'imagerie de perfusion peut améliorer le diagnostic différentiel d'une récurrence tumorale précoce (siège d'une néo-angiogenèse) et de lésions inflammatoires post-radiothérapie (pseudo-progression).

Les techniques de perfusion avec injection de produit de contraste (Gadolinium) sont validées et utilisées en routine clinique, depuis quelques années.

D'autres approches ont été développées de manière à obtenir des études de perfusion sans la nécessité d'injecter un produit de contraste mais en utilisant le sang circulant comme traceur endogène (arterial spin labeling).

Nous avons effectué une étude rétrospective de 56 examens chez 43 patients ayant bénéficié d'un examen IRM à 3.0 Tesla. Les données qualitatives et semi-quantitatives obtenues chez ces patients porteurs d'une tumeur cérébrale démontrée par l'anatomopathologie, lors de l'utilisation des techniques de perfusion sans et avec contraste, ont été comparées.

Les résultats suggèrent que les études de perfusion sans contraste de type «multi-slice EPI-based pCASL» peuvent être une alternative

aux études de perfusion avec contraste dans les cas où une injection de contraste n'est pas souhaitée. Ces études de type pCASL apportent deux avantages :

- l'absence d'injection de contraste qui permet des contrôles plus fréquents en cas d'insuffisance rénale.
- une réduction des artéfacts dits de susceptibilité, qui contribue à obtenir des examens de bonne qualité dans les cas où les tumeurs sont proches de la base du crâne.

Nos données ont toutefois montré des différences entre les cartes de perfusion obtenues avec et sans contraste chez certains patients. Au moins, dans certains cas, celles-ci ont pu être expliquées par les caractéristiques techniques des séquences utilisées mais d'autres études seront nécessaires pour mieux les comprendre.

La tractographie (DTI)

La tractographie est une technique qui se base sur l'étude de la diffusion qui explore les micromouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules peut être libre (comme dans le liquide céphalo-rachidien) ou restreinte (par les membranes cellulaires, les fibres...).

Cette restriction de la diffusion de l'eau est utilisée pour «tracer» des fibres, ce qui peut avoir des applications dans le bilan préchirurgical d'une tumeur.

La figure 4 montre une tractographie autour d'une lésion tumorale frontale.

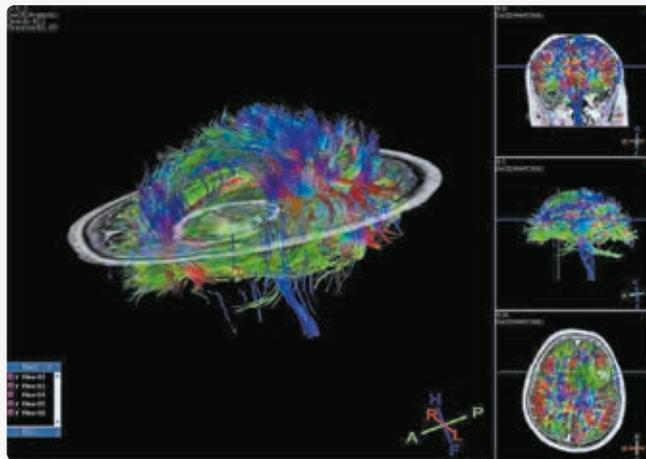


figure 4 – Tractographie autour d'une lésion tumorale frontale gauche

L'IRM fonctionnelle (fMRI)

L'IRM fonctionnelle (ou fMRI) est une technique d'imagerie mesurant in vivo l'activité des aires du cerveau en détectant les changements locaux de flux sanguin. Toute activation neuronale va s'accompagner d'une augmentation locale du flux sanguin afin de couvrir les besoins métaboliques liés à cette activation. Ceci va modifier le rapport local entre oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine, ce qui entraîne l'apparition d'un signal magnétique mesurable (signal BOLD). L'activité cérébrale est ensuite visualisée graphiquement par superposition du signal BOLD et d'une IRM anatomique.

Voici le cas d'un patient porteur d'un gliome rétro-rolandique droit pour lequel la fMRI a montré les rapports entre les zones d'activations motrices primaires (en couleur) et la lésion (figure 5).

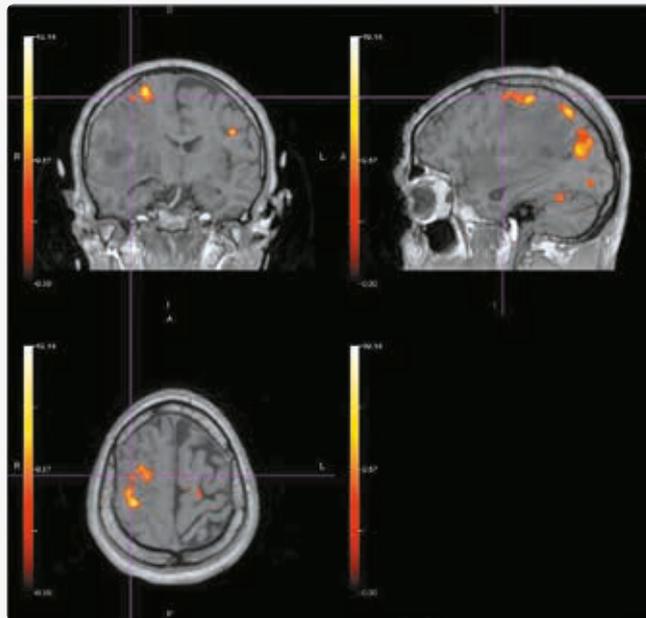


figure 5 – fMRI avec mise en évidence des zones d'activations motrices primaires

Conclusion

L'imagerie moderne en IRM est au service de la mise au point des lésions tumorales cérébrales avant leur traitement et pour leur suivi après traitement.

L'imagerie est actuellement multimodale et met à notre disposition de nombreux outils efficaces qui permettent d'aborder la mise au point des tumeurs sous l'angle de leurs caractéristiques morphologiques et anatomiques mais aussi sous l'angle «fonctionnel», notamment par l'étude de leurs composants métaboliques et de leurs rapports avec les zones d'activation cérébrales.

Références

1. Reginster P, Martin B, Denolin V. Comparative study of pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging at 3.0 Tesla in brain tumors. *Neurooncol Open Access* 2017, 2:1.
2. Laurent C, Caron S, Faivre-Pierret M et al. Apport de la spectroscopie dans la prise en charge des tumeurs cérébrales SFR – Présentation JFR Paris 2008
3. *Médecine des Maladies Métaboliques* Vol 8, Issue 1, Febr 2014.



→ Laurine Mattart et Dr Paul Magotteaux – CELLULE CONTRÔLE QUALITÉ – SERVICE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

Un contrôle de qualité en chirurgie digestive : pourquoi ? comment ?

Les médecins du service de chirurgie digestive ont mis en place leur propre cellule de contrôle qualité. Son objectif est de réaliser une évaluation scientifique du niveau de qualité des soins dispensés aux patients devant subir une chirurgie lourde. Les différentes étapes de la prise en charge des patients sont prises en considération, ainsi que les complications, les récives et la survie après l'intervention. L'oesophagectomie et la duodéno-pancréatectomie (DPC) font l'objet d'une telle étude.

L'entièreté de ce travail d'analyse scientifique est réalisée par deux personnes dédiées uniquement à cela au sein du service de chirurgie, et non par le personnel médical ou paramédical. Nous travaillons en partenariat avec David Magis et Elodie Pools, statisticiens.

La première étape du travail de contrôle de la qualité est la création d'une liste d'indicateurs de qualité aussi complète que possible, établie sur base de la littérature nationale et internationale et des recommandations du KCE. Les indicateurs de qualité sont des outils de mesure d'une pratique professionnelle (dans ce cas-ci en chirurgie lourde) qui permettent d'évaluer de façon fiable, objective et comparable la qualité des soins.

La deuxième étape est la création de la base de données (Microsoft Access, Redmond, WA) incluant les indicateurs de qualité pour collecter et stocker une grande quantité d'informations, de façon très organisée, pour en faciliter l'utilisation. Elle s'organise en

trois parties, regroupant plus de 150 paramètres :

- les données relatives à la période préopératoire (antécédents, statut nutritionnel, diagnostic, stadification...)
- celles relatives à l'hospitalisation (technique chirurgicale, analyse anatomopathologique, morbidité postopératoire)
- et enfin, les données relatives à l'évolution du patient (traitement adjuvant, récive, cause de décès).

La troisième étape consiste à établir la liste des patients d'intérêt et à compléter la base de données en consultant le dossier médical du patient, les données de la facturation, le registre national... Finalement, la cellule contrôle qualité réalise une évaluation scientifique de l'échantillon de patients ainsi obtenu.

Diverses méthodes statistiques (tests exacts de Fisher, régressions logistiques et autres) nous permettent d'interpréter les résultats obtenus et de formuler un jugement sur la population à l'étude.

Parce que nous accordons une grande importance à la transparence et aux preuves scientifiques, nos résultats sont comparés aux valeurs de référence disponibles dans la littérature et dans les synthèses des autorités et ensuite, communiqués oralement ou par écrit aux équipes médicales et paramédicales qui accompagnent le patient. Ces équipes ont ainsi accès à des données leur permettant de progresser.



→ Laurine Mattart et Dr Paul Magotteaux – CELLULE CONTRÔLE QUALITÉ – SERVICE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
Elodie Pools – DÉPARTEMENT DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION – UNIVERSITÉ DE LIÈGE

Etude des résultats de la prise en charge chirurgicale du cancer de l'œsophage

Introduction

En Belgique, le cancer de l'œsophage atteint chaque année un millier de personnes dont seulement 22% survivent cinq ans après la pose du diagnostic. Le Registre du cancer dénombrait 1.433 nouveaux cas en 2013 et s'attend à plus de 1.800 nouveaux cas pour l'année 2025, une élévation principalement due au vieillissement et à l'accroissement de la population¹. Lorsque la tumeur est résécable et que le patient est en bon état clinique préopératoire, une œsophagectomie est proposée. Seulement 26% des patients diagnostiqués avec un cancer de l'œsophage en Belgique en 2013 ont bénéficié d'une œsophagectomie². Nous tirons le même constat au CHC où parmi les 29 patients diagnostiqués avec un cancer de l'œsophage en 2013, seuls 6 d'entre eux ont bénéficié de cette chirurgie complexe, soit 21%. Le KCE constate que 79% des ablations de l'œsophage en Belgique en 2013 sont réalisées dans le cadre d'un cancer de l'œsophage². Il en est de même au CHC en 2013 où ces interventions sont dans 75% des cas réalisées pour cancer.

La chirurgie de l'œsophage comporte des risques importants, elle nécessite une technique chirurgicale méticuleuse et réfléchie, une prise en charge pré- et postopératoire adaptée. C'est pourquoi la cellule contrôle qualité du service de chirurgie digestive réalise une évaluation critique de la prise en charge chirurgicale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage. Les objectifs d'une telle étude sont de réaliser un état des lieux de la pratique chirurgicale et d'identifier les facteurs qui influencent la survie des patients. Nos données sont comparées à celles publiées dans la littérature et aux recommandations des autorités et, ensuite, communiquées au personnel médical et paramédical de l'hôpital afin d'améliorer, *in fine*, la prise en charge des patients.

Population et méthodes

Démographie

Nous avons réalisé une étude rétrospective de tous les patients (n=76) ayant bénéficié d'une œsophagectomie pour un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (International Classification of Diseases v10 (ICD-10) codes C15.0-C15.9 et C16.0) au CHC entre le 01/01/2006 et le 31/12/2016. Cette population est composée majoritairement d'hommes (80%), l'âge médian est de 63 (31 - 85) ans. Le cancer se situe au niveau de l'œsophage pour 31 patients ou de la jonction gastro-œsophagienne pour 45 patients.

Caractéristiques anatomopathologiques

La confirmation histologique est réalisée avant l'intervention pour 83% des patients. L'analyse anatomopathologique révèle que les marges d'exérèse sur la pièce opératoire sont saines pour la majorité des patients (92%). En moyenne, 19 ganglions sont analysés (4 - 90) et pour 90% des patients, ≥ 10 ganglions sont analysés sur la pièce opératoire, assurant ainsi une bonne évaluation de l'agressivité de la maladie³.

La plupart des cancers de l'œsophage se sont développés dans la muqueuse avec 70% d'adénocarcinomes et 24% de carcinomes épidermoïdes avec une répartition des stades TNM comme suit: stade 0 (11%), I (37%), II (12%), III (35%) ou IV (5%).

Prise en charge préopératoire

Le dossier médical de tous les patients fait l'objet d'une discussion en concertation multidisciplinaire d'oncologie (CMO) afin de valider le plan de traitement. Celui-ci est administré dans les 4 semaines qui suivent la CMO dans la majorité des cas (86% des patients) et dans les deux mois qui suivent l'incidence de la maladie pour la presque totalité des cas (96%). Un tiers des patients (32%) a bénéficié d'une œsophagectomie d'emblée, 37% d'un traitement néo-adjuvant suivi de l'œsophagectomie, 26% d'un traitement néo-adjuvant suivi d'une œsophagectomie et d'un traitement adjuvant, 5% d'une œsophagectomie suivie d'un traitement adjuvant. Parce que le cancer de l'œsophage peut entraîner des difficultés pour s'alimenter et un état de malnutrition, les patients sont suivis par une équipe nutritionnelle. Un tiers des patients de notre échantillon (33%) a reçu un support nutritionnel entéral ou parentéral avant la chirurgie. L'état du patient en préopératoire est notamment évalué selon l'index de Charlson (index < 3: 33%, index = 3: 22% et index > 3: 45%).

cancer de l'œs

Données sources et analyses statistiques

Les données cliniques sont collectées de façon rétrospective, envoyées au Registre du cancer pour constituer une base de données nationale et stockées dans la base de données de la cellule contrôle qualité de l'équipe de chirurgie digestive. Deux types d'analyses statistiques ont été réalisés.

Dans un premier temps, un modèle de régression logistique *step-wise* a permis d'identifier parmi un ensemble de facteurs, ceux qui influencent la survenue d'une infection pulmonaire: sexe, perte de poids, BMI, âge, diabète, tabac, alcool, technique transthoracique ou transhiatale, localisation (3 catégories: cardia, moyen ou bas œsophage), administration d'un traitement néo-adjuvant, administration d'un traitement adjuvant. Sur les 76 sujets de l'échantillon, 9 ont été exclus de l'analyse car ils comportaient des données manquantes. Par une méthode incrémentielle ascendante (*forward*) et partant d'un modèle ne contenant aucune variable explicative, les facteurs expliquant le plus fortement la survenue d'une infection sont successivement ajoutés au modèle. Une variable n'est incluse dans le modèle que si son effet est statistiquement significatif à la valeur $P \leq 0,05$. Les coefficients de régression du modèle final sont exprimés sous la forme de rapport de cote (*odds ratio*) avec un intervalle de confiance (IC) à 95%.

Dans un second temps, la survie globale observée après l'intervention est estimée selon la méthode de Kaplan-Meier ($n=76$). Nous avons également étudié l'effet de différents facteurs sur la survie globale observée durant les trois années qui suivent l'intervention chirurgicale selon la méthode de Kaplan-Meier et en distinguant les individus selon la présence ou l'absence de ganglions positifs analysés dans la pièce opératoire (*Log-Rank test*). Pour ce faire, nous avons inclus dans l'analyse les 60 sujets opérés entre janvier 2006 et septembre 2014. Un résultat est considéré comme statistiquement significatif si la valeur P est inférieure ou égale à 0,05. Les analyses statistiques sont réalisées dans le programme SAS.

Résultats

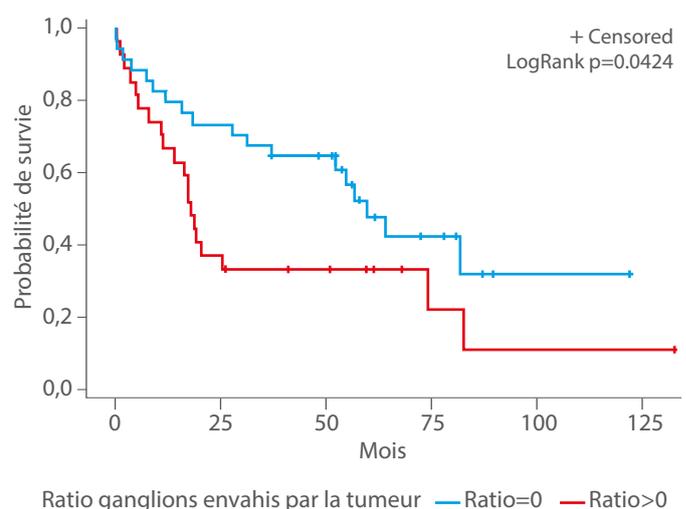
Parmi les 76 patients qui composent notre échantillon, 22 sont restés hospitalisés plus de 28 jours. Endéans les 30 jours postopératoires, 44 ont présenté au moins une complication sérieuse (grade ≥ 2 selon la classification de Dindo-Clavien). Ces complications sont principalement une infection pulmonaire (21%), des complications cardiorespiratoires (20%), un épanchement pleural (18%) et une fistule anastomotique (17%), prises en charge par traitement médicamenteux (cela concerne 34 patients), radiologie interventionnelle (8 patients), endoscopie (3 patients) ou chirurgie (15 patients). Le taux de réadmissions durant cette période fut 8% et nous avons déploré une mortalité de 7,9%.

Cependant dans notre échantillon de 2006-2015, nous observons une mortalité de 4,3%. Suite à trois décès survenus durant l'année 2016, cette mortalité endéans les 30 jours s'élève à 7,9% pour l'échantillon 2006-2016. L'analyse des causes de décès à 30 jours montre que l'état clinique des 6 patients décédés était satisfaisant avant l'intervention. Deux décès peuvent être mis en relation avec la complexité du geste chirurgical (une fistule oeso-trachéale et une insuffisance rénale aiguë). Deux autres décès sont secondaires à un problème cardiopulmonaire (un infarctus et une embolie pulmonaire probable). Un autre est secondaire à une mort subite, non expliquée, au 15^e jour. Le dernier patient décédé a eu une thrombose extensive d'un stent de la veine cave supérieure (placée pour une sténose post-radique).

La régression logistique retient deux facteurs influençant la survenue d'une infection: l'âge et l'administration d'un traitement adjuvant. Curieusement les patients les moins âgés ($p=0,039$) et les patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant ($p=0,019$) apparaissent plus susceptibles de développer une infection pulmonaire suite à une oesophagectomie pour cancer.

La survie médiane de l'échantillon est de 37 mois après l'oesophagectomie (IC 95% 18 – 64), avec une survie globale observée estimée à 1-, 3- et 5 ans de 72% (IC 95% 60-80), 51% (IC 95% 39 – 62) et 40% (IC 95% 28-52) respectivement. Différents facteurs déterminent l'avenir du patient dans les 3 années qui suivent l'intervention dont la présence de ganglions positifs analysés dans la pièce opératoire ($p=0,042$) (figure 1). Les patients présentent une récurrence en moyenne 10 (1 – 36) mois après l'intervention chirurgicale.

figure 1



ophage

Discussion

Cette étude montre que nos résultats sont comparables aux autres centres en matière de survie à 1 et 5 ans^{4,5}. Une vaste étude réalisée par le Registre du cancer sur la prise en charge du cancer de l'œsophage démontre que notre centre est situé dans la moyenne belge tant au niveau de la prise en charge globale du patient que de la survie après l'oesophagectomie¹. Dans notre étude, nous avons identifié plusieurs facteurs pronostiques indépendants qui affectent la survie des patients après une résection de l'œsophage pour cancer, dont la présence de ganglions positifs dans la pièce opératoire^{4,5}.

La mortalité endéans les 30 jours qui suivent l'intervention chirurgicale varie entre 2 et 5% selon la littérature et les études menées par le Registre du cancer^{2,4,6}. Ce chiffre est aussi celui observé chez nos patients suivis entre 2006 et 2015.

Conclusion

L'introduction d'une cellule de contrôle qualité au sein du service de chirurgie digestive permet de faire une analyse critique de l'activité et de ses résultats. Nous exposons ici les résultats obtenus à partir de 76 dossiers de patients traités par oesophagectomie pour néoplasie. Nos données sont comparables à la littérature reprenant des séries plus importantes. Un effort doit être fait pour rassembler les patients atteints par cette pathologie sur un seul site où se trouvent les chirurgiens et l'équipe de soins intensifs qui y sont dédiés.

Références

1. Belgian Cancer Registry, Cancer burden in Belgium 2004-2013, Brussels 2015 (revised edition 2016)
2. Van de Voorde C, Van den Heede K, Beguin C, Bouckaert N, Camberlin C et al. Capacité hospitalière nécessaire en 2025 et critères de la maîtrise de l'offre pour la chirurgie oncologique complexe, la radiothérapie et la maternité. KCE Reports 289, 2017
3. Hagens ERC, van Berge Henegouwen MI, Cuesta MA, Gisbertz SS. The extent of lymphadenectomy in esophageal resection for cancer should be standardized. J Thorac Dis, 2017, 9(Suppl 8):S713-S723
4. Stavrou EP, Ward R, Pearson SA. Oesophagectomy rates and post-resection outcomes in patients with cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: a population-based study using linked health administrative linked data. BMC Health Services Research, 2012, 12:384-394
5. Hsu PK, Huang CS, Wang BY, Wu YC, Chou TY et al. The prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal cancer patients after transthoracic resection. Ann Thorac Surg, 2013, 3:995-1001
6. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Bonavina L, Rosman C, Roig Garcia J et al. Predictive factors for post-operative respiratory infections after esophagectomy for esophageal cancer: outcome of randomized trial. J Thorac Dis, 2017, 9 (Suppl 8):S861-S867

Service de chirurgie digestive Rendez-vous

Clinique Saint-Joseph	04 224 89 00
Clinique de l'Espérance	04 224 98 60
Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
Clinique Notre-Dame Waremme	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00



→ Laurine Mattart et Dr Paul Magotteaux – CELLULE CONTRÔLE QUALITÉ – SERVICE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
Elodie Pools – DÉPARTEMENT DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION – UNIVERSITÉ DE LIÈGE

Etude de la prise en charge chirurgicale par duodéno-pancréatectomie (intervention de Whipple) pour raison oncologique

Introduction

Décrite en 1935 par le Dr Whipple (1881-1963), la duodéno-pancréatectomie (DPC ou *Whipple procedure*), consiste en l'ablation de la tête du pancréas, du duodénum, de la vésicule biliaire, de la partie inférieure de l'estomac et d'une partie du canal cholédoque. Cette chirurgie représente le traitement de référence pour une tumeur de la tête du pancréas ou de la région de la tête du pancréas. Environ 30 à 50 % des patients ayant bénéficié d'une intervention de Whipple présentent des effets secondaires sérieux, soit un grade ≥ 2 selon la classification de Dindo-Clavien.

Considérée comme l'une des interventions les plus complexes et engendrant un risque élevé de complications, la DPC nécessite une prise en charge par des médecins et équipes pluridisciplinaires habituées à cette approche. Le contrôle de la qualité fait partie intégrante de la pratique en chirurgie digestive au CHC pour constamment évaluer les résultats de la prise en charge des patients, comparer nos données cliniques à celles de la littérature et constituer un outil de progression.

Population et méthodes

Démographie

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une population comprenant les 117 patients ayant bénéficié d'une DPC au CHC entre le 01/01/2006 et le 31/12/2016, pour une tumeur pancréatique (77 %) ou péri-ampullaire (ampoule de Vater 13 %, duodénum 8 %, voies biliaires 2 %, estomac 1 %). Cette population est composée d'autant d'hommes (55 %) que de femmes (45 %), l'âge médian est de 68 (29-82) ans.

Bilan préopératoire

Le dossier médical de la quasi-totalité des patients a fait l'objet d'une discussion en concertation multidisciplinaire d'oncologie (CMO) avant de valider l'intervention chirurgicale (95 %). Un coordinateur assure à cette occasion la liaison entre les spécialistes, le médecin généraliste et le patient. L'état de santé préopératoire est évalué selon l'index de Charlson (index < 3 : 29 %, index à 3 ou 4: 30 % et index > 4 : 41 %) et le score ASA (score I pour 38 %, score II pour 59 % et score 3 pour 3 %). Notons que 22 % des patients sont étiquetés diabétiques en préopératoire.

Caractéristiques anatomopathologiques

Vu la difficulté d'obtenir une biopsie contributive, la confirmation histologique est réalisée sur la pièce opératoire pour tous les pa-

tients et rarement en préopératoire (31 %). L'analyse anatomopathologique révèle que les marges d'exérèse sur la pièce opératoire sont saines (R0) dans la majorité des cas (74 %) ; 24 % présentaient une berge envahie (R1). L'intervention de Whipple est réalisée pour des tumeurs T1-T2 dans 18 % des cas et T3-T4 dans 77 %. L'adénocarcinome (ADK) est le type histologique principal présenté dans notre échantillon (pancréas 71 %, ampoule de Vater 13 %, duodénum 8 %, voies biliaires 2 %, estomac 1 %) ; les tumeurs neuroendocrines pancréatiques en représentent 6 %. En moyenne, 16 (3-52) ganglions sont analysés par patient. La stadification de la tumeur est réalisée sur au moins 10 ganglions dans 79 % des cas.

Données sources et analyses statistiques

Les données cliniques sont collectées de façon rétrospective et stockées dans la base de données de la cellule contrôle qualité de l'équipe de chirurgie digestive. Deux types d'analyses statistiques ont été réalisés.

Dans un premier temps, nous avons utilisé un modèle de régression logistique *stepwise* pour identifier parmi un ensemble de facteurs ceux qui influencent la survenue d'une fistule: sexe, âge, alcool, diabète, taille de la tumeur, anastomose pancréatico-gastrique, administration d'un traitement néo-adjuvant, administration d'un traitement adjuvant. Sur les 117 sujets de l'échantillon, 10 ont été exclus de l'analyse car ils comportaient des données manquantes. Par une méthode incrémentielle ascendante (*forward*) et partant d'un modèle ne contenant aucune variable explicative, les facteurs expliquant le plus fortement la survenue d'une fistule anastomotique sont successivement ajoutés au modèle; une variable n'est incluse dans le modèle que si son effet est statistiquement significatif à $P \leq 0,05$. Les coefficients de régression du modèle final sont exprimés sous la forme de rapport de cote (*odds ratio*) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 %.

Dans un second temps, nous avons évalué la survie globale observée après l'intervention chirurgicale selon la méthode de Kaplan-Meier (n=117). Nous avons également étudié l'effet de différents facteurs sur la survie globale observée durant les 3 années qui suivent l'intervention chirurgicale selon la méthode de Kaplan-Meier et en distinguant les individus selon la présence d'une marge de résection saine (R0) ou non (R1) (*Log-Rank test*). Pour ce faire, nous avons inclus dans l'analyse les 90 sujets opérés entre janvier 2006 et septembre 2014. Un résultat est considéré comme statistiquement significatif si la valeur P est inférieure ou égale à 0,05. Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel SAS.

tableau 1 Evolution du patient et analyse de la pièce opératoire après la DPC en fonction du type de tumeur

Adénocarcinome	Pancréas (n=83)	Ampoule de Vater (n=15)	Duodénum (n=9)
Nombre de patients avec minimum une complication sérieuse à 30 jours	36 (44 %)	7 (47 %)	4 (44 %)
Reprise chirurgicale	5 (6 %)	0 %	2 (22 %)
Réadmission dans les 30 jours	7 (8 %)	0 %	3 (33 %)
Marge de résection saine RO	56 (67 %)	14 (93 %)	8 (89 %)
Nombre de ganglions positifs	57 (69 %)	9 (60 %)	4 (44 %)

tableau 2 Survie après la DPC pour un adénocarcinome pancréatique ou péri-ampullaire

Adénocarcinome	Pancréas		Ampoule de Vater		Duodénum	
Survie à 1 an	55 (n=80)	69 %	11 (n=15)	73 %	6 (n=9)	67 %
Survie à 3 ans	13 (n=70)	19 %	7 (n=15)	47 %	4 (n=9)	44 %
Survie à 5 ans	4 (n=64)	6 %	2 (n=14)	14 %	2 (n=7)	29 %

Résultats

Parmi les 117 patients qui composent notre échantillon, 54 ont présenté au moins une complication sérieuse endéans les 30 premiers jours postopératoires (grade ≥ 2 selon la classification de Dindo-Clavien) et il y eut 9 % de réadmissions. La morbidité d'un patient traité par DPC pour un ADK du pancréas est comparable à celle d'un patient opéré pour un ADK de l'ampoule de Vater ou du duodénum. Par contre, le nombre de patients ayant bénéficié d'une résection avec des marges de résection saines et le nombre de ganglions lymphatiques envahis observés lors de l'analyse anatomopathologique sont différents d'un organe à l'autre (tableau 1).

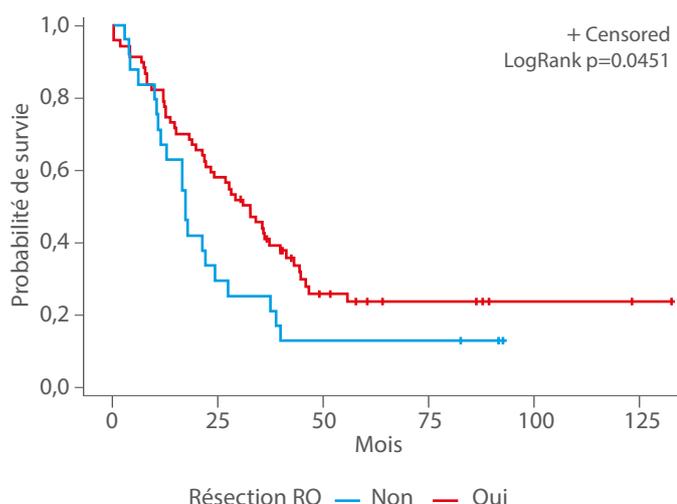
Les complications rapportées sont principalement un sepsis (28 %), des complications cardiorespiratoires (23 %), une fistule (pancréatique 19 %, biliopancréatique 8 % ou gastroduodénojunale 1 %), une hémorragie abdominale (8 %) ou digestive (5 %). Ces complications ont fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique de type médicamenteux (45 patients), par radiologie interventionnelle (10 patients), par endoscopie (1 patient) ou par chirurgie (8 patients). La régression logistique retient deux facteurs influençant la survenue de fistules : le diabète et l'administration d'un traitement adjuvant. Ainsi, les patients diabétiques ($p=0,039$) et les patients rece-

vant un traitement adjuvant ($p=0,014$) de notre échantillon sont moins susceptibles de développer une fistule anastomotique suite à une DPC pour cancer.

La mortalité postopératoire précoce (endéans les 30 jours qui suivent la DPC) est de 3,4 %. La survie médiane de l'ensemble de l'échantillon est de 27,4 mois après la DPC (IC 95 % 21,3–35,6), avec une survie globale observée estimée à 1-, 3- et 5 ans de 77 % (IC 95 % 68-83), 38 % (IC 95 % 29–48) et 22 % (IC 95 % 13-31) respectivement. Nous avons noté que la survie d'un patient opéré pour un ADK du pancréas est moindre que celle d'un patient opéré par la même technique pour un ADK de l'ampoule de Vater ou du duodénum (tableau 2).

Un test statistique de *LogRank* comparant les courbes de Kaplan-Meier en fonction du type de marges de résection (RO versus R1) indique qu'un patient ayant bénéficié d'une résection RO présente un meilleur pronostic dans les 3 années qui suivent la DPC que celui des patients ayant bénéficié d'une résection R1 ($p=0,045$) (figure 1). Les patients présentent une récurrence en moyenne 13 (1 – 69) mois après l'intervention chirurgicale.

figure 1



Discussion

Le service de chirurgie digestive du CHC jouit d'une grande expérience dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer pancréatique ou péri-ampullaire, ce qui lui confère les compétences requises pour assurer à ses patients les meilleures chances de succès. Ainsi, la mortalité à 30 jours et la survie globale de notre échantillon sont équivalentes aux résultats publiés dans la littérature^{1,2}. En comparant les dossiers médicaux des patients opérés pour un ADK du pancréas ou péri-ampullaire, nous constatons que les résultats diffèrent en termes de marge de résection (RO, R1), d'envahissement ganglionnaire et de survie. Ceci n'est pas surprenant car le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus agressifs. De tels résultats sont également observés par une équipe australienne dans une étude comparable sur un échantillon de 142 patients³.

Vu la dispersion géographique des pancréatectomies pour cause de cancer, le KCE propose de centraliser les pancréatectomies dans certains centres réalisant minimum 10 interventions chirurgicales par an sur un site hospitalier par deux prestataires⁴. Pour les années 2009-2015, le nombre moyen de pancréatectomies réalisées par an pour cancer (péri)pancréatique en Belgique est de 6 par centre. A la clinique Saint-Joseph, il est de 11,5 et pour le CHC, il est de 15,6. Par ailleurs, le KCE recommande de pratiquer minimum 10 procédures de Whipple par an pour cause tumorale et non de pancréatectomies « afin d'éviter que des pancréatectomies moins complexes réduisent les exigences de volume pour l'opération de Whipple ». Entre 2006 et 2016, nous avons réalisé en moyenne 10,6 procédures de Whipple par an, uniquement pour raisons oncologiques.

Nous rentrons donc dans les critères du KCE pour être centre de référence pour la prise en charge du cancer du pancréas, y compris pour les critères de volume. Cependant, le nombre de personnes qui interagissent avec un patient bénéficiant d'une chirurgie aussi complexe que la procédure de Whipple dans le cadre d'un cancer est très important. Chaque membre du personnel médical et paramédical est susceptible d'influencer l'évolution du patient. C'est pourquoi il nous apparaît indispensable d'objectiver régulièrement les résultats de notre travail et de les analyser collectivement dans un souci d'assurance qualité.

Références

1. Gleeson EM, Shaikh MF, Shewokis PA, Clarke JR, Meyers WC et al. *Surgery*, 2016, 160(5):1279-1287.
2. Howard TJ, Krug JE, Yu J et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(10):1338-45; discussion 1345-6.
3. Chandrasegaram MD, Chiam SC, Chen JW, Khalid A, Mittinty ML et al. Distribution and pathological features of pancreatic, ampullary, biliary and duodenal cancers resected with pancreaticoduodenectomy. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:85-92.
4. Van de Voorde C, Van den Heede K, Beguin C, Bouckaert N, Camberlin C et al. Capacité hospitalière nécessaire en 2025 et critères de la maîtrise de l'offre pour la chirurgie oncologique complexe, la radiothérapie et la maternité. *KCE Reports* 289, 2017.

Service de chirurgie digestive Rendez-vous

Clinique Saint-Joseph	04 224 89 00
Clinique de l'Espérance	04 224 98 60
Clinique Saint-Vincent	04 239 47 00
Clinique Notre-Dame Waremmes	019 33 94 41
Clinique Notre-Dame Hermalle	04 374 70 70
Clinique Sainte-Elisabeth	087 21 37 00



Le traitement du mélanome avancé en 2017

Le rôle de l'immunothérapie combinée par ipilimumab / nivolumab

Ces dernières années, l'incidence du mélanome en Belgique a fortement augmenté, de l'ordre de 5% par an pour les 2 sexes (figure 1). En 2013, 2.635 personnes ont été diagnostiquées porteuses d'un mélanome en Belgique (41% d'hommes et 59% de femmes). Par contre, la mortalité basée sur les chiffres 2004-2012 reste stable; ainsi en 2012, 291 personnes sont décédées d'un mélanome en Belgique¹.

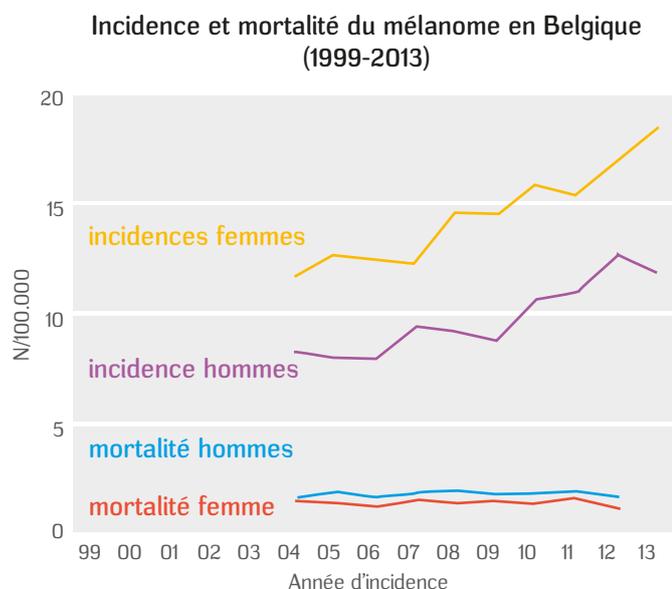


figure 1: Incidence et mortalité du mélanome en Belgique¹

Historiquement, la survie médiane de ce cancer dans sa forme avancée n'atteignait que 6 à 9 mois, avec un taux médian de survie à 1 an de 25%². Mais c'était avant l'avènement de l'immunothérapie et des traitements ciblés par des inhibiteurs du pathway MAPK (mitogen-activated protein kinase), soit BRAF-V-600 mutée (vemurafenib; dabrafenib) et MEK (trametinib), qui ont révolutionné la prise en charge de ces patients depuis 2010 (figure 2).

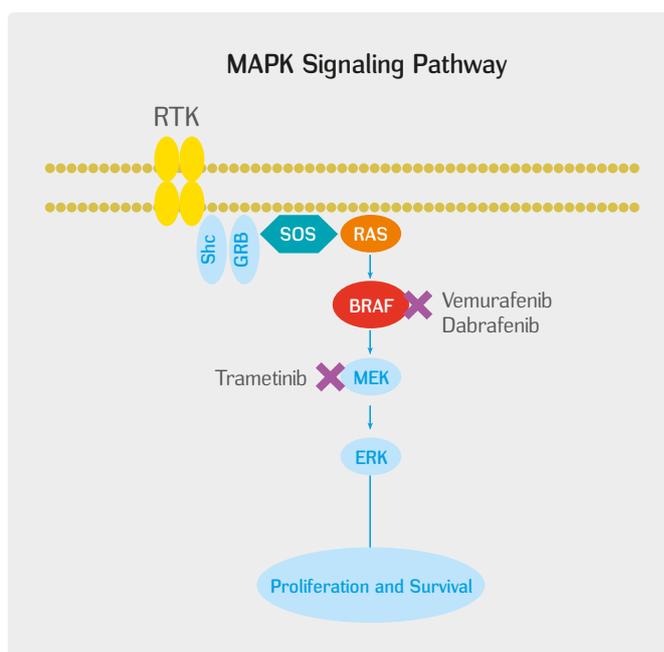


figure 2: La voie de signalisation MAPK gère la phosphorylation et l'activation de RAS, RAF, MEK et ERK, un processus qui régule le cycle cellulaire, la différenciation et l'apoptose. Le gène BRAF muté a son activité accrue de 500 fois et stimule en continu la voie de signalisation, la prolifération et la survie, ce qui en fait une excellente cible pour le Vemurafenib et le Dabrafenib. Le Trametinib inhibe MEK et les signaux éfferents.

Une avancée importante a été due notamment à l'arrivée de l'ipilimumab, la première immunothérapie active par inhibition CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) approuvée en 2011 en deuxième ligne et en 2013 en première ligne métastatique. Cette molécule a réellement modifié le pronostic du mélanome avancé permettant notamment un taux de survie à 3 ans inégalé avant cela avec 22% de patients toujours en vie et se maintenant à long terme sous la forme d'un plateau jusqu'à 10 ans³.

Les inhibiteurs anti-PD1 (programmed death1) ont rapidement suivi, la survie médiane sous nivolumab atteignant même 35% après 5 ans^{4,5}. Comme le mode d'action de ces deux agents immunothérapeutiques, anti-CTLA4 et anti-PD1, est différent (figure 3), la recherche clinique a très rapidement suggéré le potentiel de leur association, ce que Wolchok et al. ont confirmé dans une première étude de phase I apportant la preuve d'une activité clinique auprès de 65% des patients⁶.

figure 3: Résumé des traitements pour le mélanome métastatique depuis 1975

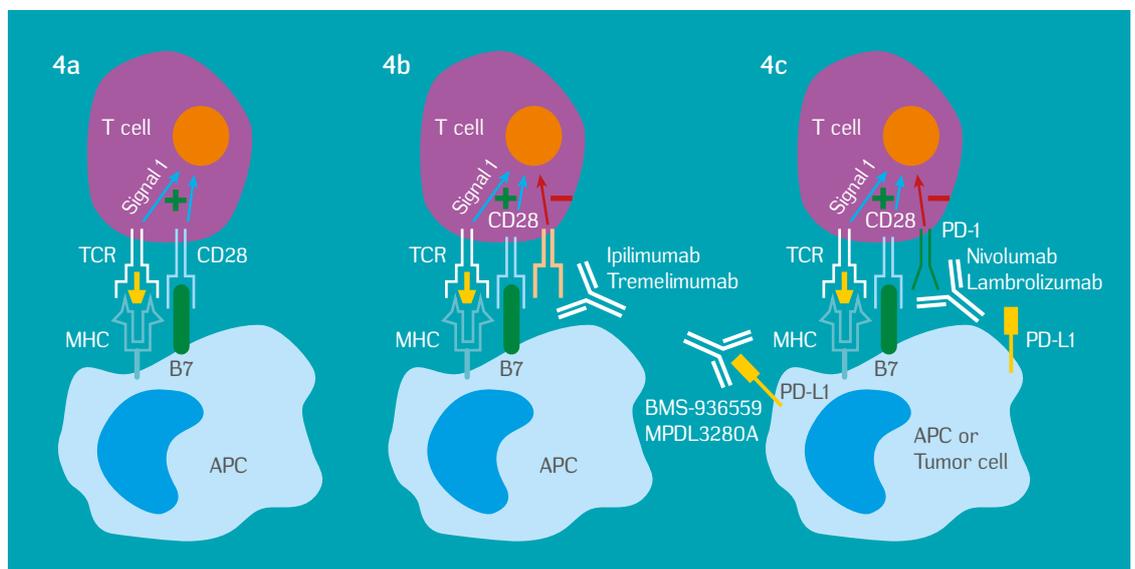
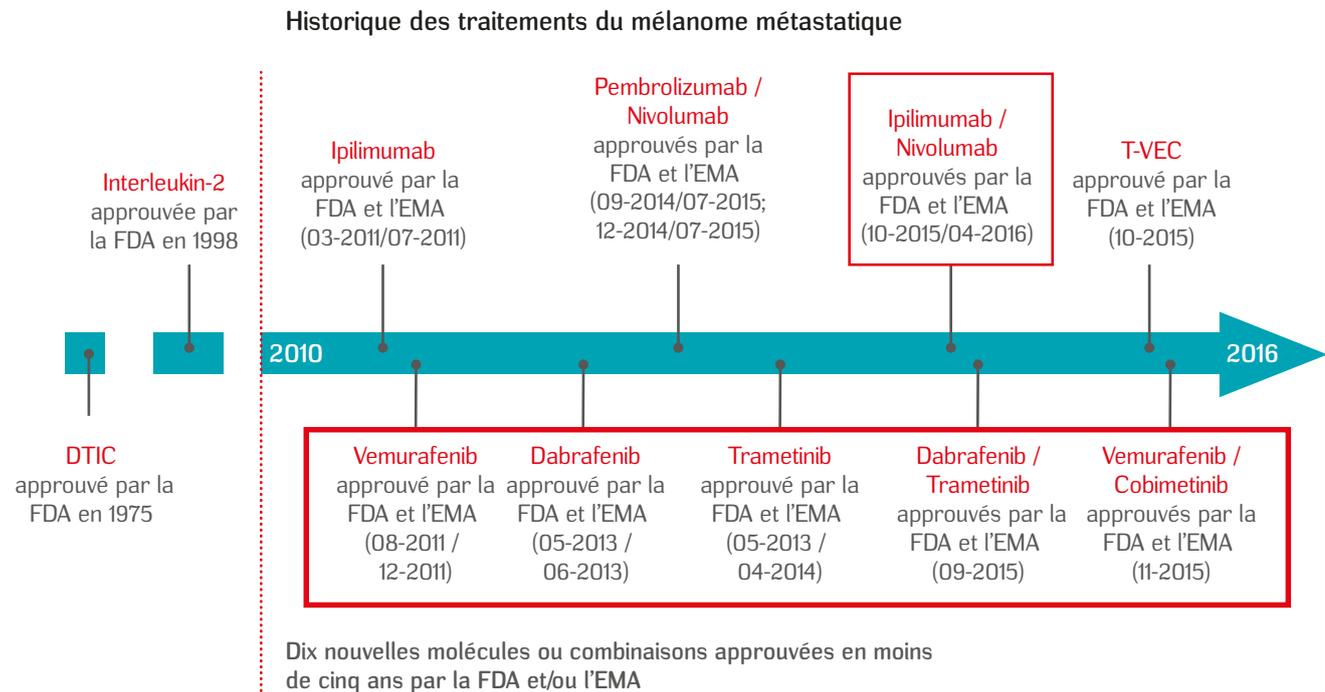


figure 4a: Activation des cellules T avec co-stimulation positive

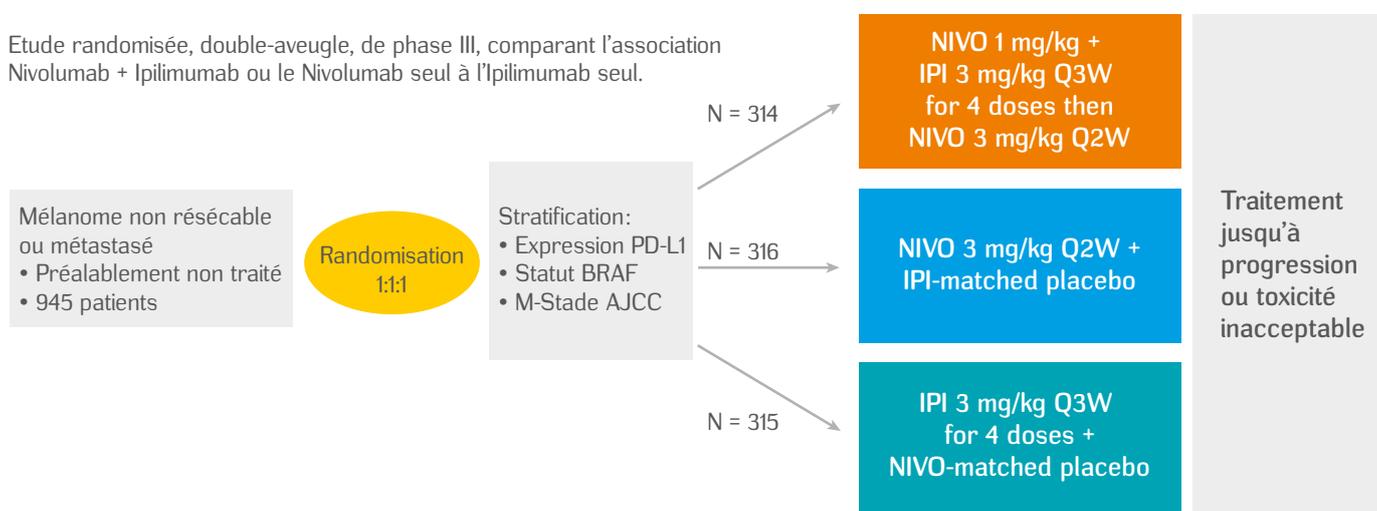
figure 4b: CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) est un régulateur négatif de l'activation des cellules T. Les inhibiteurs CTLA-4 bloquent l'interaction CTLA-4 avec son ligand B7 par fixation sur le récepteur CTLA-4; dès lors l'activation et la prolifération des cellules T sont accrues.

figure 4c: L'engagement de PD-1 (Programmed Death) exprimé sur les cellules T avec son ligand 1 (PDL1) exprimé au niveau des cellules APC (Antigen Presenting Cell) ou des cellules tumorales résulte en une suppression des cellules T et une protection des cellules tumorales. Dès lors le blocage de cette intervention par des anticorps monoclonaux bloquant PD-1 ou PDL-1 va induire une réponse T contre la tumeur.

figure 5:

CA209-067: schéma de l'étude

Etude randomisée, double-aveugle, de phase III, comparant l'association Nivolumab + Ipilimumab ou le Nivolumab seul à l'Ipilimumab seul.



En 2015, Larkin et al. ont présenté au congrès de l'American society of clinical oncology (ASCO) les résultats de l'étude phase III, CheckMate 209-067⁷. Cette étude avait démontré l'intérêt de combiner deux formes d'immunothérapie, le nivolumab et l'ipilimumab. Ces deux inhibiteurs des points de contrôle avaient préalablement tous deux montré une activité antitumorale intéressante dans le mélanome de stade avancé en monothérapie. L'objectif de la combinaison est double : stimuler le système immunitaire de l'organisme (anticorps CTL-4) et neutraliser une protéine (PD-1) qui permet à certaines cellules cancéreuses d'échapper aux attaques du système immunitaire. Avec l'étude CheckMate 067 (figure 5)⁷⁻⁹, il est devenu clair que l'association des deux molécules offre en cas de mélanome de stade avancé une efficacité plus importante que celle observée avec chaque agent séparément (Larkin 2015)⁷.

Plus concrètement, l'étude CheckMate 067, une étude de phase III qui a été menée dans 137 centres chez 945 patients atteints de mélanome de stade III-IV non traités auparavant, avait randomisé ces patients entre l'ipilimumab (n = 315), le nivolumab (n = 314) et l'association des deux anticorps (n = 316)⁷⁻⁹. Cette étude n'était pas conçue et n'avait donc pas la puissance statistique pour comparer le bras nivolumab seul et le bras nivolumab + ipilimumab. A la première analyse en 2015 et donc après une durée de suivi assez courte de 9 mois au minimum, la médiane de survie sans progres-

sion était de 2,9 mois chez les patients traités par ipilimumab seul, 6,9 mois dans le groupe traité par nivolumab (HR = 0,55) et 11,5 mois avec la combinaison (HR = 0,42) (Larkin 2015)⁷. Les résultats actualisés après un suivi minimum de 18 mois ont été présentés à l'ASCO 2016 par Wolchok J et al.⁸. Cette analyse a montré une survie sans progression à 18 mois de 14 % sous ipilimumab, 39 % sous nivolumab et 45 % lorsqu'on les combine. Les taux de réponse objective ont été respectivement de 19,0 %, 43,7 % et 57,6 %, avec une durée de réponse non atteinte dans le groupe combiné (contre 22,3 mois sous nivolumab et 14,4 mois sous ipilimumab), ce qui souligne la durabilité de la réponse obtenue avec la combinaison.

D'autre part, la combinaison des deux médicaments a eu pour conséquence aussi une augmentation des risques d'effets secondaires indésirables. Dans cette étude, plus de la moitié des patients traités avec ipilimumab/nivolumab ont développé des effets indésirables de grade 3 ou 4, surtout liés au mécanisme d'action, donc des effets indésirables auto-immuns : 68,8 % des patients qui ont dû arrêter le traitement pour effets secondaires avaient répondu au traitement. Ces données ont surtout montré que dans plus de 85 % des cas, les effets secondaires de type immunitaire étaient résolus avec l'utilisation de traitements immunomodulateurs⁸. Un autre problème reste le prix très élevé de ces traitements.

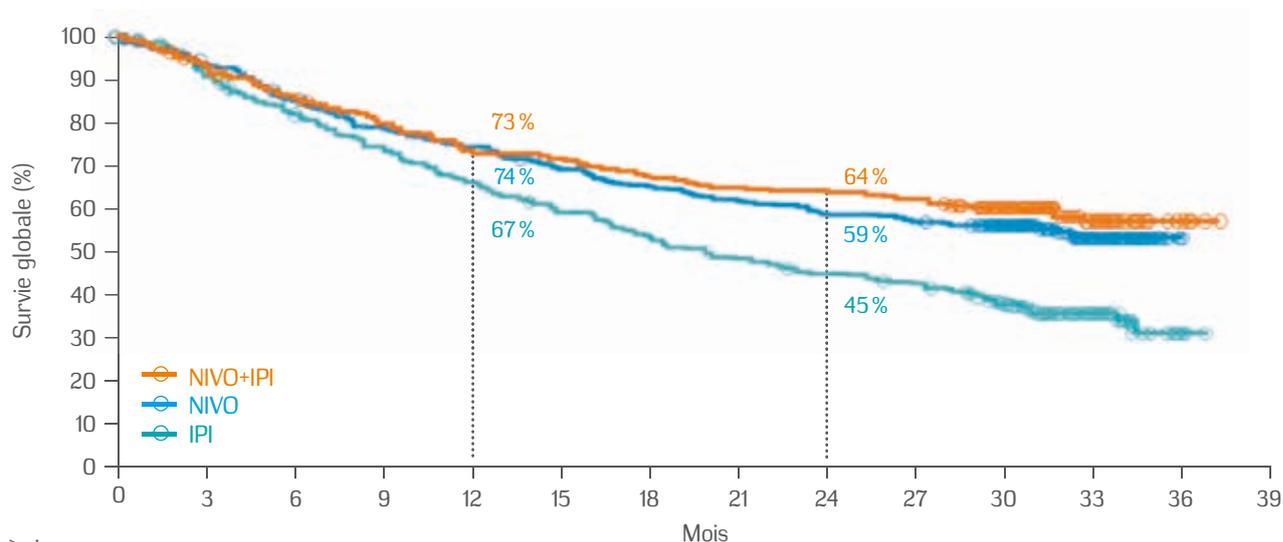
Enfin, avec un suivi plus long, à la réunion de l'American association of cancer research (AACR-2017), Larkin et al. ont présenté les données sur la survie globale de l'étude CheckMate 067. Ces résultats montrent une supériorité numérique (non statistiquement significative) de 5% sur le plan de la survie globale après deux ans pour le traitement d'association, comparativement à la monothérapie par le nivolumab (taux de survie à 2 ans : 64% avec l'association, 59% avec nivolumab en monothérapie, 45% avec ipilimumab en monothérapie) (figure 6)⁷⁻⁹. Mais la question se pose si ces bienfaits modestes sur le plan de la survie méritent qu'on utilise cette association hautement toxique ou si la monothérapie par un inhibiteur du PD-1 s'avère un choix plus approprié au moins pour certains patients. D'autre part : devons-nous éventuellement sous-traiter nos patients en ne leur donnant qu'une monothérapie ou pouvons-nous prendre le risque de provoquer des effets secondaires mais avec des chances réelles de guérison et une durée de réponse appréciable en proposant la combinaison ?

A l'heure actuelle, il n'y a pas encore de facteurs prédictifs pour aider les cliniciens, mais il faut noter que dans CheckMate 067, ce furent les patients avec une faible expression de PD-L1 qui bénéficièrent le plus d'une amélioration en termes de PFS. Donc on pourrait envisager de commencer d'emblée avec l'association d'ipilimumab/nivolumab chez les patients avec expression faible de cette PD-L1. Toutefois, cela demanderait une réelle standardisation du test PD-L1 et par ailleurs probablement PD-L1 n'est pas un facteur unique à prendre en considération.

Avant l'initiation du traitement, il faut donc évaluer plusieurs caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur. C'est une décision au cas par cas de l'équipe multidisciplinaire, en prenant en considération les facteurs tels que le statut de performance ECOG, le statut BRAF, la charge tumorale, l'âge du patient, la présence de métastases cérébrales et le taux de LDH pour guider le choix thérapeutique.

figure 6 :

Survie globale



Sujets à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO+IPI	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
NIVO	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
IPI	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

	NIVO+IPI (N=314)	NIVO (N=316)	IPI (N=315)
Médiane, mois (95% CI)	NA	NA (29.1-NR)	20.0 (17.1-24.6)
HR (98% CI) vs. IPI	0.55 (0.42-0.72)*	0.63 (0.48-0.81)*	-
HR (95% CI) vs. NIVO	0.88 (0.69-1.12)	-	-

*P<0.0001

	Première ligne	Deuxième ligne	Troisième ligne
BRAF wt	<ul style="list-style-type: none"> → anti-PD1 → ipilimumab + nivolumab → pour méta solitaires ou en petit nombre: considérer chirurgie ou gamma-knife (pour une ou qq métastases cérébrales) → considérer essai clinique 	<ul style="list-style-type: none"> → ipilimumab (chez les patients pré-traités par anti-PD1) → ipilimumab + nivolumab (chez patients immunothérapie-naïfs) → chimiothérapie (chez les sujets résistant à l'immunothérapie) → imatinib (en cas de mutation c-kit) → considérer essai clinique → considérer best supportive care 	<ul style="list-style-type: none"> → chimiothérapie (chez les sujets résistant à l'immunothérapie) → imatinib (en cas de mutation c-kit) → considérer essai clinique → considérer best supportive care
BRAF mut	<ul style="list-style-type: none"> → BRAFi + MEKi → comme dans BRAF-négatif 	<ul style="list-style-type: none"> → comme dans BRAF-négatif → BRAFi + MEKi (chez patients résistant à l'immunothérapie) 	<ul style="list-style-type: none"> → comme dans BRAF-négatif

Proposition de la Belgian association of dermato-oncology (BADO) pour le traitement du mélanome avancé en 2017

Finalement une bonne information de l'équipe soignante, du patient et de son médecin traitant sur la manière de prendre en charge les effets secondaires d'origine immunologique, qui sont dans la majorité des cas réversibles, et un suivi rapproché du patient pour la dé-

tection rapide des effets secondaires – certainement dans la phase de combinaison – sont des éléments primordiaux pour la bonne mise en place du schéma nivolumab + ipilimumab au sein de l'hôpital.

Références

- http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/BCR_publicatieCancerBurden2016_web160616.pdf
- Korn E, Liu P, Lee S, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26(4):527-34.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
- Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- Hodi S, Kluger H, Sznol M, et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma who received nivolumab monotherapy in a phase I trial. *AACR 2016 Annual Meeting. Abstract#CT001.*
- Wolchok J, Kluger H, Callahan M, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-33.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
- Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *ASCO 2016. Abstract#9505.*
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival results from a phase III of nivolumab combined with ipilimumab in treatment naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067) *AACR 2017, Washington DC, Abstract#CT075.*

Contact

pascalwolter@hotmail.com
0494 65 71 80



Actualités dans le myélome multiple

Le myélome multiple est une maladie cancéreuse qui représente 1% des cancers et approximativement 10% des maladies cancéreuses hématologiques. Il s'agit d'une maladie provoquée par une prolifération clonale incontrôlée de plasmocytes, spécialisés dans la fabrication d'anticorps (immunoglobulines G et A ou chaînes légères). Les critères de traitement sont ceux de l'acronyme CRAB: hyper-Calcémie, insuffisance Rénale, Anémie et lésions osseuses (Bone lesions). En Belgique, environ 750 nouveaux cas sont enregistrés par an.

Le traitement de cette maladie a évolué de manière impressionnante durant les dix dernières années^{1,2}, avec l'introduction de nouvelles drogues, tant en 1^{ère} ligne qu'en phase de rechute. Ceci a permis une nette amélioration de la survie moyenne des patients, qui approche maintenant 6 à 10 ans, en fonction de l'âge du diagnostic (figure 1).

La stratégie thérapeutique dépend en effet de l'âge des patients, ainsi que de leurs antécédents. En règle générale, une personne de moins de 65 ans sera orientée vers une prise en charge comprenant une ou deux autogreffes de moëlle osseuse, que nous réalisons à la clinique Saint-Joseph, tandis que les patients plus âgés ne seront traités que par chimiothérapie. Cette règle est évidemment sujette à discussion, en fonction de l'état clinique du patient.

Sur les 5 dernières années, plusieurs nouveaux médicaments, comme les agents immuno-modulateurs de 3^e génération (IMiDs: pomalidomide), les inhibiteurs de protéasome de 2^e génération (carfilzomib et ixazomib), les inhibiteurs de l'histone deacetylase (HDACs: panobinostat) et deux anticorps monoclonaux (elotuzumab et daratumumab) ont été approuvés. Ces drogues ont été incor-

porées dans les guidelines cliniques et ont transformé l'approche thérapeutique des patients³.

A l'heure actuelle, l'arsenal thérapeutique est constitué du bortézomib, de la thalidomide, de la cyclophosphamide, du melphalan, des corticoïdes, du lénelidomide, du pomalidomide, du carfilzomib et du daratumumab. Chacune de ces molécules trouve sa place dans la séquence du traitement et permet donc une nette amélioration de la survie moyenne depuis quelques années (figure 2).

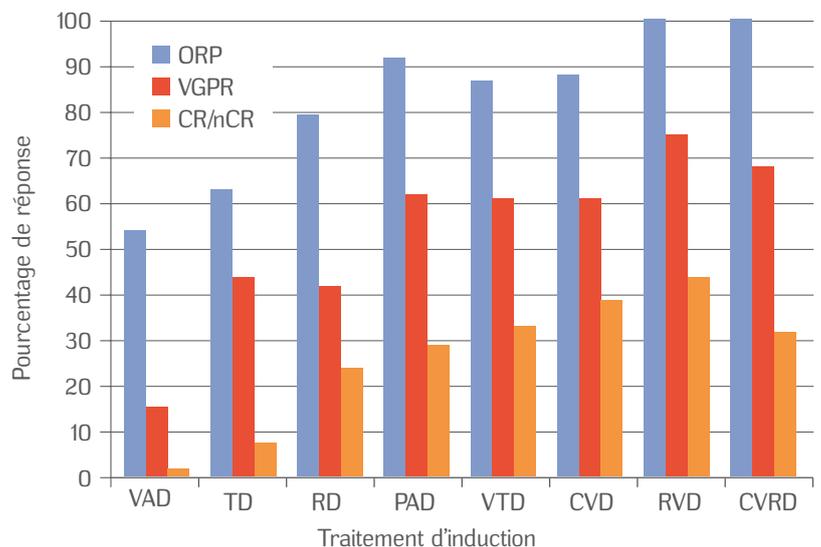
La combinaison la plus prometteuse semble être une triple association daratumumab-lenalidomide-dexaméthasone³, qui permet une survie sans progression jamais égalée auparavant. Pour le traitement d'induction, c'est l'association daratumumab-bortézomib-dexaméthasone⁴ qui semble donner les meilleurs résultats (figures 3 et 4).

Avec la mise à disposition de 6 classes d'agents thérapeutiques qui peuvent être combinés en doublets ou en triplets, l'arsenal thérapeutique peut également parfois représenter un challenge pour le clinicien.

Toutefois, des études récentes suggèrent qu'en incorporant les nouvelles molécules et la procédure d'autogreffe de moëlle, 15% des patients pourraient être guéris de leur maladie. Plusieurs de ces molécules ne peuvent toujours pas être utilisées en Belgique, car non-remboursées, mais nous espérons qu'à la lumière des résultats des études cliniques, nous pourrions bientôt les proposer à nos patients.

figure 1: Taux de réponses (toutes; complètes; partielles) obtenus en traitement initial par les divers schémas développés au fil du temps (réf 2)

- VAD = vindesine, doxorubicine, dexaméthasone
- D = dexaméthasone
- T = thalidomide
- R = lenalidomide (Revlimid[®])
- P ou V = bortézomib (Velcade[®])
- C = cyclophosphamide



Références

- Morabito F, Bringhen S, Larocca A et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study, *Am J Hematol*, 2014; 89(4):355-62
- Steward A, Richardson PG, San-Miguel F. How I treat multiple myeloma in younger patients, *Blood* 2009; 114:5436-43
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. (POLLUX investigators). Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma, *N Engl J Med*, 2016; 375:1319-1331
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. (CASTOR investigators). Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma, *N Engl J Med*, 2016; 375:754-766

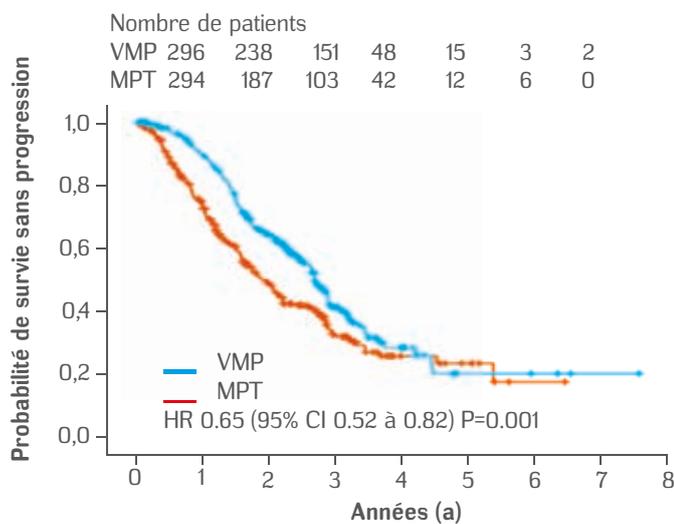


figure 2: Survie sans progression comparant l'association VMP (bortezomib; melphalan; prednisone) vs MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) (réf 1)

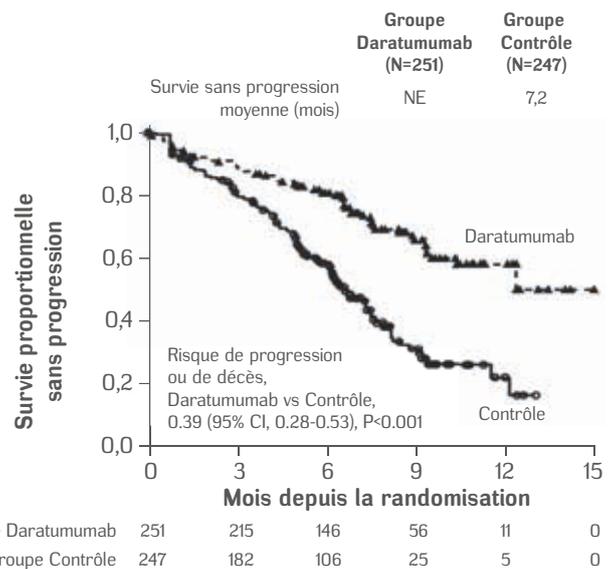


figure 4: Etude CASTOR. Survie sans progression comparant l'association daratumumab, bortezomib et dexaméthasone vs bortezomib et dexaméthasone (patients de mauvais pronostic) (réf 4)

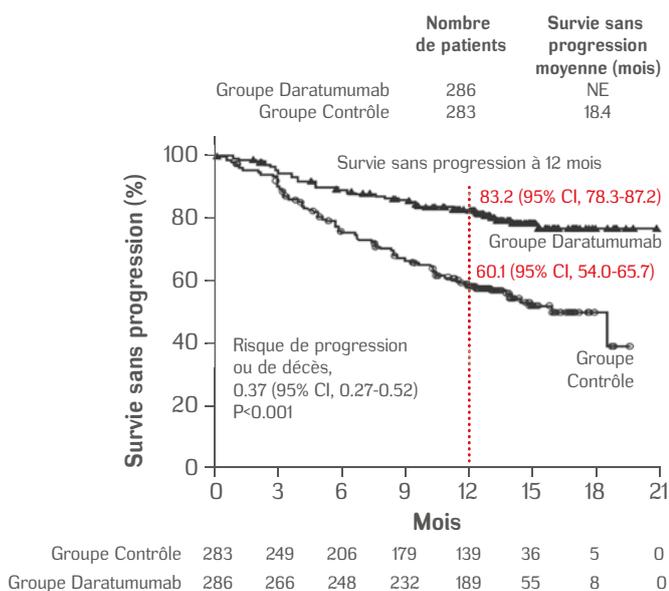


figure 3: Etude POLLUX. Survie sans progression comparant l'association daratumumab, lenalidomide et dexaméthasone vs lenalidomide et dexaméthasone (patients préalablement traités) (réf 3)

Service d'hématologie – secrétariat

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



Faire face à l'épreuve du cancer avec la pleine conscience

Le cancer peut être considéré comme une véritable crise existentielle de par les changements d'identité et de rôle qu'il implique. L'annonce de la maladie provoque une perte des repères fondamentaux ainsi que la remise en question du sens de l'existence. Elle nécessite une réorganisation complète de son mode de fonctionnement et soulève la délicate question de comment parvenir à accepter l'inacceptable en intégrant la perspective de mourir. Les priorités et valeurs s'en retrouvent alors bouleversées. Ce qui nous paraissait important hier ne l'est plus depuis la maladie, la carte sociale change, les défenses habituelles ne fonctionnent plus... bref, le cancer met à rude épreuve la capacité d'adaptation du patient et le place dans une grande vulnérabilité psychique¹.

L'impact psychologique du cancer

Tous les patients ne réagissent pas de la même manière face au cancer. Dans la littérature, on distingue quatre types de réactions face à la maladie :

- l'esprit combatif
- le déni
- le fatalisme et
- le désespoir²

Les recherches semblent soutenir que l'esprit combatif est l'attitude la plus favorable pour affronter un cancer. Entendons par esprit combatif, le fait d'avoir une bonne raison de se battre contre la maladie, c'est-à-dire une bonne raison de vivre. L'essentiel est donc d'aider le patient à donner du sens à sa vie et à sa maladie pour lui permettre de dégager un certain optimisme face à l'épreuve du cancer. Etre optimiste pour le patient atteint d'un cancer, c'est agir sur la manière dont il s'explique le malheur qu'il vit³. En effet, face à l'adversité, les êtres humains réagissent d'abord par la pensée, c'est-à-dire une disposition mentale selon laquelle nous interprétons et nous expliquons ce qui nous arrive. Deux grandes tendances s'offrent à nous, soit l'impuissance et l'impression que nous n'avons aucun contrôle sur ce que nous vivons, soit l'optimisme qui nous donne le sentiment d'avoir un moyen d'agir sur notre situation. La première attitude a tendance à aggraver notre état de santé tandis que la seconde augmente nos chances de guérison. Accompagner un patient face au cancer, c'est avant tout lui montrer qu'il peut agir sur sa situation et lui rendre le plus de contrôle et de maîtrise possible.

D'autres éléments se dégagent des recherches scientifiques pour nous permettre d'accompagner au mieux les patients atteints d'un cancer. Ainsi, il est important que le patient accède à une bonne vision de son état de santé général, qu'il soit considéré comme un acteur à part entière et impliqué dans le traitement de sa

maladie, qu'il puisse poser des questions librement aux spécialistes qui l'accompagnent et qu'il obtienne des réponses claires et compréhensibles à ses interrogations¹. La qualité de la relation avec les soignants qui l'entourent est également primordiale ainsi qu'un bon soutien affectif et moral².

La pleine conscience

Depuis plus de sept ans, le service de psychologie clinique du CHC organise différents groupes thérapeutiques ouverts à tous. Parmi cette offre, le groupe de pleine conscience est une première dans le milieu hospitalier liégeois.

La pleine conscience (ou *mindfulness*) est définie comme «un état naturel qui consiste à vivre chaque instant pleinement, à porter son attention, intentionnellement et sans juger, au moment présent. Cet état peut être atteint par la méditation.»⁴

Cette pratique méditative dérivée du bouddhisme a été dénuée de toute connotation religieuse et implantée aux Etats-Unis puis en Europe par John Kabat-Zinn. Deux programmes d'entraînement existent, le MBCT (*mindfulness-based cognitive therapy*) et le MBSR (*mindfulness-based stress reduction*). Le premier a été créé dans le cadre de la prévention de la rechute dépressive et le second s'adresse à une population plus large et se centre davantage sur la gestion du stress⁵.

Dans notre vie de tous les jours, nous sommes peu conscients de nos sensations corporelles, de notre mode de fonctionnement, de nos émotions ou même de ce qui nous entoure. Nous avons tendance à fonctionner en «pilote automatique». Cette tendance à être prisonnier de ses pensées et peu à l'écoute de son expérience présente peut être une source de détresse. La pleine conscience a pour objectif de nous libérer de ces mécanismes automatiques pour être davantage en relation avec notre propre vécu.

Méditer, ce n'est donc pas faire le vide dans sa tête, arrêter de penser, se relaxer, échapper à des émotions désagréables ou atteindre le nirvana. Il s'agit plutôt d'accueillir tout ce qui nous habite (pensées, émotions, sensations corporelles) avec le plus de bienveillance possible, sans jugement. La pleine conscience, c'est se connecter à soi-même, dans l'ouverture et l'acceptation, sans chercher à atteindre ni supprimer un état particulier. C'est souhaiter la bienvenue à ce que nous vivons, ce que nous ressentons, instant après instant.

La littérature foisonne de recherches sur les bienfaits de la pleine conscience et des programmes spécifiques comme le MBSR. Il

ne s'agit pas uniquement de méditer pour méditer. Derrière cette démarche, il est important de souligner l'entraînement de processus psychologiques transversaux comme le contrôle attentionnel, l'exposition et l'acceptation des émotions et sensations désagréables, la flexibilité mentale, l'estime de soi, la défusion cognitive et une attention portée sur le présent plutôt que vers les ruminations ou les inquiétudes. Ces programmes ont démontré toute leur efficacité dans la prévention de la rechute de la dépression, les troubles anxieux, les troubles des conduites alimentaires, la gestion des douleurs chroniques, la régulation des patients en surpoids, le contrôle du niveau de stress des patients décompensés cardiaques, etc. Ils constituent aujourd'hui une stratégie thérapeutique incontournable dans le domaine de la santé mentale et s'étendent largement aux difficultés somatiques plus larges⁵.

Pleine conscience et cancer

Alors, qu'en est-il de l'efficacité de la pleine conscience pour les patients atteints d'un cancer? Nous retiendrons 3 recherches intéressantes dans ce domaine.

La première cible la fatigue liée au cancer. Le programme MBSR administré au groupe cible a mis en évidence une amélioration significative de l'état de fatigue comparé au groupe contrôle. De plus, les patients qui ont suivi le programme MBSR rapportent une amélioration des troubles du sommeil, des troubles anxieux et dépressifs et s'adaptent mieux à leur invalidité fonctionnelle. Ces améliorations perdurent jusqu'à 6 mois après la fin du programme⁶.

La deuxième étude porte sur les troubles cognitifs. En effet, la littérature montre que la chimiothérapie génère des troubles cognitifs chez les patients ayant suivi ce type de traitement jusqu'à 10 ans après la fin de la dernière chimiothérapie. Ces patients présentent des trous de mémoire, commettent plus d'erreurs à leur travail et éprouvent des difficultés de mémorisation, d'attention et de concentration. Les patients ayant suivi le programme MBSR rapportent une amélioration significative de leur attention et commettent moins d'erreurs que le groupe contrôle dans des tâches cognitives complexes (ex : résolution d'équation). A nouveau, ces améliorations se maintiennent jusqu'à 6 mois après la fin du programme⁷.

Enfin, la troisième étude porte sur l'humeur des patients. Ceux qui ont suivi le programme MBSR notent une amélioration significative de leur humeur comparé au groupe contrôle. Ils rapportent un bien-être général, un niveau de fatigue plus bas, moins d'anxiété et d'affects dépressifs. Ce qui est intéressant, c'est qu'ils évoquent également plus de facilité pour accepter et s'adapter aux changements anatomiques causés par la maladie (chirurgie, perte de cheveux...) et aux perturbations endocriniennes liées à l'hormonothérapie et ce, jusqu'à 6 mois après la fin du programme⁸.

La pleine conscience permet donc aux patients confrontés au cancer de diminuer leur état de fatigue, d'améliorer leur humeur, d'augmenter leur qualité de vie et leur capacité d'adaptation à la maladie, de réduire l'impact cognitif des chimiothérapies et de réduire les troubles du sommeil. D'autre part, les dernières recherches évoquent une influence positive d'un programme MBSR sur le système immunitaire et la plasticité cérébrale!... Nul doute que nous n'avons pas encore exploré tous les bénéfices que peut offrir la méditation de la pleine conscience!

La pleine conscience au CHC

Le CHC organise un groupe de pleine conscience basé sur le programme MBSR, ouvert aux patients de tous horizons. La participation est gratuite pour les patients soignés en oncologie au CHC. Le programme s'étend sur 8 semaines, à raison d'une séance de 2h par semaine. On y pratique la méditation de la pleine conscience à travers une large palette d'exercices pratiques et concrets. L'objectif est que les patients puissent s'approprier cette pratique et l'intégrer dans leur quotidien.

D'autre part, il existe aussi des séances de pleine conscience destinées aux médecins (hospitaliers ou généralistes). Elles ont lieu tous les deuxièmes jeudis du mois, de 18h30 à 20h30.

Pratiquement

Pour plus de renseignement, contactez

- Cécile Tellier pour les ateliers destinés aux médecins (cecile.tellier@chc.be)
- Nadine Georges pour les ateliers destinés aux patients (0486.24 89 42)

Références

1. Fischer G. N. (2013). *Psychologie du cancer*, Paris, Odile Jacob.
2. Lazarus R. S., Folkman S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*, New York, Springer.
3. Greer S., Morris T., Pettingale K. W. (1979). «Psychological response to breast cancer: Effet outcome», *Lancet*, 314 (8146): 785-787.
4. Katbat-Zinnz J. (2010). *Méditer*, Paris, Ed. Des Arènes.
5. André Ch. (2011). *Méditer jour après jour*, Paris, L'Iconoclaste.
6. Johns SA. et al. (2015). Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors. *Psychooncology*, 24 (8): 885-893.
7. Johns SA. et al. (2016). Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast and colorectal cancer survivors: effects on cancer-related cognitive impairment. *J Cancer Surv*, 10 (3): 437-448.
8. Hoffman CJ et al. (2012). Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*, 30 (12): 1335-1342.



→ Nathalie Ramacciotti et Stéphanie Malmendier
DIÉTÉTICIENNES DU SERVICE D'ONCOLOGIE

Les effets des traitements sur le poids

Plusieurs traitements prometteurs ont fait leur apparition ces dernières années en oncologie. Les effets secondaires de ceux-ci, encore méconnus il y a peu, ont des répercussions potentielles sur le statut nutritionnel de nos patients.

Une prise en charge adaptée et personnalisée est donc proposée à chaque patient dès l'entame du traitement oncologique¹. Parallèlement aux effets secondaires classiques (nausées, vomissements, modification du goût, perte d'appétit, mucite,...) aboutissant à une possible perte de poids, d'autres effets secondaires, tributaires de traitements plus récents (Herceptin®, Erbitux®,...), engendrent des perturbations métaboliques et/ou hormonales responsables d'une éventuelle prise de poids. Le diététicien aura pour tâche d'adapter la prise en charge selon la situation rencontrée :

- En cas de prise de poids : l'objectif est de maintenir le poids stable voire d'obtenir une perte pondérale tout en préservant la masse musculaire. Pour ce faire, il convient d'avoir une alimentation équilibrée. Des méthodes douces, non restrictives et à l'écoute des besoins existent pour retrouver un équilibre nutritionnel (exemple :

méthode «G.R.O.S.» = groupe de réflexion sur la prise en charge de l'obésité et de la surcharge pondérale).

- En cas de perte de poids : l'objectif est de le maintenir stable, voire d'amorcer une reprise du poids lorsque c'est possible. A cette fin, l'alimentation doit être enrichie, fractionnée et doit stimuler l'appétit. Des compléments nutritionnels peuvent également être prescrits lorsque l'alimentation orale ne suffit pas.
- Pour lutter contre les effets secondaires tels que nausées, mucite, etc., des conseils personnalisés sont également donnés au cas par cas. Les diététiciennes du service d'oncologie du CHC ont créé pour les patients des fiches modulables de conseils et de recettes adaptées à ces situations.

Référence

1. SFNEP, Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer, Recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP), mars 2013



→ Marion Janssens – DIÉTÉTICIENNE DU SERVICE D'ONCOLOGIE

Méthode G.R.O.S. : Perdre du poids et retrouver le plaisir alimentaire sans restriction, une approche différente en oncologie

Perdre du poids n'est pas facile. Mais perdre du poids après un cancer est bien souvent encore plus difficile car imposer de nouvelles restrictions par la prescription d'un régime hypocalorique risque de décourager le patient déjà soumis à pas mal de contraintes, et est au final contre-productif. Or, actuellement, les experts s'accordent pour reconnaître l'importance d'un poids contrôlé qui, associé à la pratique d'une activité physique et à une alimentation équilibrée, réduit le risque de cancer¹.

La prise en charge de ces patients par l'approche du G.R.O.S. (groupe de réflexion sur la prise en charge de l'obésité et de la surcharge pondérale) nous semble plus appropriée. Ce groupe voit le jour début des années 2000 à Paris à l'initiative de 3 médecins, dont le Dr J.P. Zermati, et 2 diététiciennes.

Leur travail a confirmé ce que d'autres avaient déjà démontré auparavant, à savoir une inefficacité des régimes hypocaloriques, quels

qu'ils soient, au-delà de 3 ans². Nous constatons même bien souvent *in fine* une prise de poids lorsqu'un régime restrictif est appliqué de manière répétée. Et contrairement aux idées reçues, Lecerf et al. ont démontré que la prise de poids était liée à une surconsommation calorique globale et non à une surconsommation d'aliments gras et sucrés³. Sack et al. ont quant à eux prouvé que la perte de poids était identique quelle que soit la catégorie d'aliments ou de nutriments supprimée ou réduite⁴.

Les régimes hypocaloriques mettent les patients en restriction cognitive (= intention de contrôler son alimentation afin de perdre du poids ou de ne pas en prendre), ce qui a des répercussions négatives sur l'estime de soi. En effet, être en permanence dans le contrôle mental de son alimentation conduit à négliger l'écoute de ses sensations de faim et de satiété, ce qui induit de la frustration, et par ailleurs n'est pas tenable dans la durée, ce qui induit un sentiment de culpabilité. Les patients en restriction cognitive



→ Michèle Dethor – KINÉSITHÉRAPEUTE

Le Nia® Une pratique en soutien aux patientes atteintes d'un cancer?

Le Nia® est un programme de fitness intégrant des éléments des arts de la danse, des arts martiaux et de techniques de prise de conscience corporelle favorisant la relaxation. Il comporte 52 mouvements de base, très simples. A partir de ces mouvements, les personnes peuvent agrémenter leur pratique de mouvements personnels, naturels en tenant compte des limites et des possibilités du corps. Les mouvements sont innovants, ils offrent de grandes plages de liberté, de créativité et d'expression personnelle. Ils sont réalisés sur des musiques stimulantes et agréables. Le Nia® intègre dans sa pratique le corps et l'esprit ainsi que les 5 sensations de flexibilité, agilité, mobilité, force et stabilité. Accessible à tous et à toutes, il crée ainsi un entraînement adaptable à tous les âges et à tous les niveaux physiques. Il incorpore les conditions cardio-vasculaire et corporelle globale; il est adaptable aussi bien à un style vie de vie sédentaire ou actif, et dès lors accessible aux capacités variables des survivants du cancer. Le Nia® permet de mieux se connaître au travers d'une prise de conscience corporelle par le mouvement. Il permet un travail au niveau physique, mental et émotionnel qui mène à un meilleur équilibre. Il apporte beaucoup de joie, de plaisir, un bien-être général et une sérénité intérieure.

Que peut apporter le Nia® aux patients oncologiques?

Voici quelques témoignages recueillis auprès de patientes suivant les séances à l'Espace +, à la clinique Saint-Joseph:

- Le Nia® m'aide à me contrôler dans la vie quotidienne. Je pense à ce qu'on a dit lors des séances et ce que l'on fait pour m'apaiser, surtout par la respiration et cela m'aide à faire le vide dans ma tête. *Tamara*
- Ces séances me permettent de ne penser à rien d'autre qu'à danser et suivre les mouvements et la musique. Un contact avec d'autres personnes qui vivent les mêmes réalités physiques et psychologiques que moi. *Sonia*
- J'adore danser sur des rythmes variés, tantôt de grands mouvements légers et aériens, tantôt des gestes plus nets qui requièrent en outre une bonne gestion de l'espace et améliorent ma psychomotricité. Une bien meilleure écoute de soi, du lâcher-prise, capter les sourires des autres participantes. En dehors de la séance qui

passé toujours bien trop vite, je m'aperçois que je me corrige de plus en plus (ancrage au sol, meilleure posture assise, tête plus droite.) C'est aussi un merveilleux moment d'échange et de douceur. *Isabelle*

Référence

Reis D, Walsh E, Jones T, and Young-McCaughan S.
A review of Nia as an exercise option for cancer survivors.
Clinical Journal of Oncology Nursing, 2014; 8: 689-692.



Contact : 0476 54 18 18 – contact@micheledethor.be

Plus d'infos
<https://www.youtube.com/watch?v=4wK3Q4SBYLA>

Sénologie – Nouveaux mammographes Le CHC investit dans le dépistage

Le département d'imagerie médicale va progressivement remplacer les mammographes et investit dans 5 nouveaux appareils de la firme General Electric: un à la clinique Notre-Dame Waremme, un à la clinique Notre-Dame Hermalle, un à la clinique Sainte-Elisabeth et deux pour la clinique du Mont-Légia dès 2019. En attendant le déménagement des trois sites liégeois vers MontLégia, un de ces deux appareils sera installé à la clinique Saint-Joseph.

Dans le même temps, des échographes de dernière génération compléteront l'équipement de chaque site et les unités de mammographie seront rénovées et/ou rafraîchies.

Le renouvellement des appareils a déjà commencé par la clinique Notre-Dame Hermalle et la clinique Saint-Joseph, respectivement en août et en novembre. Dans le courant du premier trimestre 2018, les sites de Waremme et Heusy réceptionneront leur nouvel appareil.

Ces nouveaux mammographes sont équipés des dernières technologies, comme la tomosynthèse ou mammographie 3D. La mammographie standard telle qu'on la connaît est une image dite bidimensionnelle (2D). La tomosynthèse est une technologie d'imagerie en 3 dimensions (3D) qui permet d'obtenir des images du sein dans sa totalité, sous forme de coupes de type scanner, afin de mieux visualiser les tissus mammaires et de détecter d'éventuelles anomalies le plus tôt possible. La résolution d'image est donc très performante.

La mammographie 3D peut être réalisée chez les femmes de tout âge et pour tout type de sein. Elle est particulièrement performante pour les seins denses, car la densité rend plus difficile la détection de lésions lors d'une mammographie 2D. Cette technologie améliore la qualité d'image par rapport à une mammographie 2D avec une dose de rayons X identique. Elle est à l'heure actuelle la moins irradiante du marché.

La position du sein en tomosynthèse est identique à celle d'une mammographie 2D, le confort de la patiente est donc identique.

Un autre atout de ces mammographes de dernière génération est l'auto-compression, une nouvelle méthode de compression du sein. Grâce à une télécommande, la patiente peut contrôler elle-même la compression appliquée à ses seins, avec l'aide du manipulateur. Une bonne compression permet de réduire la dose de rayons X et contribue à améliorer la détection d'une éventuelle anomalie.



Octobre : résolument rose au CHC



Le mois d'octobre a été plus rose que jamais au CHC en 2017. En plus de renouveler ses mammographes (voir p. 29), le département d'imagerie a rappelé à la patientèle l'intérêt du dépistage du cancer du sein, qui se réalise sur 7 des cliniques et polycliniques du CHC. Le département a aussi réitéré son action de sensibilisation, en proposant un dépistage gratuit (mammographie, échographie, examen médical) à toutes les collaboratrices (et compagnes/épouses des collaborateurs) du CHC âgées de 40 ans et plus.

Lors du Bra day du 18 octobre, le service de chirurgie plastique et réparatrice a proposé une soirée de conférences sur les sites de Saint-Joseph, Saint-Vincent et Sainte-Elisabeth, pour présenter les différentes techniques de reconstruction aux patientes en fin de traitement.

Les infirmières et les patientes de l'hôpital de jour de Notre-Dame Hermalle ont réalisé le calendrier de tous les seins: mannequins, accessoiristes, chefs de projet..., elles ont endossé tous les rôles pour un calendrier décalé, plein d'humour, vendu 10€ au profit de One day for life, Relais pour la vie Visé et donc la Fondation contre le cancer. Beau succès pour cette réalisation tirée à 5.000 exemplaires.



Octobre au CHC, cela a aussi été une énorme récolte de soutiens-gorge. L'objectif des 10.000 pièces de lingerie, symbole des 10.000 nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués chaque année en Belgique, a vite été dépassé. 3.000 soutiens-gorge ont été assemblés en guirlande et apposés aux façades des 6 cliniques, 8.000 autres pièces sont à donner aux associations. Merci à toutes les donneuses et à tous les bénévoles. Merci également à Amoena et Sanomed (lingerie spécialisée) et Marie Jo, Andres Sarda et Prima Donna (lingerie classique) et à l'asbl Terre qui ont soutenu cette action.

Enfin, la façade de la clinique du MontLégia a été éclairée en rose durant le mois d'octobre, avec un rappel de l'action sur le panneau le long de l'autoroute, grâce à la collaboration précieuse de Trilux et Balteau i.e. (installations électriques).





Laboratoires et centres de prélèvement du CHC

Prises de sang et analyses médicales

- **Aywaille - ASD**
avenue de la République française 11
mardi et vendredi de 8h à 10h
 - **Grâce-Hollogne - Polyclinique Polymédic**
rue G. Mattéoti 80
du lundi au vendredi de 8h à 12h
 - **Hermalle - Clinique Notre-Dame**
rue Basse-Hermalle 4
du lundi au vendredi de 7h30 à 18h
le samedi de 8h à 12h - urgences 24h/24
Informations et prélèvements à domicile
du lundi au vendredi : 04.374.71.88
 - **Herve - Mutualité chrétienne**
rue de la Station 28
du lundi au vendredi de 7h à 9h
le samedi de 7h30 à 9h30
 - **Heusy - Clinique Sainte-Elisabeth**
rue du Naimeux 17
du lundi au vendredi de 7h30 à 19h
le samedi de 7h30 à 12h - urgences 24h/24
Informations et prélèvements à domicile
du lundi au vendredi : 087.21.37.30
 - **La Calamine - Mutualité chrétienne**
place de l'Eglise 32a
du lundi au vendredi de 7h à 9h
le samedi de 7h30 à 9h
 - **Liège - Centre de prélèvement des Aguesses**
avenue du Luxembourg 17-19
du lundi au vendredi de 7h30 à 9h30
le samedi sur rdv au 0498.03.96.87
 - **Liège - Centre médical Amercoeur**
rue d'Amercoeur 55
du lundi au vendredi de 7h30 à 10h
 - **Liège - Centre médical Marcellis**
quai Marcellis 33
du lundi au vendredi de 7h30 à 11h30
 - **Liège - Clinique Saint-Joseph**
rue de Hesbaye 75
du lundi au vendredi de 7h30 à 18h
le samedi de 8h30 à 11h - urgences 24h/24
Informations et prélèvements à domicile
du lundi au vendredi : 04.224.88.50
 - **Liège - Centre médico-dentaire du Méry**
rue du Méry 26
le vendredi de 8h à 9h
 - **Lontzen - Centre de prélèvement**
rue Mitoyenne 910
du lundi au vendredi de 6h30 à 9h
 - **Montegnée - Clinique de l'Espérance**
rue Saint-Nicolas 447
du lundi au vendredi de 8h à 17h (enfants)
de 7h30 à 18h (adultes)
le samedi de 8h à 11h45 - urgences 24h/24
Informations et prélèvements à domicile
du lundi au vendredi : 04.224.88.50
(laboratoire de la Clinique Saint-Joseph)
 - **Rocourt - Clinique Saint-Vincent**
rue F. Lefèbvre 207
du lundi au vendredi de 7h30 à 19h
le samedi de 8h à 12h - urgences 24h/24
Informations et prélèvements à domicile
du lundi au vendredi : 04.239.47.30
 - **Spa - Malmedy - Stavelot - Trois-Ponts**
à domicile du lundi au vendredi via ASD au
087.32.90.90
 - **Verviers - Centre de diagnostic**
rue Laoureux 31
du lundi au vendredi de 7h30 à 16h
le samedi de 7h30 à 12h
 - **Waremme - Clinique Notre-Dame**
rue de Sélys-Longchamps 47
du lundi au vendredi de 7h30 à 17h30
le samedi de 8h à 12h - urgences 24h/24
Informations et prélèvements à domicile
du lundi au vendredi : 019.33.96.66
- Prélèvements à domicile**
en région liégeoise (via ASD) :
du lundi au vendredi, sur rendez-vous au 043.428.428
en région verwiétoise :
du lundi au vendredi, sur rendez-vous au 087.21.37.30



www.chc.be





un réseau de soins proche de vous



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

1



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

5



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

2



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

6



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

3



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

4



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



7 La future
clinique
du MontLégia

www.chc.be

