

ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Décembre
2024

#15

PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL

FOCUS SUR

LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE (AUTO-) IMMUN (PTI) CHEZ L'ENFANT

LE POINT SUR

- CHIMIOTHÉRAPIE
INTRA-ARTÉRIELLE HÉPATIQUE
- IMMUNOTHÉRAPIE ET MOMENT
D'ADMINISTRATION

CHO
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

- 4 Le purpura thrombopénique (auto-) immun (PTI) chez l'enfant**
Dr Pierre Philippet, hématologie, immunologie et rhumatologie pédiatriques
- 11 Exploration d'une anémie chez l'enfant – Algorithme pratique**
Dr Christophe Chantrain, hématologie et immunologie pédiatriques
- 13 Oncoplastie et reconstruction immédiate en carcinologie mammaire**
Dr Christophe Nizet, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
- 15 La chimio intra-artérielle hépatique dans la prise en charge des métastases hépatiques d'un cancer colorectal : état des connaissances actuelles**
Dr Lyonel Herman, hématologie
- 19 Immunothérapie du cancer : pourquoi choisir le moment d'administration ? – Données 2024**
Dr Christian Focan, hématologie
- 22 Résumé des principaux résultats présentés à l'EHA 2024**
Dr Luc Longrée, hématologie
- 27 Performance des critères clinico-pathologiques pour la prise en charge des cancers du sein précoces hormonosensibles à haut risque de récurrence : la signature génomique a-t-elle une plus-value ?**
Dr Marie Scheen, hématologie
- 32 Cas clinique : pancréatite immuno-induite chez une patiente porteuse d'un carcinome urothélial métastatique**
Dr Guillaume Bastens, gastroentérologie
- 35 NEWS**

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

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

COORDINATION SCIENTIFIQUE
Dr Christian Focan,
Audrey Courtois, PhD

RÉALISATION
Service communication
du Groupe santé CHC

ILLUSTRATIONS
Groupe santé CHC,
Getty images, iStock

GRAPHISME
www.MinaleDesignStrategy.com

MISE EN PAGE
stereotype

TIRAGE :
2.250 exemplaires. Encre végétale

ISSN : BD 60.688

Votre abonnement à la Revue d'actualités hématologie-oncologiques

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

Vous la lisez en ligne sur chc.be ?

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





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

Le service d'hématologie médicale du Groupe santé CHC se renforce encore cette année avec l'arrivée de deux nouveaux collaborateurs. En effet, les Docteurs Marie Scheen et Lyonel Herman ont rejoint l'équipe en tant qu'oncologues depuis le mois d'octobre 2024. Le Dr Scheen s'occupe en priorité des cancers du sein, gynécologiques et des mélanomes. Elle vient également d'obtenir un DES complémentaire en oncogériatrie à l'Université de Paris VI. De ce fait, en collaboration avec l'équipe de gériatrie, notamment le Dr Sophie Christelbach, elle relance la prise en charge pluridisciplinaire oncogériatrique coordonnée chez les patients de plus de 75 ans au Groupe santé CHC. Ce volet sera présenté dans le prochain numéro de cette revue. Le Dr Herman quant à lui, est spécialisé en oncologie urologique et digestive. Il présente notamment, dans ce numéro, l'état des connaissances actuelles sur les traitements par chimiothérapie intra-artérielle en cas de métastases hépatiques des cancers du côlon. Nos deux nouveaux oncologues seront présents à la Clinique CHC MontLégia ainsi que sur d'autres sites du Groupe santé CHC tels que les Cliniques CHC Heusy et Waremmé, et à Eupen afin de renforcer les équipes sur place.

Dans cette nouvelle édition, nous avons souhaité mettre en avant des sujets plus théoriques mais aussi des nouveautés thérapeutiques. Dans les sujets dits théoriques, vous pourrez notamment retrouver des articles portant sur des thèmes aussi variés que : qu'est-ce qu'un PTI chez l'enfant et comment le traiter ?, l'exploration pratique d'une anémie chez l'enfant ou encore les différentes techniques de reconstruction mammaires.

Au niveau des nouveautés thérapeutiques, outre la chimiothérapie intra-artérielle développée par le Dr Herman, le Dr Focan vous présente également les dernières données de la littérature concernant le moment d'administration de l'immunothérapie. En effet, des méta-analyses des études mettent en évidence l'avantage d'administrer l'immunothérapie le matin plutôt que l'après-midi.

Le Dr Longrée nous résume les principaux progrès en hématologie qui ont été présentés lors du congrès de l'Association Européenne d'Hématologie (EHA) qui s'est tenu à Madrid en juin 2024. Ce congrès, le plus important en Europe portant sur l'hématologie maligne, a mis en exergue des résultats prometteurs concernant des nouveaux traitements dans différentes pathologies malignes tel que les myélomes multiples, les lymphomes ou encore les leucémies chroniques.

Enfin, le Dr Scheen développe les résultats de son travail de fin d'étude qui portait sur la plus-value de la signature génomique dans le diagnostic des cancers du sein hormonosensibles mais à haut risque.

Un cas clinique de pancréatite immuno-induite chez un patient porteur d'un carcinome urothélial métastatique d'évolution exceptionnelle est également présenté.

Bonne lecture à tous !

Le purpura thrombopénique (auto-) immun (PTI) chez l'enfant



Dr Pierre Philippet

services d'hémo-oncologie, d'immunologie et de rhumatologie pédiatriques

Le purpura thrombopénique (auto-)immun (PTI) aigu est la cause la plus fréquente de thrombopénie aiguë chez l'enfant ; il est évoqué en présence d'un tableau clinique et biologique concordant, après exclusion des autres causes.

DÉFINITIONS – INCIDENCE

La définition internationale consensuelle du PTI primaire a été précisée en 2009 : *maladie auto-immune acquise caractérisée par une thrombocytopénie isolée (< 100.000/ μ l), en l'absence d'autre cause / pathologie pouvant être associée à une thrombopénie* (1-3).

On parlera de **PTI aigu** au diagnostic, avec une évolution vers la résolution spontanée en **moins de 3 mois** dans 80% des cas. Entre 3 et 12 mois d'évolution, on parlera de **PTI persistant**. Le passage à chronicité (**PTI chronique**) ne sera décrété qu'**après 12 mois** d'évolution. Cette évolution vers la chronicité est rare chez l'enfant (moins de 5% des cas), mais beaucoup plus fréquente chez l'adulte (4,5) (Figure 1).

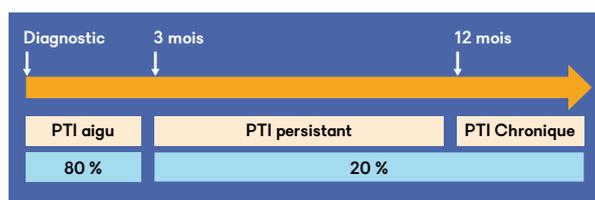


figure 1 – Définition PTI aigu/persistant/chronique. D'après Rodeghiero F et al., 2009(2).

L'incidence du PTI chez l'enfant est estimée entre 2 et 6 cas/100.000/an. L'âge moyen de survenue se situe vers 5,5 ans, avec un pic d'âge à 2 et 5 ans. 70% des PTI sont retrouvés entre 1 et 10 ans.

En dehors d'autres causes de trouble hémorragique, le risque de saignement significatif n'existe qu'avec un taux de plaquettes inférieur à 10.000 – 15.000 / mm³. La morbidité sévère, liée essentiellement au risque d'hémorragie intracrânienne ou d'hémorragie très sévère, est extrêmement rare (0,1 à 0,9% des cas) avec un taux de mortalité inférieure à 0,05%.

Les conséquences du passage à chronicité représentent cependant des contraintes non négligeables pour l'enfant et sa famille.

PATHOGÉNIE

La thrombopénie résulte d'un phénomène combiné de destruction plaquettaire périphérique (essentiellement splénique) et centrale (intramédullaire, touchant les mégacaryocytes), et d'une diminution de la production médullaire (6). La destruction est la conséquence d'un processus dysimmunitaire enclenché par une stimulation antigénique (un contact infectieux, viral le plus souvent, une vaccination...), entraînant une diminution de fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg) et une stimulation des lymphocytes T cytotoxiques (T8), avec production d'anticorps orientés vers certains récepteurs antigéniques plaquettaires (GPIIb/IIIa ou Ib/IX) (6).

La diminution de la production médullaire est la conséquence d'une baisse paradoxale de la sécrétion de thrombopoïétine (TPO) (6).

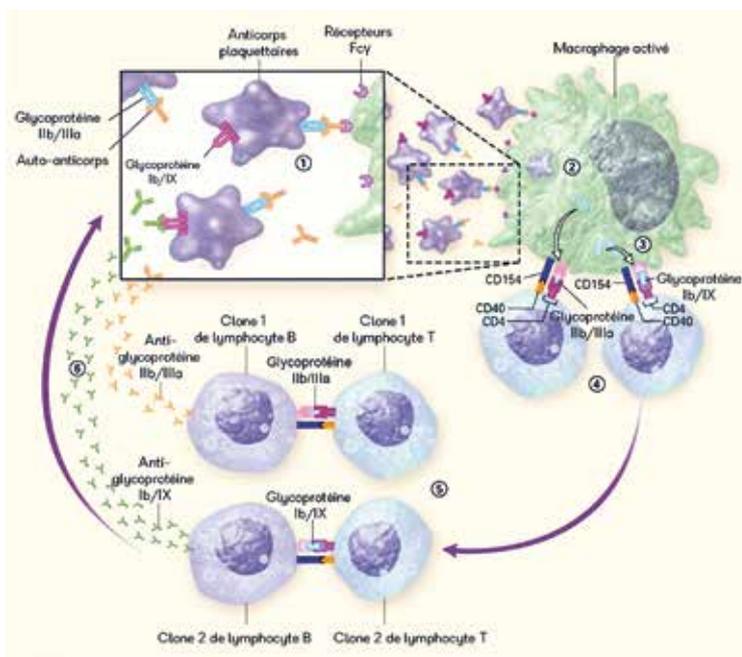


figure 2 – Mécanisme pathogénique du PTI. D'après D.B. Cines and V.S. Blanchette N Eng J Med 2002 (7).

SYMPTOMATOLOGIE

Les saignements se manifestent d'abord au niveau cutané: pétéchies, purpura, hématomes; et muqueux: épistaxis, gingivorragies, hématurie, ménorragies. Les saignements internes sont beaucoup plus rares: saignements digestifs, oculaires ou intracrâniens.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le PTI reste un diagnostic d'exclusion⁽⁸⁾. Il est primaire chez l'enfant dans la grande majorité des cas mais la thrombopénie peut être la première manifestation d'une **pathologie hématologique maligne** (leucémie aigüe, syndrome myélodysplasique...), d'une **pathologie auto-immune sous-jacente** (lupus systémique, syndrome d'Evans...) ou d'un **déficit immunitaire** (CVID, syndrome de Wiskott-Aldrich...).

Une thrombopénie peut également être associée à différentes **pathologies sans origine hématologique**: phénomènes infectieux, vascularites, néphropathies (syndrome hémolytique urémique...).

Certaines thrombopénies peuvent avoir une **origine médicamenteuse**, par un effet dysimmunitaire (tableau 1).

tableau 1 – **TYPES DE DROGUES POUVANT ENTRAINER DES THROMBOPÉNIES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE. ADAPTÉ DE MEDSAFE 2018⁽⁹⁾**

Classe médicamenteuse	Nom des médicaments
Antibiotiques	Céphalosporines, linézolide, pénicillines, sulphonamides, triméthoprime, vancomycine
Antimalariques	Quinine
Antimycobactériens	Ethambutol, rifampicine
Antiépileptiques	Carbamazépine, phénytoïne, valproate
AINS	Ibuprofène, naproxène
Traitements cardiovasculaires	Abciximab, amiodarone, eptifibatide, furosémide, quinidine, thiazides, tirofiban
Vaccins	Diphthérie, tétanos, pertussis (DTPa), haemophilus influenzae type B, influenza, MMR, pneumocoque, varicelle zoster
Autres	Halopéridol, paracétamol, irinotécan, mirtazapine, oxaliplatine

Les **thrombopénies héréditaires** (syndrome de Bernard-Soulier, thrombopénies MYH9, syndrome TAR...) sont souvent associées à différents stigmates cliniques. Elles peuvent être classées en fonction de leur mode de transmission (autosomique dominante, récessive ou liée à l'X) et par leur volume plaquettaire faible (< 6 m³: Wiskott-Aldrich, X-linked thrombocytopenia, CAMT, syndrome TAR...), ou le plus souvent élevé (> 10 m³: Bernard-Soulier, May-Heggelin...).

Chez le **nouveau-né**, elle peut être la conséquence d'une allo-immunisation materno-fœtale ou d'un PTI présent chez la maman (par passage passif transplacentaire d'anticorps anti-plaquettes).

Beaucoup plus rare chez l'enfant, le **PTT** (purpura thrombocytopénique thrombotique) s'associe à un tableau clinique plus complexe.

Enfin, il ne faut pas oublier la possibilité d'une **pseudo-thrombopénie** liée aux conditions de prélèvement (par agglutination provoquée par l'anticoagulant EDTA). Un contrôle sur tube citraté permettra de lever le doute.

ATTITUDE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE: PTI AIGU

1) Devant un tableau clinique suggestif, la première étape consistera donc en la réalisation d'un **bilan biologique** de base:

• Sang complet – plaquettes – réticulocytes + volume plaquettaire

Une attention particulière sera portée à la normalité des lignées érythrocytaires (anémie, présence de schizocytes) et leucocytaires (présence de lymphocytes atypiques ou de blastes). En cas de doute, une relecture manuelle de la lame par le biologiste doit être exigée.

Le laboratoire doit signaler la présence d'agrégats plaquettaires qui peuvent fausser le résultat.

La mesure du **volume plaquettaire moyen** (MPV/VPM – valeurs normales 7-12 m³) pourra être utile pour une éventuelle distinction avec une thrombopénie héréditaire. À noter qu'en cas de thrombopénie profonde, le volume plaquettaire moyen peut ne pas être possible par les automates ou être surestimé. Il doit être spécifiquement demandé au cytologiste.

• CRP, protéines sériques, IgA-G et M

Ces analyses permettront d'évaluer la présence d'un syndrome inflammatoire et de dépister un éventuel déficit en immunoglobulines, en particulier en IgA, dans la perspective du traitement à venir.

• Bilan de coagulation (TCA, TP/Quick, fibrinogène)

Afin d'éliminer un syndrome de consommation, une maladie de von Willebrand ou la présence d'un anticoagulant circulant.

• Facteur antinucléaire (FAN), C3-C4

Dans toute situation pouvant faire évoquer une pathologie auto-immune sous-jacente, ces analyses permettront d'orienter les recherches ultérieures, à compléter alors (CH50, Coombs...).

• Typage lymphocytaire

Essentiel dans toute situation faisant suspecter une population blastique. Permet également la recherche d'une population lymphocytaire T double négatifs CD4- CD8- rencontrée dans le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS).

• **Anticorps anti-plaquettes**

Leur recherche nécessite un prélèvement supplémentaire spécifique et n'est pas recommandée en routine. Il existe beaucoup de faux négatifs et de faux positifs. Cependant, en cas de situation atypique, leur présence/absence peut contribuer à orienter le diagnostic.

2) Anamnèse personnelle et familiale, examen clinique

• **Recherche de manifestations hémorragiques** (notamment après intervention chirurgicale) et/ou de thrombopénies **antérieures**, chez l'enfant et/ou sa famille

• **Existence de signes ou pathologie associés** à certaines thrombopénies constitutionnelles: infections à répétition pouvant évoquer l'existence d'un déficit immunitaire et/ou eczéma (syndrome de Wiskott-Aldrich), anomalies constitutionnelles (malformations osseuses, dysmorphie faciale, retard de développement, surdité, cataracte, etc.), néphropathie

• **S'assurer de l'absence de signes associés susceptibles d'évoquer une hémopathie maligne**, notamment de douleurs osseuses, des adénopathies multiples, une hépatosplénomégalie ou une fièvre inexpliquée.

• **Recherche des facteurs déclenchants**: infection virale dans les 3   6 semaines précédentes, vaccination dans les 6 semaines précédentes (RRO notamment), prise récente de médicaments ou de toxiques

• **Recherche d'antécédents familiaux d'auto-immunité**

• **Description des circonstances d'apparition du syndrome hémorragique**: typiquement d'apparition rapide en 24 à 48 heures

3)  valuer la gravité du syndrome hémorragique

- **Description** de la sémiologie hémorragique: saignement cutané (pétéchies, ecchymoses), cutanéo-muqueux ( pistaxis, pétéchies ou bulles hémorragiques intrabuccales, rectorragie, ménorragie)...
- **Tigette urinaire**   la recherche d'une hématurie
- Recherche de **signes cliniques d'hémorragie vis-c rale**: céphalées, anomalies de l'examen neurologique, douleurs abdominales...

4)  tablissement du score de Buchanan

Ce score est défini dans le tableau 2. Les manifestations hémorragiques survenues dans les 24 h précédant l'établissement du score sont prises en compte.

tableau 2 – **SCORE DE BUCHANAN** (10)

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	– Peau : ≤100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre) – Muqueuses normales
2	Moyen/peu sévère	– Peau : ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre) – Muqueuses : normales
3	Modéré	– Muqueuses : saignement des muqueuses (�pistaxis, bulles intrabuccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies...)
4	Sévère	– Saignement des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	– Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

5) En fonction du contexte clinique

- **Scanner cérébral ou IRM** en urgence en cas de céphalées ou autre symptomatologie neurologique
- ** chographie abdominale** en cas de douleur abdominale, d'anomalie de la palpation abdominale ou d'hématurie
- **Fond d' il** en cas de troubles visuels et/ou de céphalées

6)   discuter avec l'hématologue

- Une **ponction de moelle osseuse** (  réaliser sous sédation-analgésie et après éventuelle transfusion de plaquettes ou après avoir amélioré la thrombopénie avec un premier traitement d'immunoglobulines) est essentielle en cas de doute sur une pathologie hématologique maligne [atteinte des autres lignées sanguines, signes cliniques suspects (hépatosplénomégalie, adénopathies...)], de présentation atypique, en cas d'évolution inhabituelle et en cas de persistance après 6 mois d'évolution. L'indication reste débattue avant de débuter une corticothérapie susceptible de « blanchir » le myélogramme.
- Prélèvement d'une **sérothèque** avant perfusion d'immunoglobulines, permettant de revenir sur certaines analyses complémentaires ultérieures

Examens contre-indiqués (risque de complication hémorragique)

- Temps de saignement (PFA): toujours perturbé en cas de thrombopénie significative
- Ponction lombaire
- Tout geste invasif en général

Attitude thérapeutique et prise en charge: PTI aigu

L'attitude thérapeutique et de surveillance sera décidée en fonction du tableau clinique (score de Buchanan) et du taux de plaquettes. Le tableau 3 ci-dessous correspond

aux recommandations appliquées au Groupe santé CHC et dans la majorité des centres d'hémo-oncologie pédiatrique ^(6,11,12).

La tolérance au traitement par immunoglobulines IV (IgIV) doit être surveillée : céphalées, fièvre, frissons sont possibles, surtout lors de la première perfusion et si les débits sont trop rapides. Il est conseillé de respecter les paliers recommandés en fonction de la solution d'immunoglobulines polyvalentes utilisée.

Les effets des IgIV s'estompent après 3 à 4 semaines, alors que le phénomène dysimmunitaire n'est pas toujours terminé. Un contrôle du bilan sanguin est donc toujours nécessaire, même en cas de bonne réponse au traitement initial. Le traitement par IgIV n'influe pas sur le décours naturel de la maladie.

PTI persistant (3 à 12 mois d'évolution)

En cas de récurrence de la thrombopénie, avec un taux de plaquettes inférieur à 10.000 – 15.000 / mm³ (tenir

compte de la tendance évolutive plus que d'un taux ponctuel), une nouvelle perfusion d'IgIV peut être envisagée.

Il faut néanmoins se garder de réaliser des contrôles biologiques trop fréquents. La surveillance sera orientée par la clinique (présence de signes hémorragiques). Les parents doivent être informés que toute stimulation antigénique (infection virale, vaccination...) est susceptible de réactiver le processus dysimmunitaire et donc de provoquer une rechute.

Toute médication à effet anti-agrégant plaquettaire est contre-indiquée : aspirine, AINS (ibuprofène = Brufen®, Malafene®, Nurofen®, Perdofen®...).

À noter que certaines descriptions ont fait état d'un lien entre le passage à chronicité et une **carence en vitamine D**. Un dosage de la 25-OH-Vit.D3 est donc utile. En cas de déficit, une substitution a parfois permis de régulariser la situation ⁽¹³⁾.

tableau 3 – **ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE : PTI AIGU**

<p>1) Plaquettes ≥ 50.000 sans signe hémorragique autre que les pétéchies et sans autre signe clinique</p>	<p>Retour à domicile Contrôle bio après 24 ou 48 h</p>
<p>2) Plaquettes ≥ 10.000 ET Score de Buchanan entre 0 et 2</p>	<p>Hospitalisation – surveillance Contrôle bio 24 h après</p>
<p>3) Plaquettes < 10.000 ou Score de Buchanan ≥ 3 ou Intervention chirurgicale nécessaire et geste invasif</p>	<p>Immunoglobulines IV (IgIV) : 1 g/kg/dose x 2 jours de suite</p> <p>Alternative, et en cas de non réponse aux IgIV : Prednisolone : 4 mg/kg/j en 2 prises pendant 4 jours avec arrêt brutal (+ antisécrotoires gastriques)</p>
<p>4) Plaquettes < 20.000 ET Score de Buchanan ≥ 4 (diathèse hémorragique : fond d'œil, hématurie, hémorragie SNC, hémorragie voies aériennes, hémorragie digestive)</p>	<p>IgIV 1 g/kg/dose x 2 jours de suite et corticothérapie : - Soit méthylprednisolone 4 mg/kg/j en 2x pdt 4 jours - Soit méthylprednisolone 30 mg/kg/j IV pdt 3 jours (selon importance de la diathèse hémorragique – contacter l'hémo de garde)</p> <p>et Transfusion de plaquettes en transfusions fractionnées à répéter toutes les 8 à 12 heures en fonction de la clinique</p>
<p>En cas d'épistaxis sévère prolongée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Méchage, antérieur ou postérieur, associé à un traitement par IgIV • L'association à une corticothérapie et à une transfusion de plaquettes dépendent de l'évolution au cours des heures suivant cette prise en charge. • L'examen de l'arrière gorge à la recherche d'une épistaxis, et la recherche de signes de mauvaise tolérance de l'anémie éventuelle doivent être répétés.

PTI CHRONIQUE (PLUS DE 12 MOIS D'ÉVOLUTION)

Si après plus de 12 mois d'évolution, la thrombopénie persiste, il est nécessaire de **ré-évaluer le diagnostic différentiel** en profondeur ⁽¹⁴⁾.

Si le diagnostic de PTI est confirmé, plusieurs alternatives sont envisagées, dépendant de la profondeur de la thrombopénie et du contexte clinique ⁽¹⁴⁾:

- **Absentio thérapeutique et surveillance clinique** et biologique régulière: il s'agit d'une attitude possible si le taux de plaquettes reste avec une marge de sécurité suffisante ($> 15.000/mm^3$).
- **Perfusions répétées d'IgIV**: envisageable si les besoins ne sont pas trop fréquents et restent bien tolérés.
- **Corticothérapie continue**: uniquement si une (très) faible dose est suffisante (max 0,5 mg/kg/jour), pour minimiser les effets secondaires.
- **Dapson**: par un effet de « diversion phagocytaire » et d'immunomodulation IL-8, elle permet parfois (dans 30 à 60% des cas) d'améliorer la thrombocytose en quelques semaines. Le risque d'hémolyse et de méthémoglobinémie doit être pris en compte. Un déficit en

G-6-PD représente une contre-indication absolue à son utilisation.

- Les **agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine**: ces molécules ont révolutionné la prise en charge des PTI chroniques. Il s'agit de peptides analogues de la thrombopoïétine qui ont pour effet de stimuler la thrombopoïèse. Leur mode d'action est représenté en figure 3.

2 molécules sont maintenant disponibles en Belgique et remboursées, sous conditions, chez l'enfant dès l'âge d'1 an:

- **Romiplostim** (NPlate®): injections SC hebdomadaires ⁽¹⁵⁾
- **Eltrombopag** (Revolade®): utilisation orale quotidienne, à prendre à distance des repas ⁽¹⁶⁾

- **Hélicobacter pylori**: certaines descriptions ont fait état d'un lien entre le passage à chronicité et une infection à hélicobacter pylori. La réalisation d'un test à l'urée et/ou d'une gastroscopie peut s'avérer utile.

- **Vitamine D**: cf. PTI persistant

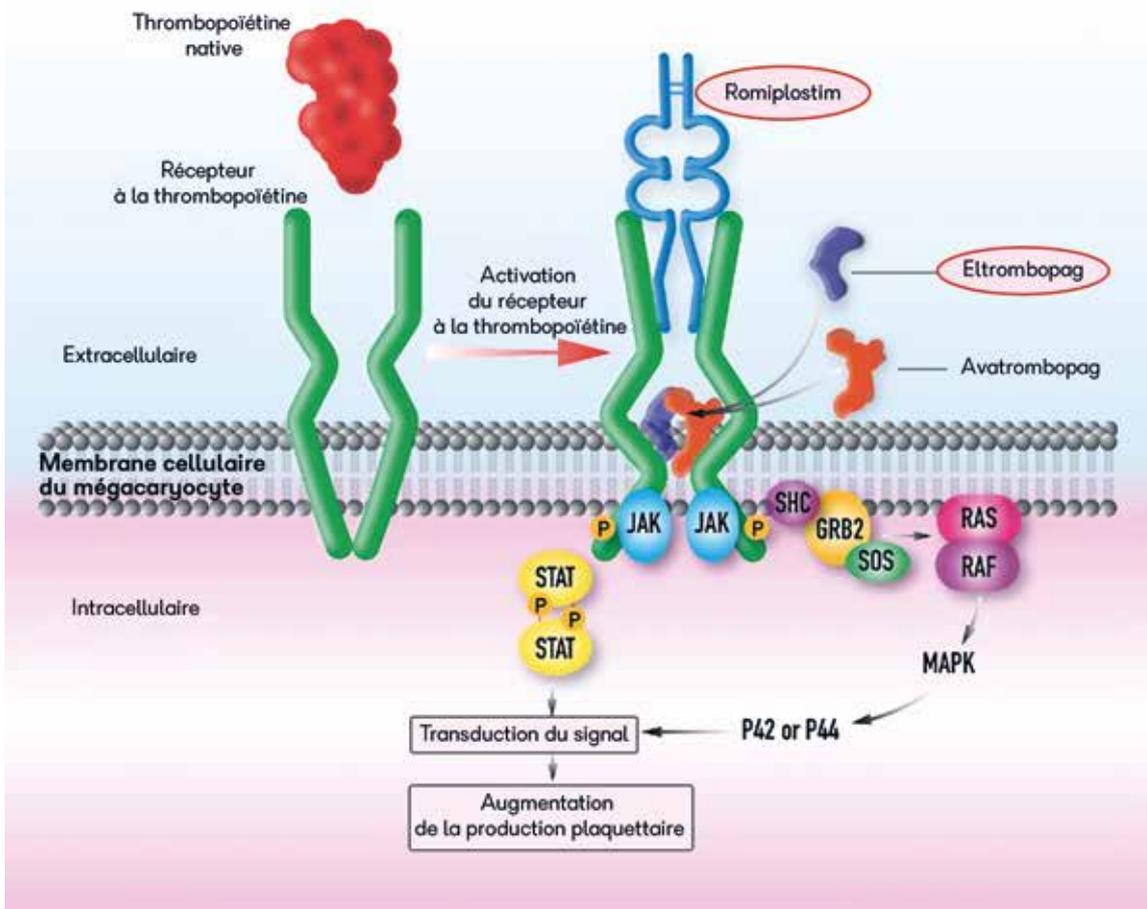


figure 3 – Mode d'action des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine. D'après Provan 2022 ⁽¹⁷⁾.

• **Autres possibilités :**

- **Rituximab** (anticorps anti-CD20): par son action ciblée provoquant une déplétion des lymphocytes B auto-réactifs, le Rituximab va induire une hypogammaglobulinémie profonde.
- **Azathioprine** : immunosuppresseur par effet antimétabolique sur le métabolisme des purines, réservé aux situations réfractaires
- **Mycophénolate mofétil** : immunosuppresseur par inhibition sélective de la synthèse de certaines purines, réservé aux situations réfractaires
- **Sirolimus** : inhibiteur mTOR, réservé aux situations réfractaires

• **Splénectomie :**

Considérée longtemps comme alternative en cas d'échec des autres traitements, la splénectomie n'est plus d'actualité chez l'enfant en dehors de situations exceptionnelles et doit être réservée aux enfants de plus de 10 ans en échec de toutes les autres lignes de traitement.

• **À l'étude :**

- Riltzabrutinib: inhibiteur de tyrosine kinase spécifique des lymphocytes B. Voie orale⁽¹⁸⁾
- Efgartigimob: fragment Fc d'IgG1 provoquant une hypogammaglobulinémie IgG spécifique. Voie IV hebdomadaire⁽¹⁹⁾
- Sovleplenib, Fostamatinib: inhibiteurs de la tyrosine kinase splénique – Sky. Voie orale^(20, 21)
- Ne sont plus utilisés en routine :
 - Cyclosporine (immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine).
 - Danazol (androgène inhibiteur de la sécrétion LH-FSH, contre-indiqué chez le garçon)
 - Plasmaphérèse
 - Immunoglobulines anti-RhD (si Rhésus +, n'est plus disponible en Belgique pour cette indication)

La figure 4 synthétise le mécanisme d'action des différents traitements.

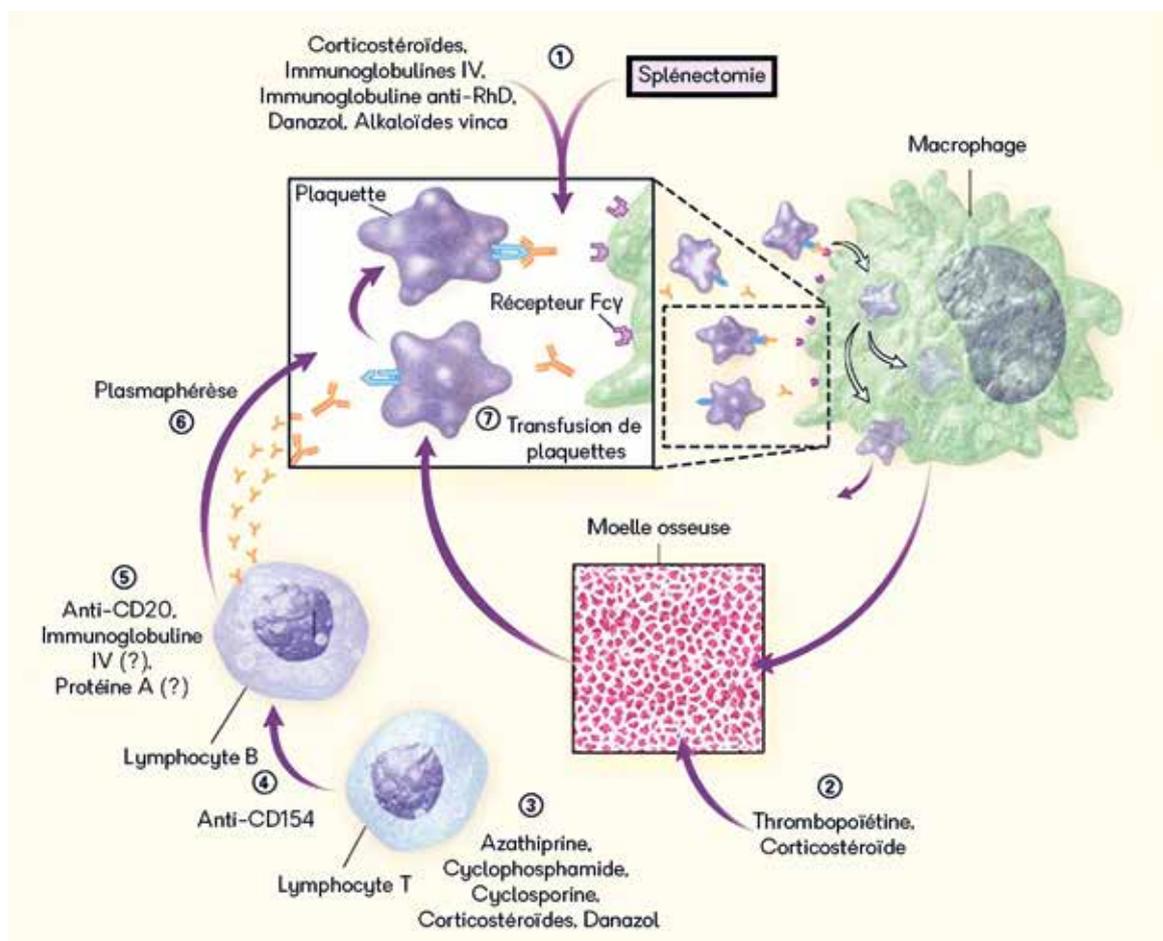


figure 4 – Mécanismes d'action des différents traitements. D'après Cines 2002⁽⁷⁾.

CONCLUSION

Le PTI constitue la première cause de thrombopénie aiguë chez l'enfant. D'évolution spontanément favorable dans un délai de quelques semaines, il ne nécessite pas obligatoirement de traitement immédiat. Par contre, l'exclusion d'une pathologie causale sous-jacente, et notamment d'une pathologie maligne (leucémie par exemple) est essentielle. Dans le décours aigu initial, le traitement, s'il s'avère nécessaire, repose sur la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes et/ou sur une corticothérapie courte.

En cas de passage à chronicité, une remise en question du diagnostic doit être envisagée. De nombreuses alternatives thérapeutiques efficaces sont maintenant à notre disposition, au premier rang desquelles les analogues de la thrombopoïétine ont pris une place de choix.

REMERCIEMENTS

Un grand merci au Pr Christophe Chantrain pour sa relecture attentive et ses commentaires judicieux.

RÉFÉRENCES

1. Baronci C, Pansini V, Funaro D *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47(5 Suppl):665-7.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11):2386-93.
3. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019; 381(10):945-955.
4. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP is it different from adult ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1):405-411.
5. Lambert MP. Intravenous immunoglobulin use in children with ITP does not affect development of chronic disease. *J Pediatr.* 2019; 204:320-323.
6. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(1):1-13.
7. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002; 346(13):995-1008.
8. Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. *Blood* 2022; 140(6):542-555.
9. Medsafe, Prescriber update 2018; 39(1):14-16.
10. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002; 141(5):683-8.
11. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. *Indian J Pediatr.* 2020; 87(2):150-15.
12. Russo G, Parudi E, Farruggia P *et al.* Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Blood Transfus* 2024; 22(3):253-265.
13. Baro F, Bastin J, Schiffllers S *et al.* Refractory immune thrombocytopenic purpura in a child with vitamin D deficiency. *Belg J Hematol* 2018; 9(2):64.
14. Neunert C, Heitink-Polle KJM, Lambert MP. A proposal for new definition(s) and management approach to paediatric refractory ITP: Reflections from the Intercontinental ITP Study Group. *Br J Haematol* 2023; 203(1):17-22.
15. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS *et al.* Long term treatment romiplostin in children. *Hematologica* 2019; 104(11):2283-2291.
16. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2(4):454-46.
17. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine.* 2022; 76:103820.
18. Kuter DJ, Efrain M, Mayer J *et al.* Riltzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia D. Kuter. *N Engl J Med* 2022; 386(15):1421-1431.
19. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y *et al.* ADVANCE Investigator Study Group Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023 Nov 4; 402(10413):1648-1659.
20. Xiaofan Liu, Hu Zhou, Yu Hu *et al.* Sovleplenib (HMPL-523), a novel Syk inhibitor, for patients with primary immune thrombocytopenia in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol.* 2023 Jun; 10(6):e406-e4018.
21. González-López TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R *et al.* Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood* 2024 Aug 8; 144(6):646-656.



CONTACT / RENDEZ-VOUS
HÉMATO-ONCOLOGIE ET IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUES
RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

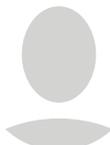
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 20

Exploration d'une anémie chez l'enfant

Algorithme pratique



Pr Christophe Chantrain
service d'hémo-oncologie et
immunologie pédiatriques



Elisa Hindryckx
Étudiante en Master 3 de
médecine, ULiège

L'anémie est le désordre hématologique le plus fréquent chez l'enfant. En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait qu'elle touchait environ 2 milliards de personnes, soit un quart de la population mondiale et la moitié des enfants de moins de 5 ans ⁽¹⁾. Les paramètres varient en fonction de l'âge. De façon résumée, on parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl entre 6 mois et 5 ans, 11,5 g/L entre 5 et 12 ans et à 12 g/dl chez les filles et à 13 g/dl chez les garçons au-dessus de 12 ans ⁽²⁾.

Une anémie chez l'enfant peut être d'étiologie multiple. Elle est souvent liée à une carence en fer, mais elle peut aussi être le symptôme d'une pathologie acquise plus

aigüe ou révélatrice d'une maladie constitutionnelle du globule rouge ou de la moelle osseuse. L'anémie peut nécessiter une prise en charge rapide ou spécialisée et ne doit jamais rester inexpliquée. Dans un article de revue récent, nous avons proposé une démarche diagnostique s'articulant autour de quatre orientations: l'histoire et l'examen clinique, le volume des globules rouges, le bilan martial et la réticulocytose associée à un profil hémolytique ⁽³⁾. Nous revenons ici sur le diagnostic différentiel des anémies microcytaires (figure 1) et normo/macrocytaires (figure 2).

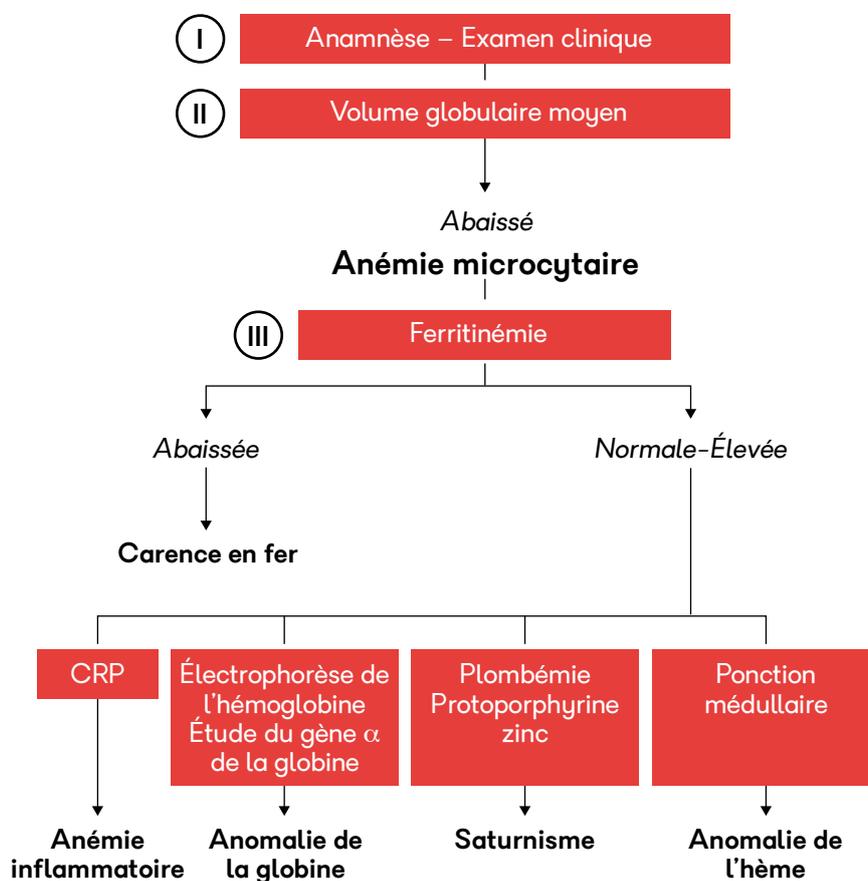


figure 1 – Approche diagnostique d'une anémie microcytaire chez l'enfant. Adaptée de Hindryckx E et al. ⁽³⁾

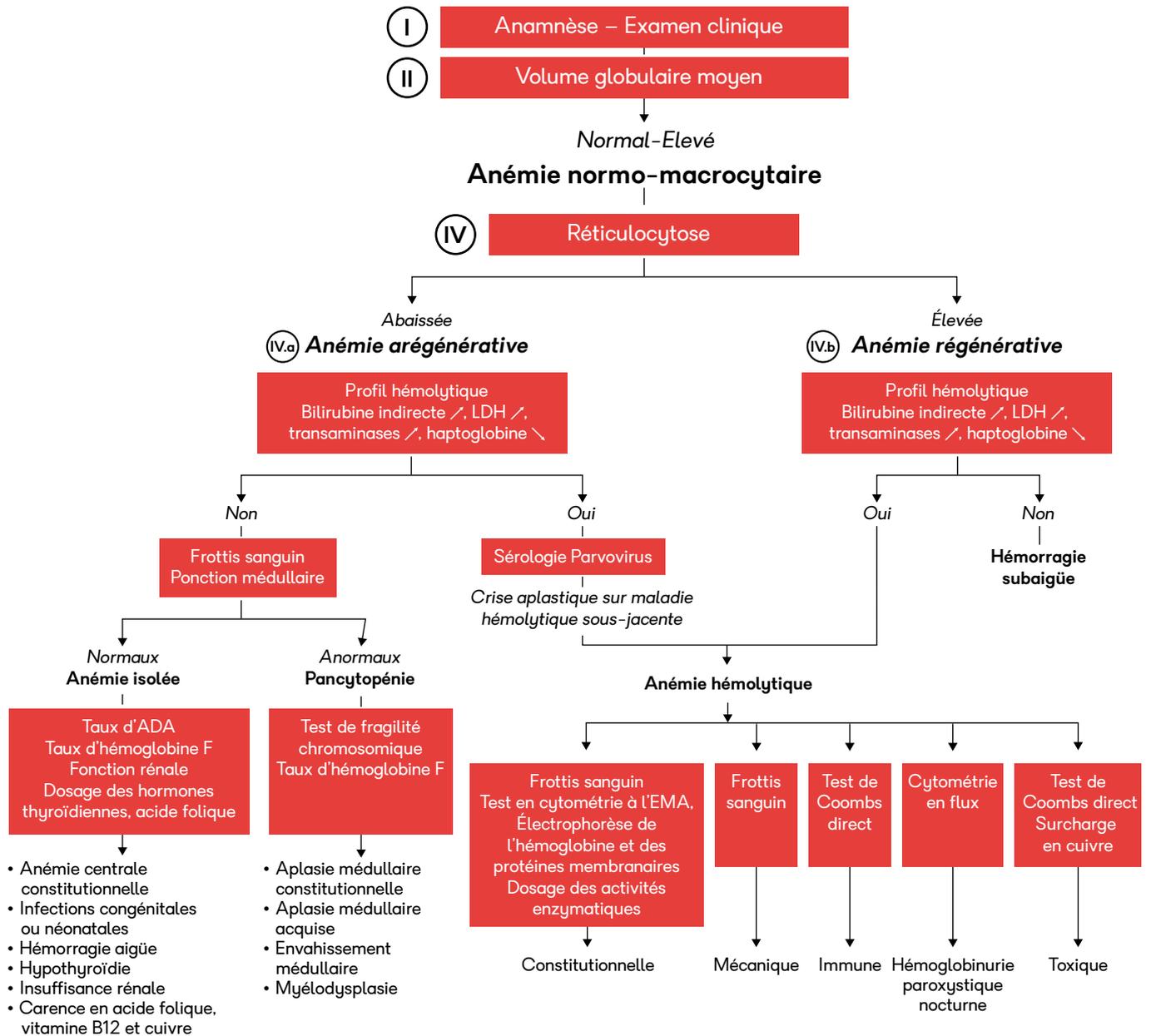


figure 2 – Approche diagnostique d'une anémie normo- ou macrocytaire chez l'enfant.
Test à l'EMA ou test à l'éosine 5' maléimide réalisé actuellement en cytométrie en remplacement de la résistance globulaire. Adaptée de Hindryckx E et al. (3)

RÉFÉRENCES

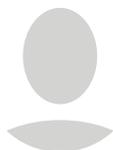
- Gallagher PG. Anemia in the pediatric patient. Blood 2022; 140:571-93.
- Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. Am Fam Physician 2010; 81:1462-71.
- Hindryckx E, Chantrain C. Comment j'explore... une anémie chez l'enfant. Rev Med Liege 2024; 79(3):181-185.



CONTACT / RENDEZ-VOUS
HÉMATO-ONCOLOGIE ET IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUES

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 20

Oncoplastie et reconstruction immédiate en carcinologie mammaire



Dr Christophe Nizet

service de chirurgie plastique,
reconstructrice et esthétique

INTRODUCTION

L'oncoplastie et la reconstruction mammaire immédiate (RMI) représentent une avancée significative dans le traitement du cancer du sein, offrant aux patientes des options thérapeutiques qui allient efficacité oncologique et préservation de l'intégrité corporelle.

ASPECTS TECHNIQUES, MULTIDISCIPLINARITÉ, PSYCHOLOGIE

L'oncoplastie, qui combine les principes de la chirurgie oncologique et de la chirurgie plastique, permet de retirer les tumeurs mammaires tout en conservant l'aspect esthétique du sein. Cette approche inclut la redéfinition de la forme du sein, selon les besoins spécifiques de la patiente. Les avantages de ces techniques sont multiples⁽¹⁾. D'un point de vue médical, l'oncoplastie permet souvent de réaliser des excisions plus larges, ce qui peut contribuer à réduire le risque de récurrence locale du cancer⁽²⁾. Les meilleures candidates pour bénéficier de cette technique sont les patientes qui présentent une ptôse mammaire ou une hypertrophie mammaire (figure 1). L'oncoplastie permet également de diminuer les doses de radiothérapie nécessaire après tout traitement oncologique lors duquel le sein est préservé. Cette intervention dure en général entre 1 h 30 et 2 h 30 et implique une nuit à l'hôpital.

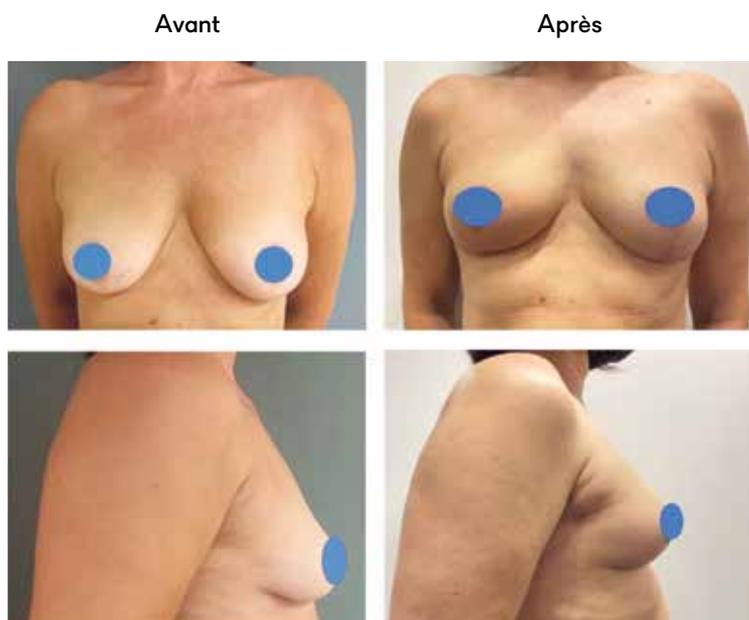


figure 1 – Comparaison oncoplastie pré- et post-opératoire.

La reconstruction mammaire immédiate, quant à elle, est réalisée dans la continuité de l'ablation du sein (mastectomie), au cours de la même intervention chirurgicale. Cette technique a pour but de diminuer le traumatisme psychologique lié à la perte du sein et d'améliorer la qualité de vie post-opératoire. Elle permet surtout, via une prothèse ou un expanseur, de préserver l'étui cutané le temps des traitements adjuvants afin d'améliorer la qualité de la reconstruction définitive (reconstruction mammaire immédiate temporaire). Dans certaines indications, on peut aussi directement remplacer la glande retirée, soit par les propres tissus de la patiente (reconstruction autologue)⁽³⁻⁵⁾, soit par une prothèse⁽⁶⁾. Dans ces derniers cas de figure, on parlera de reconstruction mammaire immédiate définitive. Le site donneur le plus fréquemment utilisé lors de la reconstruction autologue est l'abdomen, cette intervention porte le nom de DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator*) (figure 2).

Sur le plan psychologique, le maintien de l'intégrité corporelle aide les patientes à mieux vivre leur convalescence et leur réadaptation sociale et professionnelle. De plus, la possibilité de rétablir l'image corporelle dès la première intervention peut avoir un impact positif sur l'estime de soi et le vécu émotionnel de la patiente⁽⁷⁻⁸⁾.

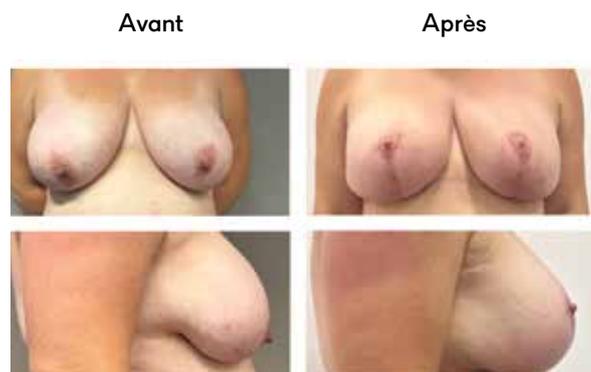


figure 2 – Exemple de reconstruction mammaire via la technique de DIEP.

Pour les médecins, l'intégration de l'oncoplastie et de la reconstruction mammaire immédiate dans leur pratique nécessite une formation spécifique ainsi qu'une collaboration étroite entre oncologues, chirurgiens plasticiens et autres spécialistes. Cette interdisciplinarité est essentielle pour planifier et exécuter les interventions avec précision, en tenant compte à la fois des impératifs oncologiques et des attentes esthétiques des patientes.

Du côté des patientes, il est crucial d'être bien informées sur ces options. Les consultations préopératoires devraient inclure des discussions sur les bénéfices et les risques associés, les différentes étapes des procédures, les résultats attendus et les aspects de la récupération. Il est également important que les patientes comprennent que le choix entre différentes options de reconstruction dépend de nombreux facteurs, y compris l'état de santé général, le type de tumeur, la taille et la forme du sein, ainsi que les préférences personnelles. Dans tous les cas, les patientes doivent être au courant de ces options lors de la consultation pré-chirurgicale car une reconstruction dans un deuxième temps (reconstruction secondaire) est toujours plus complexe et plus lourde pour la patiente.

CONCLUSION

En conclusion, l'oncoplastie et la reconstruction mammaire immédiate constituent une offre de soins essentielle dans le traitement du cancer du sein. Ces techniques reflètent l'évolution des standards de soins en oncologie, visant non seulement à éradiquer la maladie mais aussi à améliorer significativement la qualité de vie des patientes. À mesure que de plus en plus de centres adoptent ces pratiques, il est impératif que les équipes médicales soient formées et que les patientes soient pleinement informées de leurs options, afin de faire des choix éclairés concernant leur traitement.

RÉFÉRENCES

1. Bous A, Nardella D, Maweja S *et al.* La chirurgie oncoplastique du sein. *Rev Med Liege* 2011; 66(5-6):341-50.
2. Clough KB, Benyahi D, Nos C *et al.* Oncoplastic surgery: Pushing the limits of breast-conserving surgery. Blackwell Publishing Inc. 2015. doi: 10.1111/tbj.12372.
3. Opsomer D, Stillaert F, Blondeel P *et al.* The lumbar artery perforator flap in autologous breast reconstruction: Initial experience with 100 cases. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, 2018, pp. 1e-8e.
4. Delay E, Gounot N, Bouillot A *et al.* Autologous latissimus breast reconstruction: A 3-year clinical experience with 100 patients. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102 (5):1461-1478.
5. Opsomer D, van Landuyt K. Indications and Controversies for Nonabdominally-Based Complete Autologous Tissue Breast Reconstruction 2018, W.B. Saunders. doi: 10.1016/j.jcps.2017.08.012.
6. Sarfati B, Rimareix F, Honart JF *et al.* Decision algorithm in immediate breast reconstruction. *Ann Chir Plast Esthet* 2018; 63(5-6):585-588.
7. Santosa KB, Qi J, Kim HM *et al.* Long-term Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg* 2018; 153 (10):891-899.
8. Atisha DM, Rushing CN, Samsa GP *et al.* National Snapshot of Satisfaction with Breast Cancer Procedures. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2):361-9.

La chimio intra-artérielle hépatique dans la prise en charge des métastases hépatiques d'un cancer colorectal : état des connaissances actuelles



Drs Lyonel Herman, Gauthier Demolin, Ghislain Houbiers – services d'hémato-oncologie et de gastroentérologie
Drs François Jehaes, David Francart – service de chirurgie abdominale
Dr Jean-François Goyers – service d'imagerie médicale

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le 3^e cancer en termes d'incidence en Belgique avec 7.705 nouveaux cas au cours de l'année 2022 ; un quart des patients sont métastatiques d'emblée ⁽¹⁾. Le site métastatique le plus fréquent est le foie. Les études observationnelles montrent que la majorité des patients métastatiques auront une atteinte hépatique au cours de la prise en charge de leur maladie ⁽²⁾. L'étude observationnelle menée par Engstrand *et al.* retrouve une incidence d'au moins 70%. L'atteinte hépatique isolée est retrouvée chez environ 30 à 40% des patients métastatiques ⁽³⁾.

Compte tenu de ces constatations, il paraît opportun de proposer aux patients ayant une maladie uniquement hépatique un traitement ciblé sur cette localisation. Il faut rappeler que la vascularisation des métastases hépatiques se fait essentiellement au moyen de l'artère hépatique, contrairement au parenchyme hépatique qui, lui, se vascularise à 70% par le système porte ^(4,5).

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) est évaluée depuis les années 1950 avec un usage plus ou moins répandu en fonction des périodes. Divers traitements ont été étudiés, la chimiothérapie en perfusion, la chimio-embolisation avec diverses drogues, la radio-embolisation aux sphères d'Yttrium 90 ou encore la perfusion percutanée de chimiothérapie aussi appelée chimio-saturation ^(4,5). Le Groupe santé CHC (alors Clinique Saint-Joseph) a participé activement à plusieurs de ces études ⁽⁶⁻⁹⁾.

L'objectif principal des recherches effectuées dans le domaine de la CIAH est de permettre un bon contrôle de la maladie qui sera corrélé à un bénéfice en survie globale. Un autre objectif est d'amener les patients à une chirurgie ou une autre procédure ablative des métastases comme montré dans l'étude de Kemeny *et al.* ⁽¹⁰⁾. Ceci est d'autant plus important aujourd'hui en raison des résultats de l'étude française TRANSMET récemment publiés au congrès de l'American Society of Oncology (ASCO) 2024. Cette étude a démontré la nette plus-value de la greffe hépatique chez les patients atteints d'une néoplasie colorectale métastatique au niveau hépatique uniquement et initialement non résecable ⁽¹¹⁾.

LA MISE EN PLACE D'UNE CIAH

La CIAH, bien que très attrayante sur le plan scientifique au vu des résultats mentionnés précédemment, est assez contraignante dans sa mise en œuvre. Premièrement, les patients doivent être métastatiques uniquement au niveau hépatique. Certaines études autorisaient l'inclusion de patients avec des métastases pulmonaires traitables par radiofréquence ^(5,12). Rappelons que les résultats restent meilleurs pour les patients ne présentant qu'une maladie métastatique au niveau hépatique.

Il est nécessaire également de pouvoir mettre en place le cathéter intra-artériel. Celui-ci est positionné à l'heure actuelle par les radiologues interventionnels via cathétérisation de l'artère hépatique à partir d'une introduction par voie fémorale. On réalisera ensuite la logette du boîtier de port-à-cathéter (PAC) au niveau de la fosse iliaque. L'artère gastroduodénale devra être embolisée ainsi que l'artère gastrique droite pour éviter la perfusion de chimiothérapie et éviter le risque d'ulcère chimique ^(13,14) (figure 1).



figure 1 – Technique de cathétérisation de l'artère hépatique en vue de l'implantation d'un PAC.

La réalisation des séances successives de CIAH va entraîner l'apparition de vicariences artérielles qui risquent de revasculariser l'estomac et le duodénum. Dès lors, il est nécessaire de réaliser des embolisations régulières avant la perfusion de la chimiothérapie. Ces embolisations nécessitent donc une bonne coordination avec le service de radiologie interventionnelle.

La gestion du PAC artériel doit être minutieuse. En effet, le taux d'obstruction du cathéter est supérieur à celui des PAC veineux et il n'est pas possible de réaliser de fibrinolyse du cathéter comme on peut le faire pour les PAC veineux.

La CIAH est associée à des hépatalgies en lien avec la perfusion de la chimiothérapie. Il est donc nécessaire de soulager les patients avec l'administration de morphiniques par voie intraveineuse de façon concomitante.

Pour les raisons précitées, l'administration de la CIAH se fait au cours d'une hospitalisation d'une nuit.

Le taux de mortalité lié à cette technique est de 1% sur une ancienne méta-analyse qui avait étudié toutes les données disponibles à l'époque (15). Dans l'étude adjacente la plus récente, l'étude PACHA 01, il n'y pas eu de décès toxique (16).

Enfin, un dernier point peut poser problème dans l'instauration de ce type de traitement. Il s'agit tout simplement de la disponibilité des cathéters de CIAH étant donné que la technique est peu répandue à travers le monde à l'heure actuelle.

Du point de vue local, notre équipe a participé voici quelques années aux études européennes en la matière. Retenons, notamment dans le cadre de la collaboration internationale, l'étude OPTILIV (8,9) qui sera détaillée plus loin dans cet article. Une recherche pharmacogénétique dans le décours de l'étude OPTILIV avait pour but de définir les populations pouvant bénéficier le plus de la CIAH (9). Une autre étude menée dans notre centre s'intéressait aux bénéfices éventuels de la chronomodulation de la perfusion de chimiothérapie (6,7). Rappelons également la publication d'une revue de la littérature dès 1990 par notre équipe (6).

Le Groupe santé CHC peut proposer la CIAH en « routine » aux patients que nous prenons en charge, ceci par un plateau technique *ad hoc* et compte tenu des données scientifiques récentes.

LA CIAH EN SITUATION MÉTASTATIQUE

Notons d'abord qu'une méta-analyse de 2009 montrait un bénéfice de la CIAH par rapport à la prise en charge standard (17).

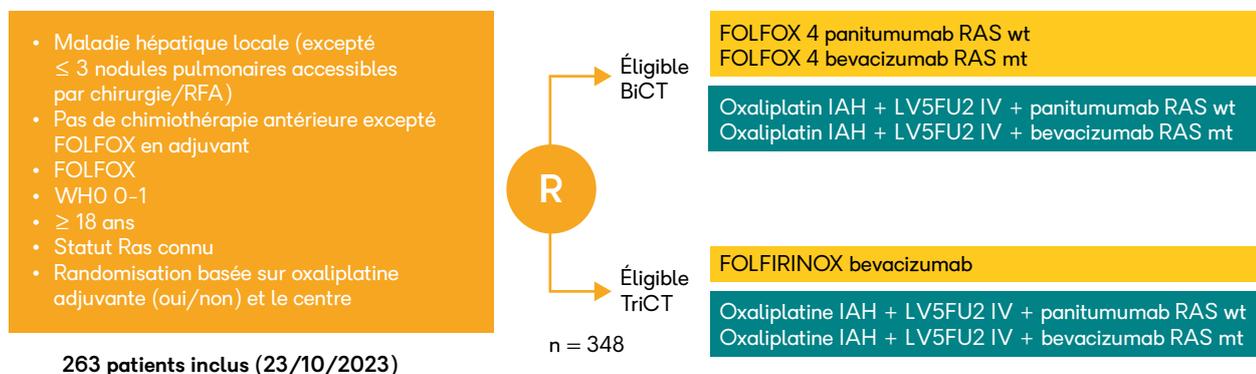
En **première ligne métastatique**, on retrouve 2 travaux intéressants.

Premièrement, l'essai de phase II mené par Ducreux *et al.* publié en 2005 qui a prouvé la faisabilité et l'efficacité de l'administration de l'oxaliplatine en IAH chez les patients oxaliplatine naïfs (18). Certains patients ont pu bénéficier ultérieurement d'une résection de leurs métastases, la chirurgie n'était pas un des *endpoints* initiaux de l'étude (19).

Deuxièmement, l'étude américaine de Kemeny *et al.* ayant pour but de rendre la maladie hépatique résécable. Il est important de remarquer que, dans cette étude, ce n'est pas l'oxaliplatine qui est administré en IAH mais l'antimétabolite, la fluxoridine (fluoro-desoxy-ridine; FUDR). La chimiothérapie systémique est, elle, composée d'oxaliplatine et d'irinotécan (10).

Actuellement, les Français mènent l'étude OSCAR. Il s'agit d'une étude randomisée étudiant, en première ligne thérapeutique, l'apport de la CIAH par rapport à l'utilisation des triplets de chimiothérapie (5-Fluorouracile, oxaliplatine et irinotécan; FOLFIRINOX) chez les patients éligibles ou par rapport aux doublets (5-fluorouracile, oxaliplatine; FOLFOX) chez les patients plus fragiles avec ou sans l'ajout d'une thérapie ciblée en fonction du statut RAS (12). Les résultats au long cours sont en attente (figure 2: design de l'étude).

Étude PRODIGE 49 OSCAR



Objectifs:

- Principal: survie globale à un an
- Secondaire: survie sans progression, réponse tumorale, toxicité

figure 2 – Design de l'étude PRODIGE 4+ OSCAR.

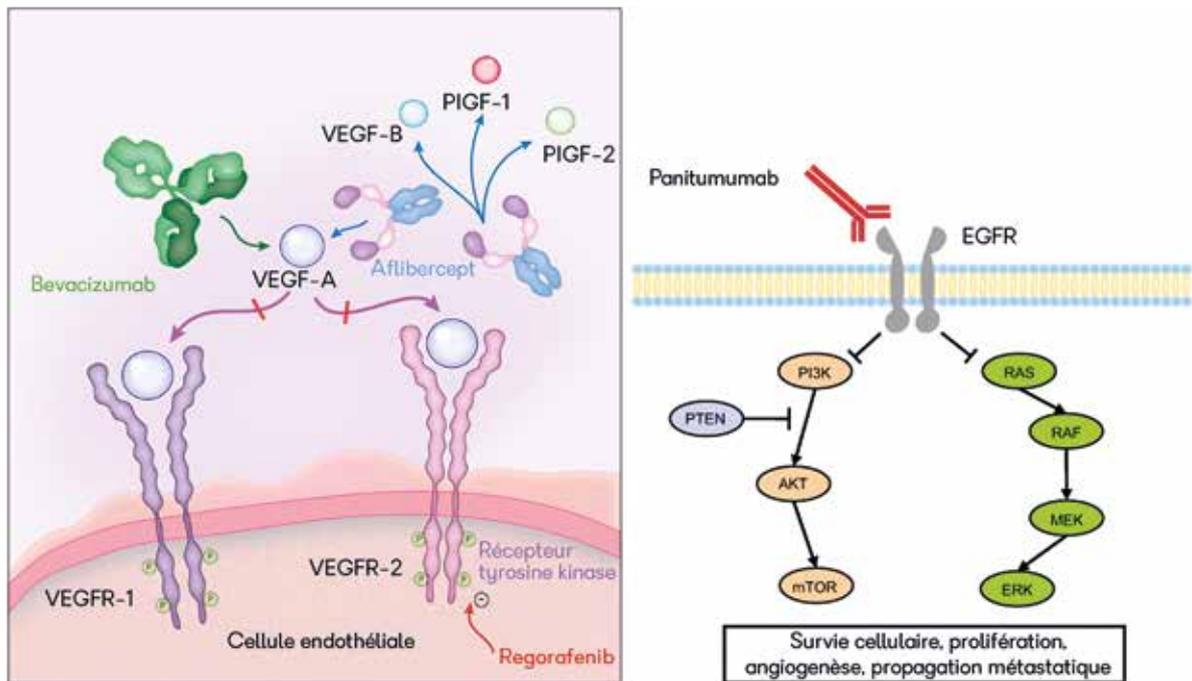


figure 3 – Choix thérapeutique en fonction du statut muté ou non de l'EGFR

Pour rappel, le statut RAS conditionne l'efficacité du traitement par anticorps anti-*Epidermal Growth Factor Receptor* (anti-EGFR) (cétuximab et panitumumab). En effet, en cas de mutation RAS, l'activité antitumorale des anti-EGFR combinée à la chimiothérapie est nulle. Dès lors, pour les tumeurs avec une mutation RAS, on se dirigera suivant la ligne de traitement vers un anticorps monoclonal anti-*Vascular Endothelium Growth Factor* (anti-VEGF), le bévacizumab, ou une petite molécule qui séquestre le VEGF dans le torrent circulatoire, l'aflibercept⁽¹⁹⁾ (figure 3).

Dans les **lignes ultérieures**, on retrouvera une efficacité de la CIAH chez des patients ayant été traités précédemment par oxaliplatine IV. D. Goéré *et al.* ont montré la plus-value chez un groupe de 69 patients déjà traités précédemment par oxaliplatine dans 79% des cas. Dans cette étude, 23 patients ont été opérés et 21 ont bénéficié d'une procédure chirurgicale ou radioablatrice à but curatif. Il faut noter que l'efficacité fut plus importante chez le patient naïf d'oxaliplatine. À 60 mois, 10 patients ont récidivé au niveau hépatique. La survie à 5 ans dans le bras chirurgie était de 56% contre 0% dans le groupe non chirurgical. Ces résultats sont clairement encourageants⁽²⁰⁾.

Une autre étude européenne multicentrique de phase II, OPTILIV, étude à laquelle nous avons activement collaboré, a montré que cette façon de traiter les patients était toujours favorable même chez des patients lourdement prétraités. Dans cet essai, 36 des 64 patients, soit 56%, avaient reçu 2 ou 3 lignes de traitement avant la réalisation de la CIAH. On a obtenu un taux de réponse de la maladie de 40,6% permettant une résection hépatique dans 30% des cas⁽⁶⁾. Une réponse précoce au traitement médical fut corrélée à une meilleure survie globale⁽²¹⁾.

LA CIAH EN ADJUVANT

La CIAH adjuvante est étudiée en cas de résection complète de métastases hépatiques. Une revue de la littérature via la *Cochrane Database* réalisée en 2006 soulignait le bénéfice de la CIAH⁽²²⁾. Plus récemment, l'étude Prodigé 43 PACHA-01 a enrôlé 99 patients assignés avec un ratio 1:1 entre chimiothérapie intraveineuse par FOLFOX et oxaliplatine IAH associé à du 5FU IV. Les résultats sont assez favorables avec des survies médiane (74 vs 54 mois) et globale à 5 ans (60% vs 46%) supérieures au bras contrôle. Néanmoins, les toxicités, bien qu'acceptables, étaient supérieures dans le bras expérimental⁽¹⁶⁾.

CONCLUSION

La CIAH permet aux patients minutieusement sélectionnés d'obtenir une bonne réponse tumorale et un excellent contrôle de la maladie avec des bénéfices en termes de réponse de la maladie et de survie globale.

Il est important de mentionner que les résultats de l'étude TRANSMET sur la greffe hépatique dans le cadre de maladie hépatique inopérable, rend la technique encore plus intéressante dans la mesure où un contrôle de la pathologie permettra au patient de débiter un éventuel parcours de transplantation.

RÉFÉRENCES

1. Registre Belge du Cancer 2022.
2. Engstrand J, Nilsson, H, Strömberg C. *et al.* Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018; 18:78.
3. Martin J, Petrillo A, Smyth EC *et al.* Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2020; 11(10):761-808.
4. Wang DS, Louie JD, Sze DY. Intra-arterial therapies for metastatic colorectal cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013; 30(1):12-20.
5. Kwan J, Pua U. Review of Intra-Arterial Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6):1371.
6. Mazy V, Focan C, Dallemagne B *et al.* Intra-arterial and intravenous chemotherapy in the treatment of hepatic metastases of colorectal origin: review of the literature and preliminary results. *Rev Med Liege.* 1990; 45(3):105-16.
7. Focan C, Lévi F, Kreutz F *et al.* Continuous delivery of venous 5-fluorouracil and arterial 5-fluorodeoxyuridine for hepatic metastases from colorectal cancer: feasibility and tolerance in a randomized phase II trial comparing flat versus chronomodulated infusion. *Anticancer Drugs.* 1999; 10(4):385-92.
8. Lévi FA, Boige V, Hebbar M *et al.* Association Internationale pour Recherche sur Temps Biologique et Chronothérapie (ARTBC International). Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol.* 2016; 27(2):267-74.
9. Lévi F, Karaboué A, Saffroy R *et al.* Pharmacogenetic determinants of outcomes on triplet hepatic artery infusion and intravenous cetuximab for liver metastases from colorectal cancer (European trial OPTILIV, NCT00852228). *Br J Cancer.* 2017; 117(7):965-973.
10. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M *et al.* Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(21):3465-71.
11. Adam R, Piedvache C, Chiche L *et al.* Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024; 404(10458):1107-1118.
12. Pernot S, Pellerin O, Mineur L *et al.* Phase III randomized trial comparing systemic versus intra-arterial oxaliplatin, combined with LV5FU2 ± irinotecan and a targeted therapy, in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer restricted to the liver (OSCAR): PRODIGE 49. *Dig Liver Dis.* 2022; 54(3):324-330.
13. Pellerin O, Geschwind JF. Traitement intra-artériel des métastases hépatiques de cancer colorectal [Intra-arterial treatment of liver metastases from colorectal carcinoma]. *J Radiol.* 2011; 92(9):835-41.
14. Massani M, Bonariol L, Stecca T. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma, a Comprehensive Review. *J Clin Med* 2021; 10(12):2552.
15. Barnett KT, Malafa MP. Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases. *Int J Gastrointest Cancer.* 2001; 30(3):147-60.
16. Gelli M, Ewamd J, Tanguy M-L *et al.* Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase II trial (PRODIGE 43 – PACHA-01). *J Clin Oncol* 2023; 41:3515-3515.
17. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 3:CD007823; pub2.
18. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A *et al.* Gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22):4881-7.
19. Cervantes A, Adam E, Rosello S *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1):10-32.
20. Goéré D, Deshaies I, de Baere T *et al.* Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2010; 251(4):686-91.
21. Bouchahda M, Boige V, Smith D *et al.* ARTBC International. Early tumour response as a survival predictor in previously-treated patients receiving triplet hepatic artery infusion and intravenous cetuximab for unresectable liver metastases from wild-type KRAS colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2016; 68:163-172.
22. Nelson RL, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 4:CD003770, pub3.



CONTACT / RENDEZ-VOUS

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

HÉMATO-ONCOLOGIE GASTROENTÉROLOGIE

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

04 374 70 70
087 21 37 00
04 355 50 09
019 33 94 41

Immunothérapie du cancer : pourquoi choisir le moment d'administration ? – Données 2024



Dr Christian Focan,
service d'héματο-oncologie

INTRODUCTION

L'immunothérapie représente une famille de molécules appelées les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICIs – *immune checkpoint inhibitors*). Il s'agit d'anticorps monoclonaux IgG1 dont le rôle est de bloquer l'inactivation des cellules immunitaires effectrices. La plupart des cellules cancéreuses profitent de ces signaux pour échapper au système immunitaire.

Comme le rappelait M. Scheen dans son récent article ⁽¹⁾, 3 types d'inhibiteurs de points de contrôle sont actuellement disponibles: les anti-CTLA-4 (ipilimumab), les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab...) et les anti-PDL-1 (atézolizumab et durvalumab).

Le CTLA-4 (*Cytotoxic Lymphocyte Associated Antigen-4*) est un récepteur exprimé par les lymphocytes T ganglionnaires. Une fois activé par leur antigène spécifique via les cellules présentatrices d'antigènes, il aura pour but d'inactiver les lymphocytes pour moduler la réponse immunitaire. L'ipilimumab, en ciblant ce dernier, empêche son activation, conduisant à une restauration de l'activité des lymphocytes T au sein des ganglions. Les deux autres inhibiteurs de points de contrôle quant à eux ciblent l'interaction entre le récepteur PD1 à la surface des lymphocytes T tumoraux et son ligand (PDL-1) exprimé par les cellules tumorales. En bloquant cette interaction, ils restaurent l'activité cytotoxique des lymphocytes T tumoraux cellules cancéreuses (figure 1).

La clé de l'immunothérapie anticancéreuse : le blocage de CTLA-4 et PD-1

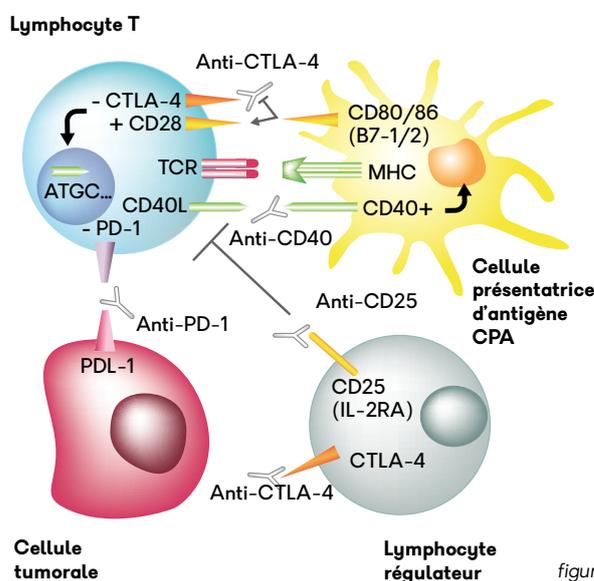


figure 1 – Mode d'action des inhibiteurs des points de contrôle.

Dans deux publications récentes, nous attirons l'attention sur le fait qu'aucune étude ne s'était penchée sur la possibilité d'améliorer l'activité des immunothérapies chez l'être humain en travaillant sur leur moment d'infusion dans le nycthémère ^(2,3). Ceci alors que le choix de l'heure (du temps) d'administration des chimiothérapies, de la radiothérapie voire de l'hormonothérapie ⁽⁴⁾ permettait d'améliorer l'index thérapeutique, soit le rapport entre efficacité et toxicité ⁽⁵⁾.

Dans un récent article paru dans cette revue, nous ouvrons la porte vers quelques découvertes récentes corroborant les données animales, laissant entendre l'intérêt pour les patients en immunothérapie de recevoir leur traitement le matin ⁽²⁾.

Ici, nous reprenons les développements récents parus dans la dernière année sur le sujet, tant sur le plan expérimental qu'en clinique oncologique.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Nous résumerons surtout les travaux de Wang *et al.* (2024) démontrant que l'infiltration et la fonction des cellules CD8-T varient fortement en fonction d'un rythme circadien (environ 24 heures) avéré ⁽⁶⁻⁸⁾. Or, la qualité et la quantité de ces lymphocytes infiltrant les tumeurs sont d'importants paramètres pour le contrôle de la croissance tumorale. Ces paramètres varient selon l'échelle de 24 heures dans les cancers expérimentaux mais aussi les cancers humains où on a pu démontrer la variation circadienne du phénotype cellulaire immun ⁽⁶⁻⁸⁾. Ces oscillations dirigent à la fois la variation circadienne des leucocytes et l'infiltration tumorale qui dépend de la variation circadienne des cellules endothéliales dans le micro-environnement tumoral.

Ces auteurs ont aussi montré que l'inhibition du récepteur T antigénique chimérique par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pouvait être amélioré en ajustant le moment d'administration de ces derniers dans le temps ⁽⁶⁻⁸⁾. Enfin, le moment du pic de la signature lymphocytes T CD8 (ZT- zeitgeber 13: 13 heures après ouverture de la lumière dans l'animalerie) permet de prédire la survie des patients porteurs de mélanome avancé avec la réponse au traitement anti-PD1(figure 2) ⁽⁶⁾.

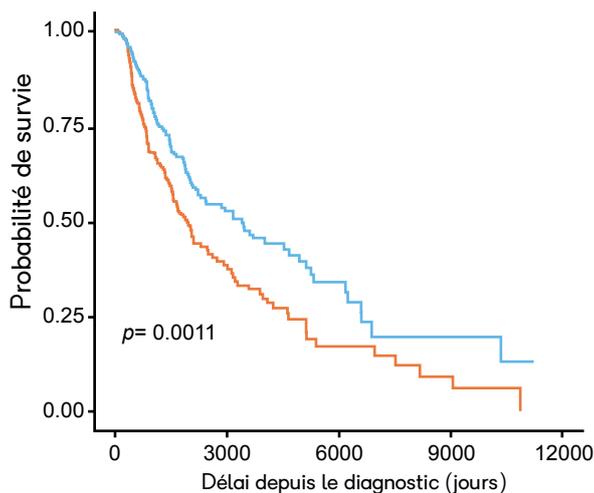


figure 2 – Analyse de la survie de patients porteurs d'un mélanome avancé en fonction de l'expression élevée (courbe rouge) ou basse (courbe bleue) de la signature ZT13 chez la souris (6).

DONNÉES RÉCENTES (2024) CHEZ L'HOMME

Dans le précédent article, nous mentionnions surtout 3 études rétrospectives montrant l'amélioration de la survie et la réduction de la toxicité (notamment la colite) par l'administration matinale des immunothérapies à la fois dans le cancer pulmonaire non à petites cellules et dans le mélanome (2,9,10).

Entretemps sont parus 2 articles arguant dans le même sens et ce dans le cancer épidermoïde de l'œsophage (11) et le cancer du rein (RCC) (12).

Dès lors, l'équipe de recherches en chronothérapie du cancer de Villejuif et Warwick vient de mener une méta-analyse reprenant l'ensemble des publications en la matière (13,14). Résumant nos connaissances concernant les rythmes circadiens qui gèrent l'ensemble de nos fonctions physiologiques et en particulier notre machine-immunitaire, ils ont ensuite pu évaluer les chances de survie sans progression ou de survie globale selon le moment (matin ou plus tard dans la journée) d'administration des immunothérapies (uni- ou bi-immunothérapies) (13,14) (figure 3).

Les résultats sont sans appel : le *hazard ratio* global s'établit à 0.50 ce qui signifie que les sujets traités dans la matinée auraient une **chance de survie doublée** par rapport à ceux traités plus tardivement ! (figure 3) (13,14). Le risque de toxicité (i.e. digestive) était accru chez les sujets traités en fin de journée (3,13,14).

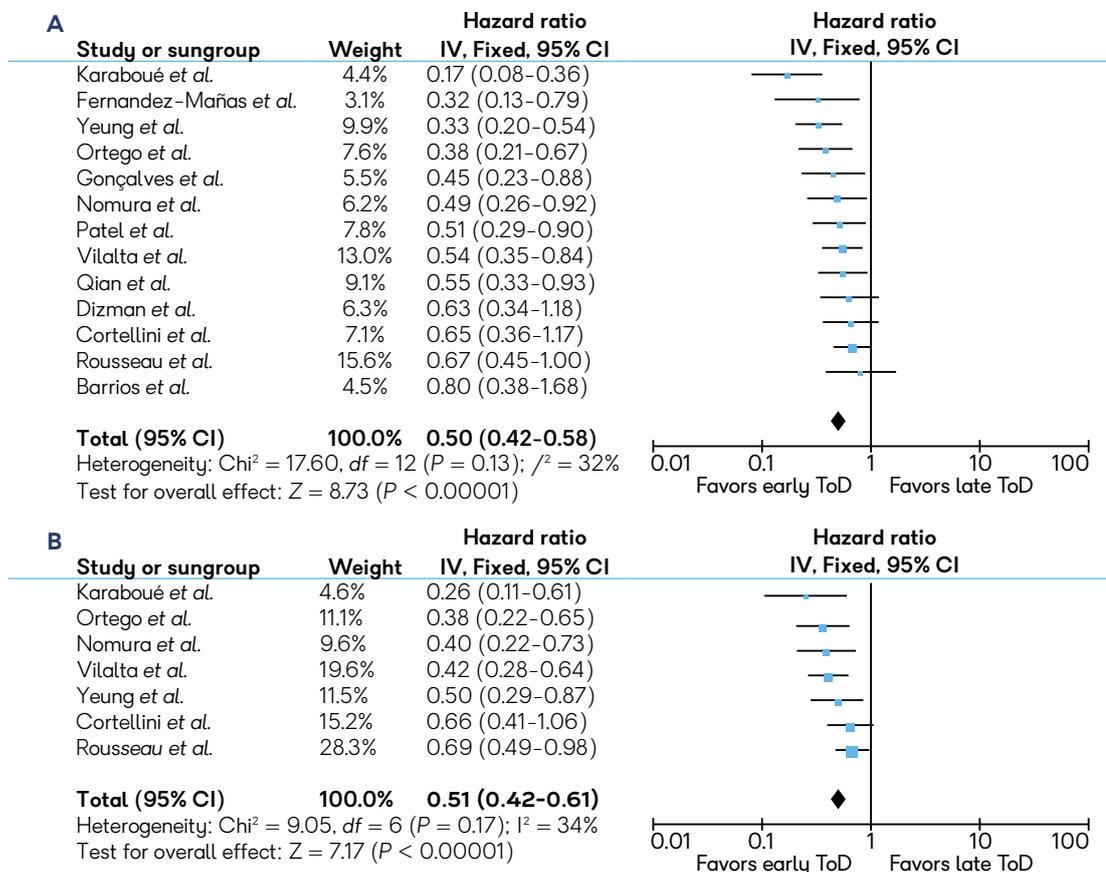


figure 3 – Méta-analyse. Résultats pour la survie globale (A) et la survie sans progression (B) selon le moment d'administration des infusions d'ICIs (early : tôt ; late : tard) menée dans le cancer pulmonaire non à petites cellules, le RCC, le mélanome et l'œsophage. A : survie globale ; B : survie sans progression en fonction du moment d'infusion des ICIs (early : tôt ; late : tard) (14).

CONCLUSION

L'ensemble des données actualisées notamment via une importante méta-analyse plaide clairement pour l'administration des ICIs durant la matinée. La survie des sujets ainsi traités pourrait être doublée tandis que les effets secondaires (i.e. colite) seraient minorés (2, 5,13,14).

Ces données doivent encore être testées en études prospectives randomisées. Précisément, le groupe français de chronothérapie va démarrer une étude chez les patients souffrant d'un cancer pulmonaire non à petites cellules avancé testant l'hypothèse d'une survie doublée chez les sujets recevant leurs ICIs dans la matinée (15).

TAKE HOME MESSAGES

1. La machinerie immunitaire est soumise à un rythme circadien de son expression.
2. Expérimentalement, ce rythme conditionne l'efficacité des immunothérapies.
3. Chez l'homme, une méta-analyse conclut à une efficacité potentiellement doublée en termes de survie par l'administration des ICIs dans la matinée tandis que certains effets secondaires sont minorés.
4. Ces données sont validées pour le cancer pulmonaire non à petites cellules, le mélanome, le cancer du rein et de l'œsophage.
5. Des études randomisées sur le sujet sont attendues.

RÉFÉRENCES

1. Scheen M. A propos d'un cas d'hépatite auto-immune chez un patient sous immunothérapie pour un mélanome métastatique. *Actualités hémato-oncologiques CHC-Liège* 2024; 14:31-34.
2. Focan C, Davin AC, Bourhaba M, Graas MP. Integration of Chronobiological Concepts for NSCLC Management. *IntechOpen* 2019; www.intechopen.com/chapters/66730. DOI: 10.5772/intechopen.85710
3. Focan C. Temps biologique et cancer. *Le point en 2022. Actualités hémato-oncologiques CHC-Liège* 2022; 12:27-32.
4. Giacchetti S, Enora Laas E, Thomas Bachelot T *et al.* Association between endocrine adjuvant therapy intake timing and disease-free survival in patients with high-risk early breast cancer: results of a sub-study of the UCBG-UNIRAD trial. *www.thelancet.com* Vol 104 June, 2024
5. Lévi FA, Okyar A, Hadadi E *et al.* Circadian Regulation of Drug Responses: Toward Sex-Specific and Personalized Chronotherapy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2024; 64:89-114.
6. Wang C, Zeng Q, Melis Gu Zl *et al.* Circadian tumor infiltration and function of CD8+ T cells dictate immunotherapy efficacy. *Cell* 2024; 187:1-13.
7. Fortin BM, Pfeiffer SM, Jacob Insua-Rodríguez J *et al.* Circadian control of tumor immunosuppression affects efficacy of immune checkpoint blockade. *Nature Immunology* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01859-0>
8. Zeng Y, Guo Z, Wu M *et al.* Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates in the development of tumors. *Cell Death Discovery* 2024; 10:199; <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01960-1>.
9. Gonçalves L, Gonçalves D, Esteban-Casanelles T *et al.* Immunotherapy around the Clock: Impact of Infusion Timing on Stage IV Melanoma Outcomes. *Cells* 2023; 12(16):2068.
10. Yeung C, Kartolo A, Tong J *et al.* Association of circadian timing of initial infusions of immune checkpoint inhibitors with survival in advanced melanoma. *Immunotherapy*. 2023; (11):819-826.
11. Nomura M, Hosokai T, Tamaoki M *et al.* Timing of the infusion of nivolumab for patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus influences its efficacy. *Esophagus*. 2023 Oct; 20(4):722-731.
12. Patel JS, Yena Woo Y, Draper A *et al.* Impact of immunotherapy time-of-day infusion on survival and immunologic correlates in patients with metastatic renal cell carcinoma: a multicenter cohort analysis. *J Immunother Cancer* 2024; 12:e008011. doi:10.1136/jitc-2023-008011.
13. Karaboué A, Innominato PF, Wreglesworth NI *et al.* Why does circadian timing of administration matter for immune checkpoint inhibitors' efficacy? *British Journal of Cancer* 2024; <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02704-9>
14. Landré T, Karaboué A, Buchwald ZS *et al.* Effect of immunotherapy-infusion time of day on survival of patients with advanced cancers: a study-level meta-analysis. *ESMO Open* 2024; 9 (2). DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102220.
15. Lévi F. Communication personnelle.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

Résumé des principaux résultats présentés à la *European Hematology Association* (EHA) 2024



Dr Luc Longrée
service d'héματο-oncologie

Le congrès de l'EHA (*European Hematology Association*) est le plus important en Europe.

Cette année, il a eu lieu du 13 au 16 juin à Madrid. Il a regroupé 18.000 participants et 3.500 présentations ont été soumises.

Il est évidemment impossible de tout présenter ici et nous avons donc choisi de nous focaliser sur 3 cancers hématologiques fréquents: le myélome, les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique.

MYÉLOME MULTIPLE

Le myélome est probablement le cancer hématologique dans lequel il y a eu le plus de progrès thérapeutiques ces dernières années.

De nombreuses nouvelles molécules (figure 1)⁽¹⁾ ont été développées, ce qui a amené une amélioration considérable de la survie des patients (figure 2)⁽²⁾.

Classe médicamenteuse	Médicament	Indication
Inhibiteur de protéasome	Bortezomib	→ Indiqué dans les myélomes en 1 ^{ère} ligne ou réfractaires
	Carfilzomib	→ Indiqué dans les myélomes multiples en rechute ou réfractaires
	Ixazomib	→ Indiqué en combinaison avec le lenalidomide et la dexaméthasone dans les myélomes multiples en rechute ou réfractaires ayant reçu une 1 ^{ère} ligne de traitement
Immunomodulateurs	Lenalidomide	→ Indiqué dans les myélomes multiples en 1 ^{ère} ligne, en maintenance, en rechute et réfractaires
	Thalidomide	→ Indiqué en combinaison avec la dexaméthasone dans les myélomes multiples en 1 ^{ère} ligne
	Pomalidomide	→ Indiqué dans les myélomes multiples en rechute ou réfractaires avec au moins 2 lignes de traitement précédentes comprenant du lenalidomide et un inhibiteur de protéasome
Anticorps monoclonaux	Daratumumab	→ Indiqué dans les myélomes multiples en 1 ^{ère} ligne, en rechute ou réfractaire. Utilisation dans différentes combinaisons dépendant du type de la maladie
	Elotuzumab	→ Indiqué dans les myélomes multiples en rechute ou réfractaires en combinaison avec le lenalidomide/dexa ou le pomalidomide/dexa après 1-3 lignes de traitement
	Isatuximab-ifrc	→ Indiqué dans les maladies en rechute ou réfractaires en combinaison avec la pomalidomide/dexa (au moins 2 lignes précédentes) ou le carfilzomib/dexa (1-3 lignes précédentes)
Agents de maturation des cellules B	Idecabtagene vicleucel	→ Indiqué dans les maladies en rechute ou réfractaires après au moins 4 lignes de traitement comprenant ImiD, PI et anticorps monoclonal anti-CD38
	Ciltacabtagene autoleucel	→ Indiqué dans les maladies en rechute ou réfractaires après au moins 4 lignes de traitement comprenant ImiD, PI et anticorps monoclonal anti-CD38
	Teclistamab-cqyv	→ Indiqué dans les maladies en rechute ou réfractaires après au moins 4 lignes de traitement comprenant ImiD, PI et anticorps monoclonal anti-CD38
	Elranamab-bccm	→ Indiqué dans les maladies en rechute ou réfractaires après au moins 4 lignes de traitement comprenant ImiD, PI et anticorps monoclonal anti-CD38
Anti-GPRC5D	Talquetamab-tgvs	→ Indiqué dans les maladies en rechute ou réfractaires après au moins 4 lignes de traitement comprenant ImiD, PI et anticorps monoclonal anti-CD38
Agents Alkylants	Cyclophosphamide	→ Indiqué dans les myélomes multiples en 1 ^{ère} ligne en combinaison avec le bortezomib/dexa et dans les maladies réfractaires en combinaison avec le lenalidomide ou le pomalidomide
	Melphalan	→ Au US, principalement indiqué dans le régime myéloablatif dans les greffes de cellules souches. En combinaison avec le bortezomib et la prednisone en dehors des US.
Inhibiteur des export. nucléaires	Selinexor	→ Indiqué dans les myélomes en rechute ou réfractaires avec la dexa après au moins 4 lignes précédentes ou avec le bortezomib/dexa après au moins 1 ligne de traitement

figure 1 – Nouvelles molécules développées pour le traitement du myélome multiple. Adaptée d'après Rafea A. et al.⁽¹⁾. Dexa, Dexaméthasone ; Inhibiteur des export. nucléaires, inhibiteur des exportations nucléaires.

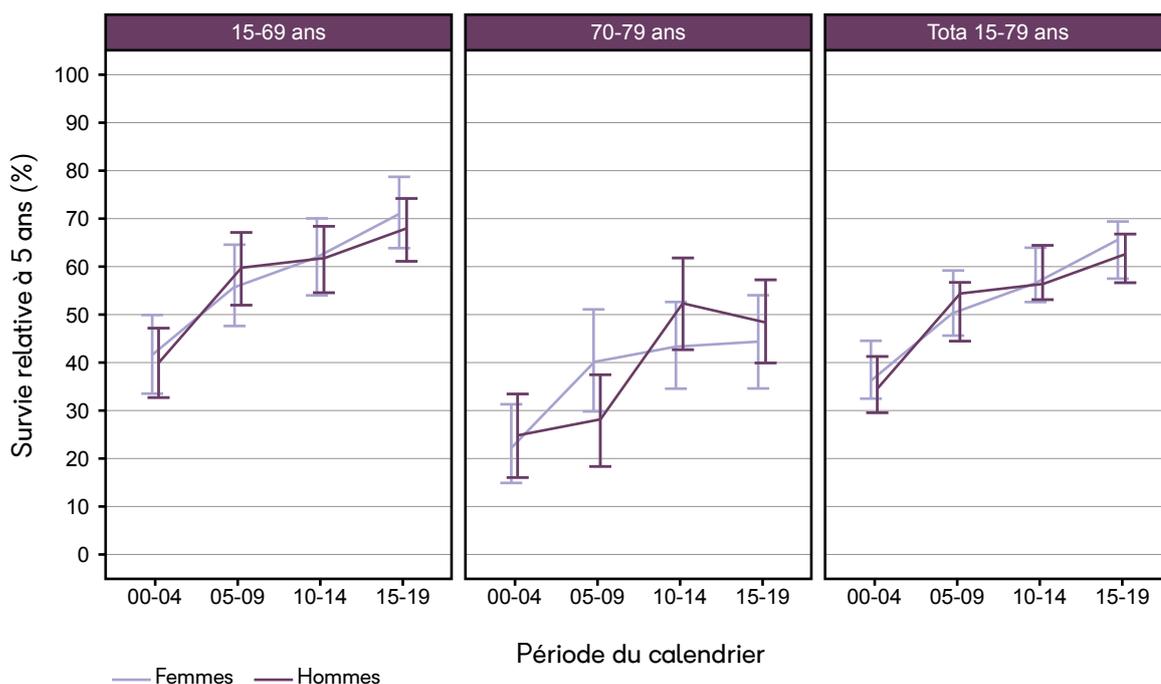


figure 2 – Survie relative à 5 ans pour des patients porteurs de myélome diagnostiqué entre 1995 et 2019 (district de Münster; Allemagne). Adaptée d'après Eisfeld et al. (2)

Dans cette figure adaptée d'un article publié dans le BMC Cancer en 2023 par Eisfeld et al. on voit ainsi que dans le registre allemand, pour les patients de 15 à 69 ans, la survie à 5 ans est passée de 41% pour la période de 2000 à 2004 à 69% pour la période de 2015 à 2019, et pour les patients de 70 à 79 ans, de 23 à 47%.

Concernant le traitement du myélome, la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques reste (pour l'instant mais probablement plus pour longtemps) le traitement standard chez les patients jeunes (jusque 65 ans), les patients âgés se voyant offrir d'autres options thérapeutiques.

Le choix des molécules et de leur combinaison n'est pas toujours aisé.

On a utilisé des doublets (2 classes de molécules), des triplets (3 molécules) et à l'EHA 2024, on a démontré l'intérêt des quadruplets (4 molécules) avec utilisation d'un anticorps monoclonal anti-CD38, à la fois chez les patients âgés et chez les patients jeunes.

CHEZ LES PATIENTS INÉLIGIBLES À LA GREFFE

L'étude de phase III de l'Intergroupe Français du Myélome (IFM) **BENEFIT IFM-2020-05** (3) a comparé le quadruplet Isa-VRd Isatuximab (anti-CD38), bortezomib (Velcade®) (inhibiteur protéasome) lenalidomide (Revlimid®) (un immunomodulateur), et dexaméthasone (un corticoïde) (Isa-VRd) au triplet Isa-Rd chez des patients âgés de 65 à 79 ans.

Le critère d'évaluation principal était la réponse moléculaire.

Dans le bras Isa-VRd, 53% des patients avaient une maladie indétectable contre 26% dans le bras Isa-Rd.

L'étude de phase III **IMROZ** (4) a comparé la même association Isa-VRd au VRd chez des patients de moins de 80 ans inéligibles à la greffe; avec un suivi médian de 5 ans, la survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe Isa-VRd contre 54 mois dans le bras VRd.

Le taux de réponse moléculaire prolongée était de 46,8% contre 24,3%.

CHEZ LES PATIENTS ÉLIGIBLES À LA GREFFE

L'étude **PERSEUS** (5) comparant le quadruplet D-VRd avec un autre anticorps monoclonal anti-CD38, le Daratumumab, au VRd a montré une réduction de 58% du risque de progression ou de décès et une nette amélioration également de la réponse moléculaire profonde.

Le suivi à long terme de l'étude **CASSIOPEIA** (6) comparant le quadruplet D-VTd (avec thalidomide, autre immunomodulateur) au VTd avec ou sans daratumumab en maintenance a montré une survie sans progression de 83,7 mois pour le bras D-VTd contre 52,8 mois pour le bras VTd.

Une autre avancée thérapeutique majeure en hématologie ces dernières années sont les **CAR-T cells** (Chimeric Antigenic Receptor-T cells).

Le principe est de prélever des lymphocytes T du patient et d'introduire un gène dans leur noyau afin qu'ils produisent des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) qui leur permettront de reconnaître les cellules tumorales et de les détruire.

À l'EHA 2024, plusieurs études avec des CAR-T ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) ont été présentées.

L'étude **CARTITUDE-2** ⁽⁷⁾ (cohorte D) a évalué le rôle du ciltacabtagene autoleucel avec le revlimid en maintenance chez les patients qui n'étaient pas en rémission complète après autogreffe. Dans cette étude, 94,1% des patients ont atteint la rémission complète avec 80% de réponse moléculaire profonde et la survie sans progression était de 93,8% à 18 mois.

L'étude **KarMMA-2** ⁽⁸⁾ a évalué un autre CAR-T anti-BCMA, l'idecabtagene vicleucel, chez les patients en rechute dans les 18 mois du début de leur traitement sans autogreffe. Le taux de réponse était de 93,8% et la réponse moléculaire à 18 mois de 80%.

LYMPHOMES MALADIE DE HODGKIN

La chimiothérapie classique du lymphome de Hodgkin est le schéma ABVD qui a été développé dans les années 80.

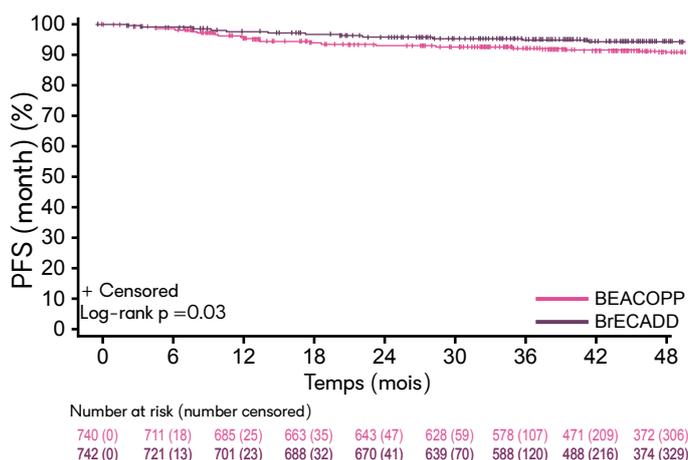
En 1998, le GHSG (*German Hodgkin Study Group*) a développé le protocole BEACOPP et le BEACOPP escaladé qui s'est révélé plus efficace en termes de taux de réponse et de survie sans progression, néanmoins au prix d'une toxicité nettement plus importante que l'ABVD, notamment au niveau hématologique et au niveau de la fertilité (90% d'azoospermie chez les patients de sexe masculin).

À l'EHA, le GHSG a présenté les résultats de l'**étude HD21** ⁽⁹⁾ qui a inclus 1.500 patients présentant une maladie de Hodgkin de stade avancé qui ont été randomisés pour recevoir soit le BEACOPP escaladé, soit un nouveau protocole : le BrECADD (brentuximab vedotin (anticorps monoclonal anti-CD30 + antimétabolite), étoposide, doxorubicine, dacarbazine et dexaméthasone).

Dans ce protocole, la suppression de la bléomycine réduit la toxicité pulmonaire, celle de la vincristine, les problèmes de polyneuropathie et celle de la procarbazine, la toxicité gonadique.

Non seulement le BrECADD est supérieur au BEACOPP escaladé en termes d'efficacité (survie sans progression à 4 ans de 94,3% versus 90,9%) mais il est moins toxique au niveau hématologique et il permet une récupération de la fonction gonadique équivalente à l'ABVD.

Il s'agit donc selon les auteurs du nouveau standard de traitement (figure 3).



LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Les anticorps bispécifiques dirigés spécifiquement contre deux cibles différentes, les cellules tumorales et les cellules immunitaires, constituent une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des cancers et en particulier dans celui des hémopathies malignes.

Pour le lymphome, différents Ac bispécifiques ont été développés (figure 4) ⁽¹⁰⁾.

À l'EHA, plusieurs études ont été présentées avec des Ac bispécifiques.

Dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL)

En 1^{ère} ligne, la combinaison de l'epcoritamab (CD3-CD20) au R-POLA-CHP (le polatuzumab vedotin anticorps anti-CD79b + antimétabolite remplaçant la vincristine dans le classique R-CHOP qui est le traitement de référence dans les DLBCL) donne des résultats préliminaires impressionnants avec un taux de réponse globale de 100% et un taux de réponse complète de 98% ⁽¹¹⁾.

En rechute, l'étude STARGLO ⁽¹²⁾ a montré que l'association du glofitamab (CD3-CD20) à une chimiothérapie classique GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine) est supérieure au classique R-GEMOX (avec rituximab) en termes de réponse complète (58,5 versus 25,3%), de survie sans progression (13,8 versus 3,6 mois) et de survie globale (25,5 versus 12,9 mois).

Dans les lymphomes folliculaires (FL)

Les anticorps bispécifiques ont montré des résultats très intéressants pour des patients en rechute lourdement prétraités : odronexamab : 91% de réponse complète, mogeluzumab : 60% et epcoritamab : 65%.

Les *CAR-T cells* ont également démontré leur efficacité dans les lymphomes indolents transformés (TriNHL) et dans les lymphomes diffus à grandes cellules B.

L'étude **TRANSCAR** ⁽¹³⁾ a montré les résultats dans ces deux types de lymphome avec des taux de réponse globale de 82,4% et de réponse complète de 63,5% dans les TriNHL et de 63,5% et 50,6% dans les DLBCL pour des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement préalable, donc des patients lourdement prétraités avec une survie médiane sans progression de 18,3 mois et 3,8 mois respectivement.

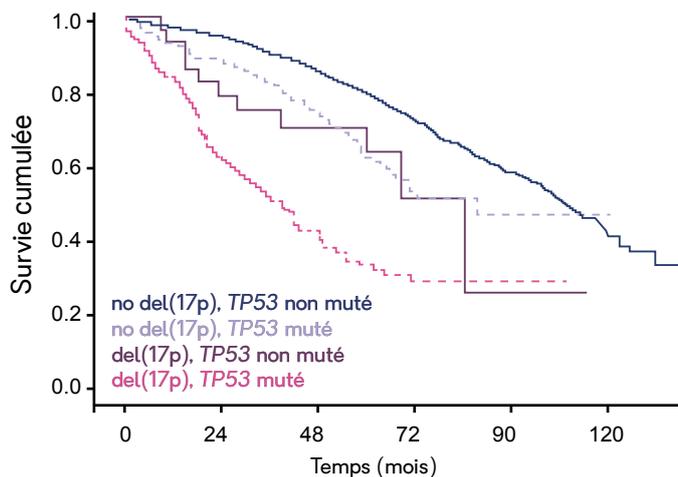
figure 3 – Survie sans progression des patients atteints d'une maladie de Hodgkin de stade avancé traités par BEACOPP ou BrECADD en fonction du résultat du PET-scan après 2 cures négatif ou positif. Adaptée d'après Borchmann P et al. ⁽⁹⁾

Nom du médicament	Représentation schématique	Format	Technologie	Ratio CD20:CD3	Clone CD3	Clone CD20	Mutations «Fc Silencing»
Mosunetuzumab		IgG1	«Knobs-into-holes»	1:1	UCHT1v9 (CD38δε)	2H7 (épitope type 1, identique au rituximab)	N297G (pas de liaison FcγR)
Glofitamab		IgG1	Fusion «Head-to-tail»	2:1	SP34-der. (CD3ε)	By-L1 (épitope type 2, identique à l'obinutuzumab)	IgG1-P329G-LALA (pas de liaison FcγR)
Epcoritamab		IgG1	Echange contrôlé Fab-arm	1:1	huCACAO (SP34-der.) (CD3ε)	7D8 (épitope type 1, partagé par l'ofatumomab)	L234F, L235E, D265A (pas de liaison FcγR, liaison C1q)
Odronexamab		IgG4	Chaines lourdes avec différentes affinités	1:1	REG1250 (CD3δε)	3B9-10 (épitope type 1, partagé par l'ofatumomab)	IgG4 modifié (pas de liaison FcγRIII)
Plamotamab		IgG1	Fab-Fc x scFv-Fc	1:1	α-CD3_H1.30 (SP34-der.) (CD3ε)	C2B8_H1_L1 (épitope type 1, partagé par le rituximab)	G236R, L328R (pas de liaison FcγR)
IgM 2323		IgM	IgM + chaîne J modifiée	10:1	Pas rapporté	Pas rapporté	No

figure 4 – Caractéristiques comparatives des anticorps bispécifiques CD20XCD3 actuellement en développement. Adaptée d'après Falchi L. et al. (10)

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Les mutations du gène TP53 ou la délétion chromosomique 17p confèrent un mauvais pronostic dans la leucémie lymphoïde chronique (figure 5) (14).



Les thérapies ciblées BTKi (inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase), inhibiteurs de Bcl2 et de nouveaux anticorps monoclonaux permettent d'obtenir de bien meilleurs résultats que la chimiothérapie classique pour ces patients de mauvais pronostic.

À L'EHA, ont été présentés les résultats de l'étude **SEQUOIA** (15), qui combinait un BTKi, le Zanubrutinib, à un inhibiteur de bcl2, le venetoclax, pour les patients avec une LLC non préalablement traités avec del17p et/ou mutation TP53.

Les résultats préliminaires sont très encourageants avec un taux de réponse globale de 100 %, de réponse complète de 45 % et une survie sans progression à 36 mois de 92 %.

Les résultats actualisés à 7 ans d'une étude de phase II combinant obinutuzumab (anticorps monoclonal anti-CD20), ibrutinib (BTKi) et venetoclax montrent une survie sans progression de 81,8 mois pour les patients en rechute ou réfractaires et 88,5 mois pour les patients en première ligne de traitement (16).

CONCLUSION

Nous résumons dans cet article les études les plus récentes affinant les paradigmes de traitement du myélome, des lymphomes et de la leucémie lymphoïde chronique.

Présentées au tout récent congrès de l'EHA, l'ensemble de ces données est très encourageant et laisse présager d'un beau futur pour les patients hématologiques avec une amélioration continue de la survie globale tout en permettant une qualité de survie optimisée.

RÉFÉRENCES

1. Rafee A, van Rhee F, Al Hadidi S. Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. *The Oncologist* 2024; 29:200-212.
2. Eisfeld C, Kajüter H, Möller L *et al.* Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-base study from Germany. *BMC Cancer* 2023; 23:317.
3. Leleu X, Hulin C, Lambert J *et al.* Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *EHA library* 2024; abstract S203.
4. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu X *et al.* Phase 3 study results of Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-VRd) versus VRd for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (IMROZ). *EHA library* 2024; abstract S100.
5. Sonneveld P, Moreau P, Dimopoulos MA *et al.* Daratumumab + bortezomib/lenalidomide dexamethasone in transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: analysis of minimal residual disease in the PERSEUS trial. *EHA library* 2024; abstract S201.
6. Moreau P, Hulin C, Perrot A *et al.* Bortezomib, thalidomide and dexamethasone with or without daratumumab followed by daratumumab maintenance or observation in transplant eligible newly diagnosed multiple myeloma: long term follow-up of the CASSIOPEIA randomized phase 3 trial. *EHA library* 2024; abstract S204.
7. Roeloffzen W, Kerre T, Agha M *et al.* Ciltacabtagene Autoleucl± lenalidomide maintenance in newly diagnosed Multiple Myeloma with suboptimal response to frontline autologous stem cell transplant: CARTITUDE-2 cohort D. *EHA library* 2024; abstract S205.
8. Alsina M, Dhodapkar M, Berdeja J *et al.* Idecabtagene vicleucl (ide-cel) in patients with an inadequate response to frontline autologous stem cell transplantation (ASCT): results from KARMMA-2 cohort 2C. *EHA library* 2024; abstract P871.
9. Borchmann P, Moccia A, Greil R *et al.* The randomized study GHSG HD21 shows superior tolerability and efficacy of BRECAAD versus BEACOPP in advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *EHA library* 2024; abstract S225.
10. Falchi L, Vardhana SA, Salles G *et al.* Bispecific antibodies for the treatment of b-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2023; 141(5):467-480.
11. Lavie D, Avigdor A, Avivi I *et al.* First data from subcutaneous Epcoritamab + Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (POLA_R_CHP) for first line diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) EPCORE NHL-5. *EHA library* 2024; abstract S239.
12. Abramson J, Ku M, Hertzberg M *et al.* Glofitamab plus Gemcitabine and Oxaliplatin 5 GLOFIT-GEMOX) for relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): Results of a global randomized phase III trial (STARGLO). *EHA library* 2024; LB3438.
13. Stephan P, Di Blasi R, Roulin L *et al.* TRANSCAR: A real-life outcome study of relapsed/refractory transformed indolent non-Hodgkin lymphoma in the context of CAR T-cells a DESCART analysis. *EHA library* 2024; abstract S241.
14. Bertossi C, Robrecht S, Ligtvoet R *et al.* The lanscape of TP53 mutations and their prognostic impact in chronic lymphocytic leukemia. *EHA library* 2024; abstract S101.
15. Ma S, Mumir T, Lasica M *et al.* Combination of Zanubrutinib + Venetoclax for treatment naive (TN) CLL/SLL with del (17p) and/or TP53: preliminary results from SEQUOIA arm D. *EHA library* 2024; abstract S160.
16. Rogers K, Huang Y, Bhat S *et al.* 7 years update on a phase II trial of fixed duration Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for CLL. *EHA library* 2024; abstract S162.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

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

Performance des critères clinico-pathologiques pour la prise en charge des cancers du sein précoces hormonosensibles à haut risque de récurrence : la signature génomique a-t-elle une plus-value ?



Dr Marie Scheen, Dr Christian Focan, Audrey Courtois PhD, Dr Marie-Pascale Graas, chef de service service d'hémo-oncologie
Dr Pino Cusumano, service de gynécologie

INTRODUCTION

Parmi les cancers du sein, 80% sont dits hormonosensibles, exprimant des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. À un stade localisé, ces derniers restent de bon pronostic avec une survie à 5 ans supérieure à 90%. Cependant, 20% des patientes récidiveront dans les 5 à 10 ans⁽¹⁾. Des traitements adjuvants tels que la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie ont donc été développés pour limiter ce risque de récurrence. Ces traitements systémiques ne sont pas dénués de toxicités aiguës (alopécie, troubles digestifs et hématologiques) et chroniques (polyneuropathie, troubles cognitifs et plus rarement un risque de leucémie aiguë et de décompensation cardiaque)⁽¹⁾.

Actuellement, les stratégies thérapeutiques sont discutées sur la base de facteurs clinico-pathologiques (l'expression des récepteurs, la taille, le grade histologique, le statut ganglionnaire, l'âge et le marqueur de prolifération Ki67) déterminant le risque clinique potentiel de récurrence. En cas de risque élevé, il existe une indication de chimiothérapie (néo)adjuvante⁽²⁻⁵⁾. Cependant, ces facteurs sont-ils suffisamment fiables pour détecter les tumeurs à haut risque de récurrence pour lesquelles la chimiothérapie apporterait un bénéfice certain ? Des tests génétiques, dont le MammaPrint, ont été développés afin de mieux sélectionner les patientes à haut risque de récurrence et d'éviter une surprescription de chimiothérapie. L'essai prospectif randomisé MINDACT, publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2016, a été le premier à valider l'utilisation du premier test génomique, le MammaPrint, dans la décision thérapeutique du cancer du sein^(3-4,6). Il consiste en la réalisation d'une analyse du profil génétique des tumeurs par séquençage de l'ARN messager de 70 gènes et permet de déterminer le risque génomique de récurrence⁽³⁻⁸⁾.

Cet essai a démontré que dans la population à faible risque génomique, le taux de récurrence métastatique à 5 ans restait équivalent avec ou sans chimiothérapie. Il a donc permis d'éviter le recours à une chimiothérapie toxique chez 46% des patientes à haut risque clinique mais faible risque génomique⁽⁴⁾. Sur base de cet essai, les recommandations selon l'ASCO ont approuvé l'utilisation du MammaPrint pour éclairer les décisions concernant l'indication d'une chimiothérapie chez les femmes

atteintes d'un cancer du sein ER+ à risque cliniquement élevé, avec ou sans envahissement néoplasique de 1 à 3 ganglions⁽³⁻⁸⁾. Néanmoins, les patientes âgées de plus de 70 ans ont été exclues⁽⁶⁾. De plus, il semblerait que les patientes âgées de moins de 50 ans et préménopausées présenteraient un bénéfice de la chimiothérapie quel que soit leur risque génomique⁽³⁾.

Nous avons mené au sein du Groupe santé CHC une étude rétrospective unicentrique reprenant 545 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce hormonosensible. L'objectif de cette dernière était de déterminer l'impact et la fiabilité des critères clinico-pathologiques dans les prises de décisions thérapeutiques actuelles et d'évaluer quelle aurait été la plus-value d'une signature génomique afin d'éviter une surprescription de chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonosensible localement avancé à risque potentiellement élevé de récurrence.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Design de l'étude

Nous avons étudié l'ensemble des patientes âgées de moins de 85 ans (les hommes étant exclus) diagnostiquées avec un cancer du sein infiltrant au stade précoce, non métastatique, de type luminal (exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, sans expression d'HER2), au sein du Groupe santé CHC en 2021 et en 2022. Au total, 545 patientes ont été incluses. Le détail des traitements prescrits pour ces patientes est représenté dans la figure 1.

Après discussion de leur dossier en commission oncologique multidisciplinaire, les patientes ont été adressées soit pour une prise en charge chirurgicale d'emblée (mastectomie partielle ou totale), soit pour une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie. Le staging ganglionnaire a également été réalisé. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante était ensuite discutée selon l'ensemble des critères clinico-pathologiques de la maladie, l'âge et les comorbidités de la patiente.

Une radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité était ensuite réalisée si nécessaire.

Enfin, une hormonothérapie de type tamoxifène ou inhibiteur d'aromatase était administrée à toutes les patientes pour une durée totale de 5 à 10 ans. Un suivi clinique et biologique tous les 3 mois a été poursuivi pendant 2 ans avec bilan radiologique de façon semestrielle en cas de maladie à haut risque potentiel de récurrence.

Paramètres étudiés

Les patientes ont été classifiées en fonction de leur âge, de leur indice de performance selon le score OMS, de leur statut ménopausique et de la présence de symptômes au diagnostic.

En ce qui concerne les caractéristiques tumorales, nous avons étudié la latéralité, le type histologique, le grade histopathologique, l'indice de prolifération (Ki67) et la classification TNM clinique en cas de traitement néoadjuvant et pathologique en cas de traitement adjuvant. Nous avons également repris le type de chirurgie (tumorectomie ou mastectomie radicale) et si la patiente avait bénéficié ou non d'un traitement de radiothérapie externe.

Le risque clinique potentiel de récurrence de la tumeur a ensuite été calculé sur base de 2 scores cliniques, le MyMammaprint et le Predict Breast. Le premier est un algorithme clinique belge se basant sur l'étude MINDACT et classifiant la tumeur en faible risque clinique ou haut risque clinique selon l'expression des récepteurs, le statut ganglionnaire, le grade histologique et la taille tumorale⁽⁸⁾. Le second est un outil anglais se

basant sur une base de données de patientes suivies pour une néoplasie mammaire hormonosensible précoce, et permettant d'évaluer le risque clinique de la tumeur selon les mêmes caractéristiques clinico-pathologiques, et en plus l'indice de prolifération tumorale (Ki67), l'âge, le statut ménopausique et la présence de symptômes⁽⁹⁾. Cet algorithme nous donne une évaluation du taux de guérison après chirurgie seule et du taux de décès à 5 ans en lien avec le cancer. Nous avons déterminé trois niveaux de risque clinique : faible en cas de taux de décès inférieur ou égal à 2%, intermédiaire entre 3 et 5% et élevé si supérieur ou égal à 6%. La réalisation d'une signature génomique serait justifiée en cas de risque clinique intermédiaire, tandis que les patientes avec un risque clinique élevé selon cet algorithme devraient bénéficier d'une chimiothérapie. Nous avons également repris les patientes ayant bénéficié d'une analyse génomique de type Mammaprint⁽⁸⁾.

Finalement, nous avons répertorié à 2 ans de suivi, le taux de récurrence néoplasique locorégionale ou à distance.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patientes

La population étudiée comprend 545 patientes avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif. Parmi ces patientes, 20% avaient plus de 75 ans, 77% étaient ménopausées, 78% n'avaient pas de ganglion décelable et 75% ont subi une tumorectomie. Le grade histologique était de grade 2 ou 3 dans 41 et 50% des cas et le Ki67 >10% dans 41% et 50% des sujets (Figure 1).

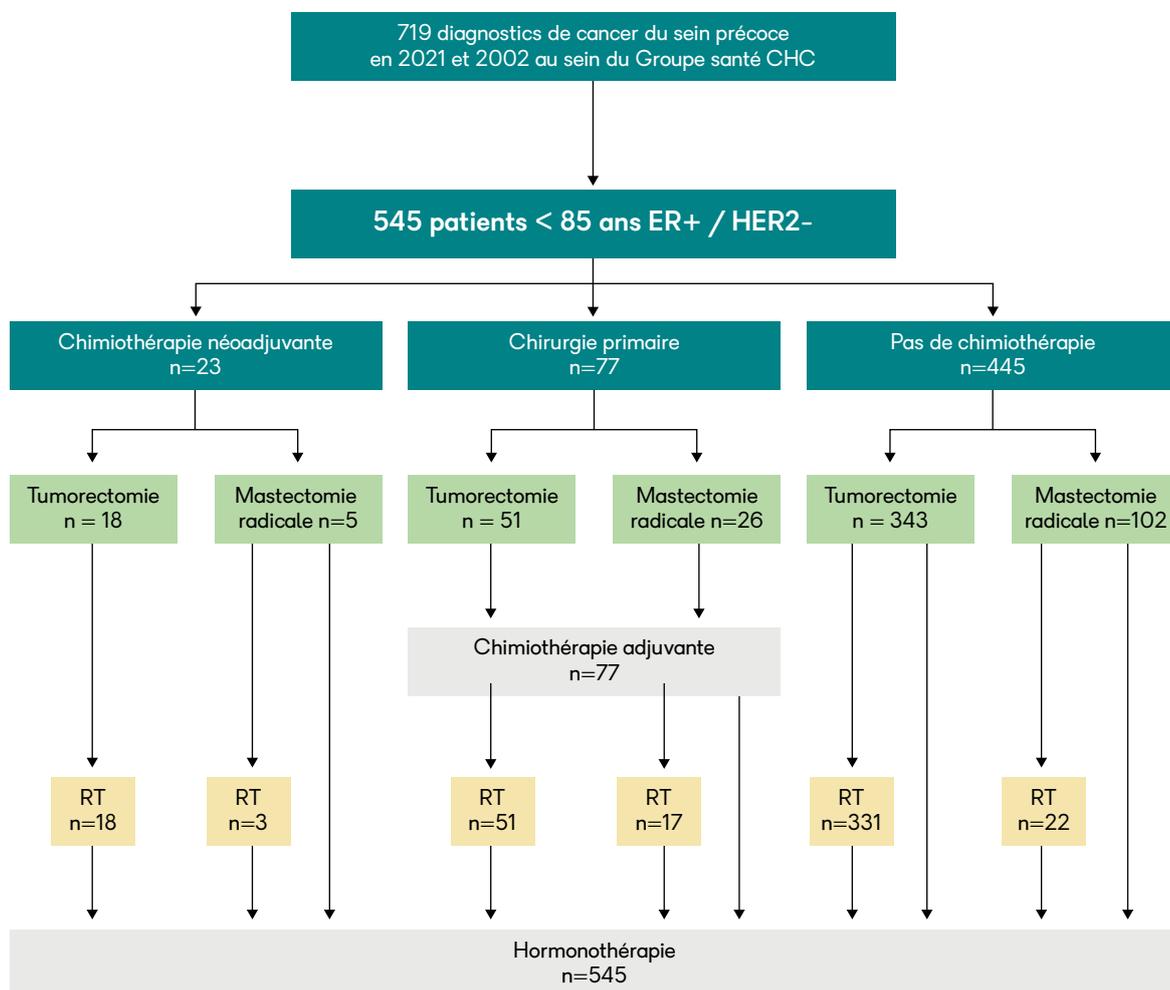


figure 1 – Distribution des patientes.

Facteurs déterminant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

Le tableau 1 reprend la répartition des patientes en fonction des scores d'évaluation clinique ainsi que les tests génomiques.

Analyses statistiques

Concernant le choix de la prescription d'un traitement systémique, qu'il soit adjuvant ou néoadjuvant, les analyses statistiques ont démontré que l'ensemble des caractéristiques clinico-pathologiques étudiées – à savoir l'âge, le score de performance, le statut ménopausique, la présence de symptômes au diagnostic, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade histopathologique et le Ki67 – étaient corrélées de façon statistiquement significative ($p < 0,001$ pour chaque critère) à la prise de décision thérapeutique (tableau 2). Cependant, il semblerait qu'il existe, sur la base de ces analyses, une influence plus importante de l'envahissement ganglionnaire, du grade histopathologique et de l'indice de prolifération (Ki67). Aucun lien statistiquement significatif n'a été démontré entre la latéralité et l'indication de

prescription d'une chimiothérapie. Nous n'avons également pas démontré d'influence du type histologique. Cependant, il existait un biais de sélection possible étant donné qu'une très grande majorité de nos patientes (82,6 %) présentait un carcinome de type canalaire.

Le choix entre une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante a pu être corrélé statistiquement avec le grade histopathologique ($p = 0,017$) et le Ki67 ($p = 0,041$), davantage exprimés dans le groupe néoadjuvant. On retrouve également, de façon étonnante, une corrélation forte avec un $p < 0,0001$ avec la latéralité de la lésion. Cependant, il n'existe pas de corrélation significative avec l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale et le statut ménopausique. Que ce soit le type de chirurgie ou la réalisation d'une radiothérapie, ils n'influencent pas significativement la décision de réaliser une chimiothérapie, ni le moment de cette dernière. Nous objectivons cependant une proportion légèrement plus importante mais non significative de tumorectomies chez les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante ($p = 0,07$), révélant peut-être l'intérêt de la chimiothérapie pour une approche conservatrice.

tableau 1 – CLASSIFICATION DES PATIENTES EN FONCTION DES SCORES D'ÉVALUATION CLINIQUE ET DU SCORE GÉNOMIQUE

	Population générale luminal A/B (n = 545)	Chimiothérapie néoadjuvante (n = 23 = 4,2%)	Chimiothérapie adjuvante (n = 77 = 14,1%)	Pas de chimiothérapie (n = 445 = 81,6%)
<i>Mindact</i> :				
Clinical low	349 (64%)	2 (8,7%)	15 (19,5%)	332 (74,6%)
Clinical high	196 (36%)	21 (91,3%)	62 (80,5%)	113 (25,4%)
<i>Predict</i> :				
Predict low	140 (25,7%)	1 (4,3%)	3 (3,9%)	136 (30,6%)
Predict intermediate	149 (27,3%)	1 (4,3%)	5 (6,5%)	143 (32,1%)
Predict High	256 (47%)	21 (91,3%)	69 (89,6%)	166 (37,3%)
<i>Mammaprint</i> :				
Low risk G	29 (5,3%)	1 (4,3%)	15 (19,5%)	13 (2,9%)
High risk G	10 (1,8%)	0	0	10 (2,2%)
	19 (3,5%)	1 (4,3%)	15 (19,5%)	3 (0,7%)
<i>Récidive</i> :				
Oui	7 (1,3%)	2 (8,7%)	4 (5,2%)	1 (0,3%)
Non	538 (98,7%)	21 (91,3%)	73 (94,8%)	444 (99,7%)

tableau 2 – RÉSULTATS DES ANALYSES STATISTIQUES

Variables statistiques étudiées	Chimiothérapie adjuvante vs néoadjuvante	Pas de chimiothérapie vs chimiothérapie
Age	p=0,076	p<0,0001
Score OMS	p=0,409	p<0,0001
Statut ménopausique	p=0,682	p<0,0001
Symptômes au diagnostic	p=0,09	p<0,0001
Latéralité	p<0,0001	p=0,03
Histologie	p=0,18	p=0,20
Taille tumorale	p=0,49	p<0,0001
Envahissement ganglionnaire	p=0,205	p<0,0001
Grade histologique	p=0,0178	p<0,0001
Ki67	p=0,041	p<0,0001
Chirurgie	p=0,39	p=0,07
Radiothérapie	p=0,69	p=0,03
Score de risque clinique de récurrence selon Mindact	p=0,229	p<0,0001
Score de risque clinique de récurrence selon Predict	p=0,93	p<0,0001
Mammaprint	p=1,0	p=0,0001
Récidive	p=0,54	p<0,0001

Corrélation entre le choix thérapeutique et le score génomique

En reprenant uniquement les patientes à risque clinique faible selon MyMammaprint (64%), on remarque que 5% des patientes, âgées entre 35 et 78 ans, ont reçu une chimiothérapie. La plupart d'entre elles étaient asymptomatiques (58,9%) avec une tumeur de type canalaire (94%), de grade 2 (65%), classifiées T1 (94%) et N0 (82%) avec un indice de prolifération entre 10 et 30% (59%). Cependant, 47% d'entre elles étaient classifiées à haut risque clinique selon Predict Breast et 35% étaient à risque clinique intermédiaire.

Parmi les 25% de patientes, âgées entre 44 et 78 ans, présentant selon Predict Breast un risque clinique faible, 2,8% ont quand même reçu de la chimiothérapie. Leurs tumeurs étaient aussi bien canalaire que lobulaires ou non spécifiques. Elles étaient asymptomatiques et présentaient des tumeurs de tous grades confondus, classifiées majoritairement T1N0 avec un Ki67 entre 10 et 30%.

On remarque que 20% des patientes considérées à faible risque selon MyMammaprint étaient classifiées à haut risque clinique selon Predict Breast. Cependant, pour l'ensemble des patientes considérées à faible risque selon Predict Breast, il n'y avait pas de discordance par rapport au MyMammaprint.

Nous avons réalisé 29 signatures génomiques au sein de notre population ayant permis d'éviter une chimiothérapie chez 13 d'entre elles.

En ce qui concerne les scores d'évaluation clinique du risque de récurrence, les deux algorithmes proposés (Predict Breast et MyMammaprint) ont confirmé significativement le caractère à haut risque des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie. Par ailleurs, ils n'influencent aucunement le moment d'administration de la chimiothérapie.

Malheureusement, seule une très faible proportion de patientes au sein de notre population a bénéficié d'une signature génomique par Mammaprint (5,3%), ne nous permettant pas de tirer de conclusions statistiquement significatives. Ce faible échantillon a tout de même permis de confirmer que, dans notre population, la décision thérapeutique était bien corrélée au résultat génomique du test.

En ce qui concerne le taux de récurrence, il est significativement plus élevé chez les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie, ce qui semble logique étant donné qu'il s'agit de tumeurs plus volumineuses et plus agressives.

DISCUSSION

Les analyses statistiques ont confirmé l'importance de l'âge, du score de performance selon OMS, du statut ménopausique, de la présence de symptômes au diagnostic, de la taille tumorale, et tout particulièrement du statut ganglionnaire, du grade histopathologique et du Ki67 dans la prise de décision thérapeutique quant à l'indication d'une chimiothérapie, qu'elle soit adjuvante ou néoadjuvante. Il est donc primordial de considérer l'ensemble de ces facteurs lors de la prise de décision thérapeutique en commission multidisciplinaire.

En ce qui concerne les scores cliniques d'évaluation du risque potentiel de récurrence, il semblerait que Predict Breast soit plus sensible et associé à une prescription plus rationnelle de chimiothérapie, étant donné que, contrairement au MyMammaprint, il tient compte du Ki67, de l'âge, du statut ménopausique et du caractère symptomatique. Predict Breast a d'ailleurs permis, dans notre analyse, de classer davantage de tumeurs comme étant à haut risque clinique potentiel de récurrence, avec une bonne corrélation par rapport à la prescription de chimiothérapie.

Selon l'étude MINDACT⁽³⁾, la signature génomique permet d'éviter l'usage de la chimiothérapie chez 46% des patientes à risque clinique de récurrence élevé. Dans notre étude, les décisions thérapeutiques prises sur la base des caractéristiques histopathologiques ont évité une chimiothérapie chez 57,6% des patientes. Nous pouvons donc penser que, malgré une utilisation peu étendue des signatures génomiques dans notre centre, nous ne faisons actuellement pas de surtraitement par chimiothérapie.

Ces résultats confirment que notre prise de décision thérapeutique actuelle, basée sur les caractéristiques clinico-pathologiques de la tumeur, est adéquate et permet une prescription justifiée de la chimiothérapie.

CONCLUSION

Le cancer du sein reste la tumeur la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme avec 10.500 nouveaux cas par an en Belgique⁽¹⁾. Dans 80% des cas, les tumeurs sont hormonosensibles. Diagnostiquées à un stade localisé, elles sont de bon pronostic mais leur risque de récurrence à 5 à 10 ans reste non négligeable, de l'ordre de 20%⁽¹⁾. Les traitements complémentaires à la chirurgie (radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie) tentent de réduire ce risque de récurrence. Seule une faible proportion de patientes verra un bénéfice net d'une chimiothérapie elle-même à risque de toxicité aiguë et chronique. L'enjeu des cliniciens est de sélectionner ces patientes à haut risque de récurrence, chez qui le bénéfice apporté par la chimiothérapie sera supérieur au risque de toxicités.

Cette étude révèle que la décision thérapeutique basée actuellement sur l'ensemble des caractéristiques clinico-pathologiques est un outil majeur qui n'aboutit pas à un surtraitement. Des scores cliniques ont donc été développés, dont le Predict Breast semblant être le plus performant, permettant de ne pas omettre un des paramètres clinico-biologiques. Une réalisation systématique, comme proposée par l'ASCO, d'une signature génomique pourrait être remise en question par ces résultats. Cependant, la réalisation d'un Mammaprint garde toute son importance dans certaines situations cliniques spécifiques, discutées en commission multidisciplinaire et uniquement chez des patientes ménopausées à risque clinique potentiellement élevé de récurrence.

RÉFÉRENCES

1. «Pink Ribbon Belgium.» Consulté le 9 mai 2024. Disponible sur: <https://pink-ribbon.be/fr/sur-le-cancer-du-sein/cijfers-over-borstkanker-1>
2. Whitworth P, Beitsch PD, Pellicane JV *et al.* Age-Independent Preoperative Chemosensitivity and 5-Year Outcome Determined by Combined 70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29:4141-4152.
3. Audeh W, Blumencranz L, Kling H *et al.* Prospective Validation of a Genomic Assay in Breast Cancer: The 70-gene MammaPrint Assay and the MINDACT Trial. *Acta Med Acad.* 2019; 48(1):18-34.
4. Soliman H, Shah V, Srkalovic G *et al.* MammaPrint guides treatment decisions in breast Cancer: results of the IMPACT trial. *BMC Cancer.* 2020; 20:81.
5. Puppe J, Seifert T, Eichler C *et al.* Genomic Signatures in Luminal Breast Cancer. *Breast Care.* 2020; 15:355-365.
6. Westphal T, Gampenrieder SP, Balic M *et al.* Transferring MINDACT to Daily Routine: Implementation of the 70-Gene Signature in Luminal Early Breast Cancer – Results from a Prospective Registry of the Austrian Group Medical Tumor Therapy (AGMT). *Breast Care.* 2022; 17:1-9.
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J *et al.* MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8):717-729.
8. MyMammaPrint [Internet]. Disponible sur: www.mymammaprint.com/
9. Predict Breast. PREDICT: Breast cancer prognosis [Internet]. Disponible sur: <https://breast.predict.nhs.uk/>



CONTACT / RENDEZ-VOUS GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 79
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 10
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 30
CENTRE MÉDICAL CHC AYWAILLE	04 384 53 38
CENTRE MÉDICAL CHC	04 263 30 63
GRÂCE-HOLLOGNE	
CENTRE MÉDICAL CHC LIÈGE	04 223 73 37
PRÉMONTRÉS	
CENTRE SANTÉ 98	04 325 05 98

À propos d'un cas de pancréatite immuno-induite chez une patiente porteuse d'un carcinome urothélial métastatique



Drs Guillaume Bastens, Boris Bastens, Philippe Leclercq, Olivier Plomteux – service de gastroentérologie

Dr Noëlla Bletard – service d'anatomopathologie

Drs Geoffrey Matus, Christian Focan – service d'hémo-oncologie

Dr François Jehaes – service de chirurgie abdominale

Dr François Renier – service de médecine nucléaire

INTRODUCTION

Depuis quelques années, les traitements par immunothérapie se sont avérés très efficaces dans la prise en charge de divers types de cancers.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICIs) inhibent le fonctionnement des freins naturels du système immunitaire et rétablissent ainsi l'activité des lymphocytes T antitumoraux ⁽¹⁾. Ces ICIs sont associés à des effets secondaires peu fréquents mais qui peuvent se révéler sévères ⁽²⁾.

Nous rapportons un cas de pancréatite immuno-induite (PII) de présentation atypique chez une patiente souffrant d'un carcinome urothélial disséminé.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 51 ans avec un historique de syndrome de Lynch (MLH1).

En 2010, elle subit une hémicolectomie droite pour un adénocarcinome colique ainsi qu'une ovariectomie prophylactique.

En mai 2019, elle est opérée d'une urétéronéphrectomie gauche pour un carcinome urothélial de stade pT1N0. Hélas, le bilan réalisé en septembre 2019 par PET-CT a mis en évidence trois métastases pulmonaires et une carcinomatose péritonéale sévère confirmée par biopsie avec ascite (figure 1 A).

Six cures de chimiothérapie à base de cisplatine et gemcitabine furent administrées avec une excellente réponse métabolique. Le PET-CT de février 2020 montrant la persistance de 2 nodules pulmonaires et d'un infiltrat péritonéal, un traitement complémentaire par pembrolizumab fut initié (200 mg toutes les 3 semaines). Le bilan oncologique était dès lors négatif aux contrôles de juillet et octobre 2020 (figure 1 B).

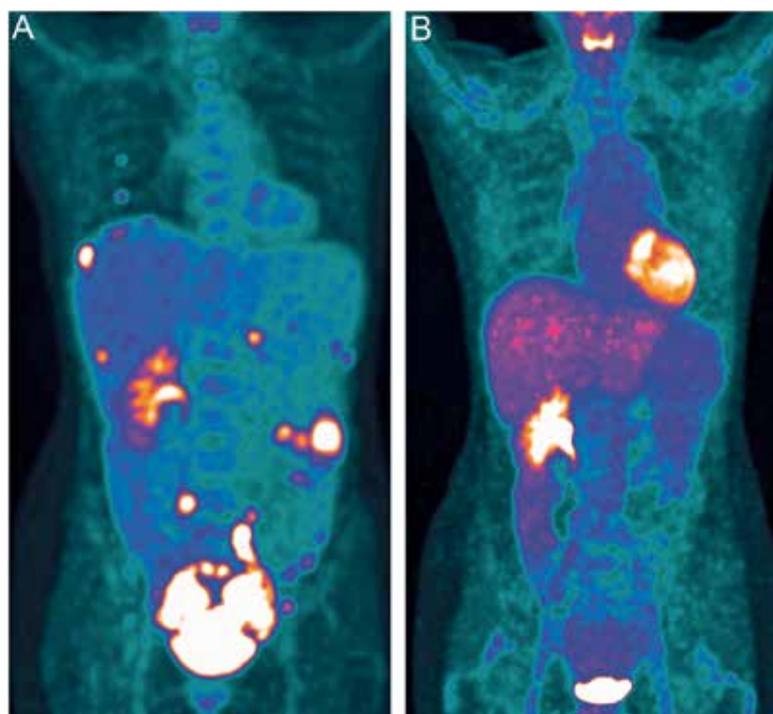


figure 1 – PET-scans septembre 2019 et juillet 2020. Dissémination métastatique abdominale et pulmonaire (A : septembre 2019) et rémission complète (B : juillet 2020); noter image identique en juillet 2024.

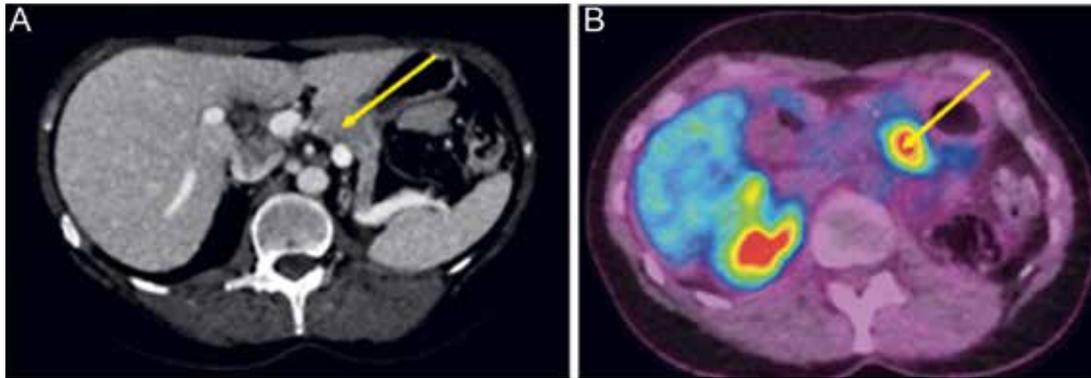


figure 2 – Coupes axiales du CT (A) et du PET-CT (B) injecté illustrant la lésion hypermétabolique de 2,9 cm de la région corporeo-caudale du pancréas (flèches jaunes) (mai 2021).

Malheureusement, le PET-CT effectué en mai 2021 révéla une lésion hyperfixante de 2-3 cm au niveau du corps et de la queue du pancréas (figure 2). Le scanner montrait une masse hypodense du corps pancréatique responsable d'une atrophie parenchymateuse et d'une dilatation canalaire en amont (figure 2). La patiente était totalement asymptomatique et les tests de laboratoire étaient normaux, y compris le CA19-9. Les sérologies étaient négatives, de même que le dosage des IgG4.

L'écho-endoscopie réalisée confirmait la présence d'une lésion hypodense bien délimitée; une biopsie à l'aiguille a alors été réalisée. Les images histologiques et immuno-histochimiques étaient en faveur d'un adénocarcinome d'origine pancréatique primitive, bien différencié.

Sur base de l'imagerie et des analyses histologiques, le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique était retenu et, après discussion multidisciplinaire, il était décidé de proposer une pancréatectomie caudale avec splénectomie. Cette intervention était réalisée en juin 2021 avec des suites simples. L'analyse histologique de la pièce chirurgicale a montré d'importants remaniements fibreux et fibroblastiques avec une réduction du nombre d'acini pancréatiques ainsi que la présence d'éléments inflammatoires mononucléés associés à des polynucléaires

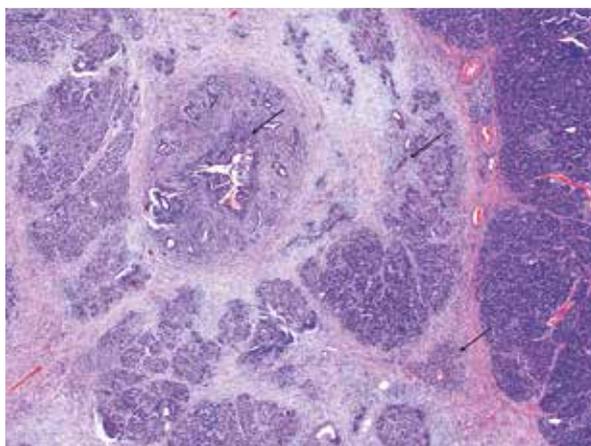


figure 3 – Images typiques de pancréatite chronique de type II auto-immune avec fibrose dense (flèche rouge) et infiltrat acinaire par des lympho-plasmocytes et des granulocytes (flèches noires).

neutrophiles au pourtour des canaux, au sein de leur lumière et au sein du parenchyme pancréatique (figure 3). On ne retrouvait pas de lésion atypique ou néoplasique.

Sur base de l'analyse histologique, on a conclu à une pancréatite auto-immune de type 2.

L'immunothérapie était reprise un mois plus tard, et après une seule perfusion la patiente était de nouveau hospitalisée pour des douleurs épigastriques avec élévation de la lipasémie à 430 U/L. Le diagnostic de pancréatite aiguë était confirmé par le scanner abdominal.

Le traitement fut dès lors définitivement interrompu. La patiente développera un diabète nécessitant la prise de biguanides à partir d'octobre 2021.

Enfin, il est intéressant de noter que la patiente suivie par PET-CT tous les 6 mois n'a jamais présenté de signes de récurrence de pancréatite et par ailleurs, le dernier PET-CT réalisé en juillet 2024 reste résolument négatif sur le plan oncologique! (figure 1 B)

DISCUSSION

Cette patiente a été opérée d'une pancréatectomie caudale en raison de la découverte d'une masse pancréatique très suspecte. En effet, cette patiente était porteuse d'un syndrome de Lynch, avait été opérée d'une néoplasie colique et était en traitement pour une récurrence de tumeur urothéliale. Le PET-CT montrait une hyperfixation pancréatique et la biopsie pancréatique était en faveur d'un adénocarcinome.

L'analyse histologique de la pièce opératoire, par contre, montrait un aspect de pancréatite auto-immune de type II, la recherche des IgG4 restant négative.

L'étiologie la plus probable est donc celle d'une atteinte pancréatique secondaire au traitement par pembrolizumab. Cette hypothèse est encore renforcée par la survenue d'une récurrence de pancréatite aiguë lors de la reprise d'une unique infusion.

La survenue d'une atteinte pancréatique (pancréatite aiguë, ou élévation de la lipasémie) est un effet secondaire rare des traitements par ICIs (1,05-7%)⁽³⁾.

Dans une étude rétrospective incluant 2.279 patients traités par immunothérapie, Abu-Sbeih rapportait 82 patients (4%) présentant une réaction pancréatique, dont plus de la moitié (50 patients) présentait une élévation asymptomatique des lipases; les anomalies au scanner étaient présentes chez moins de 25% des patients symptomatiques⁽⁴⁾.

Dans une revue récente concernant 50 études randomisées, incluant 35.223 patients, Zhang *et al.* retrouvaient une incidence de 2,22% de pancréatite chez les patients traités par ICIs⁽⁵⁾. Par contre, cette incidence montait à 3,76% quand deux molécules étaient associées⁽⁵⁾.

La revue de la littérature ne rapporte que quelques rares cas de patients ayant présenté une masse pancréatique apparue dans le décours d'une immunothérapie. Kakuwa *et al.* ont rapporté le cas d'un patient de 70 ans ayant développé une masse pancréatique, ayant répondu favorablement à un traitement par corticoïdes⁽⁶⁾.

Actuellement les *guidelines* internationaux ne recommandent pas le dosage systématique des enzymes pancréatiques chez les patients recevant des ICIs⁽⁷⁾. Par contre, les symptômes cliniques de pancréatite doivent être recherchés de façon systématique avant et après l'administration des ICIs. Les dosages enzymatiques et un contrôle du CT-scanner abdominal doivent être réali-

sés si le tableau clinique laisse suspecter une pancréatite immuno-induite et un traitement par corticostéroïdes doit être initié rapidement⁽⁵⁾.

Sur le plan carcinologique, on notera l'évolution exceptionnellement favorable de cette personne porteuse d'un carcinome urothélial largement disséminé, mais mise en rémission complète au long cours après un traitement court par ICIs, ce traitement ayant par ailleurs dû être interrompu par la survenue d'une PII⁽⁸⁾.

CONCLUSION

Nous rapportons l'observation rare d'un cas de pancréatite auto-immune se présentant sous la forme d'une « tumeur » de la queue du pancréas chez une patiente par ailleurs traitée pour un carcinome urothélial largement disséminé. L'évolution fut favorable tant sur le plan de la « tumeur » nécessitant une résection que sur le plan du cancer disséminé. Le pembrolizumab fut donc responsable à la fois de la PII et de la mise en rémission complète au long cours du carcinome.

Malgré le caractère exceptionnel de la PII après traitement par ICIs (de l'ordre de 2%), le clinicien en charge du traitement médical doit donc penser à rechercher les symptômes de pancréatite éventuelle et agir en conséquence.

RÉFÉRENCES

1. Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulators cells. *Immunol Cell Bio* 2018; 96(1):21-33.
2. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39(36):4073-126.
3. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K *et al.* Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2019; 19(4):587-94.
4. Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y *et al.* Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):31.
5. Zhang T, Wang Y, Shi C *et al.* Pancreatic injury following immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13:955701.
6. Kakuwa T, Hashimoto M, Izumi A *et al.* Pembrolizumab-related pancreatitis with elevation of pancreatic tumour markers. *Respirol Case Rep.* mars 2020; 8(2):e00525.
7. Barnes Rogers B, Cuddahy T, Zawislak C. Management of Acute Pancreatitis Associated With Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol* 2020; 11(1):49-62.
8. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ *et al.* European Association of Urology. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol* 2023; 84(1):49-64.



CONTACT / RENDEZ-VOUS GASTROENTÉROLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 09
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

Hormonothérapie et cancer du sein

Si l'hormonothérapie est fort heureusement moins lourde que la chimiothérapie pour le patient, la gestion et la compliance au traitement sont parfois compliquées. Nous proposons un accompagnement spécifique pour ces patientes sous forme d'ateliers, notamment afin de mieux composer avec les effets du traitement.

Plusieurs thématiques sont abordées, avec chaque fois plusieurs dates :

- Ma mémoire
- Ma peau
- Intimité et sexualité
- Mise en mouvement
- Dans mon assiette
- Estime de soi
- Ma boussole intérieure

CHC.be

HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER DU SEIN



Le Groupe santé CHC vous propose une série d'ateliers afin de mieux composer avec les effets du traitement.

- > Jeudi 9 janvier 2025
- > Jeudi 17 avril 2025
- de 13h30 à 15h
- MISE EN MOUVEMENT**
- > Lundi 27 janvier 2025
- de 10h à 12h
- MA MÉMOIRE**
- > Vendredi 7 février 2025
- > Mardi 20 mai 2025
- de 13h à 15h30
- DANS MON ASSIETTE & ESTIME DE SOI**
- > Mardi 11 février 2025
- de 13h à 15h
- MA PEAU**
- > Jeudi 6 mars 2025
- de 9h à 11h
- INTIMITÉ ET SEXUALITÉ**
- > Jeudi 20 mars 2025
- > Jeudi 5 juin 2025
- de 9h à 11h
- MA BOUSSOLE INTÉRIEURE**

À L'ESPACE +
allée des Calamites 8 • 4000 Liège

→ PAF : 2,50€/atelier
Sur inscription : espaceplus@chc.be
Information : 0486 24 89 42
(Maude Vanderveken)



CHC
GROUPE SANTÉ

Votre hôpital
est membre
du réseau de santé





ESPACE +

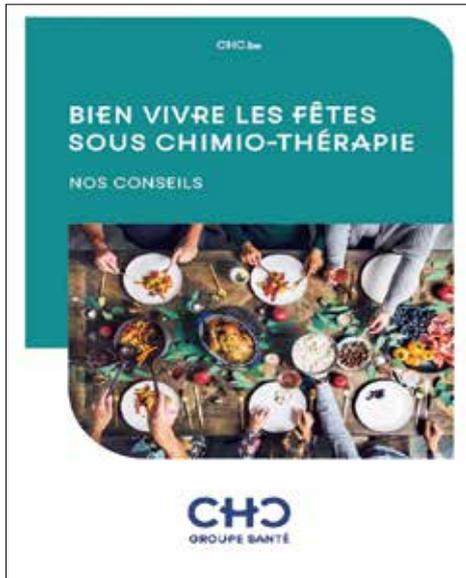
© CHC Communication

Movember

À l'occasion de *Movember*, mois de sensibilisation au cancer de la prostate, les urologues, oncologues, radiothérapeutes en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate ont pris la pose et porté la moustache !



Les menus de fêtes, également pour les patients sous chimiothérapie



Préférer des aliments qui stimulent l'appétit, choisir parmi les saveurs et textures tolérées, minimiser les portions, composer avec les altérations du goût... Les diététiciennes ont édité une brochure à destination des patients sous chimiothérapie. Elle contient toute une série de conseils pratiques pour adapter les menus de fêtes mais aussi des recettes alléchantes.

À titre d'exemple en entrée : le carpaccio de saumon fumé, avocat et sorbet de mangue, et en dessert : le biscuit roulé chocolat noisette. Bon appétit !

Carpaccio de saumon fumé, avocat et sorbet de mangue



Ingrédients :

- 8 tranches de saumon fumé
- 300g de mangue surgelée
- 150ml de jus de pomme
- 2 avocats
- Graines de sésame noir (décoration)



4 portions



15 min.

Préparation :

Nettoyez et coupez l'avocat en lamelles. Coupez le saumon en bandelettes (\pm 2cm d'épaisseur).

Pour réaliser le sorbet, sortez les mangues du congélateur. Dans un blender, ajoutez les mangues et le jus de pomme. Attendez 5 minutes puis mixez jusqu'à obtention d'un sorbet lisse. Si celui-ci vous semble trop liquide, replacez le au congélateur 15 minutes avant de servir.

Dressez en 4 parts égales en alternant lamelles d'avocat et lamelles de saumon. Ajoutez une boule de sorbet par-dessus.

Décorez avec quelques graines de sésame noir.



Mes collègues, ces héros Morgan Collin, data manager, mis à l'honneur par le Dr Geoffrey Matus



Aides-soignants, infirmiers, kinésithérapeutes, médecins, technologues, tous sont animés par une passion commune : contribuer au bien-être individuel et collectif. Un engagement qui se poursuit sans relâche, y compris durant les fêtes de fin d'année, où leur présence et leur dévouement sont plus précieux que jamais.

Mettre en lumière ces femmes et ces hommes qui, par leur engagement, constituent des exemples dans le secteur des soins de santé, c'était l'objectif de l'opération *Mes collègues, ces héros!*, organisée début décembre 2024 par la Fondation Roi Baudouin en partenariat avec SudInfo. En cette période de fin d'année où la solidarité et la chaleur humaine revêtent une importance particulière, la Fondation Roi Baudouin souhaitait rappeler que ces héros du quotidien, qui travaillent souvent dans des conditions difficiles, méritent non seulement la reconnaissance, mais aussi le soutien tangible de la population. L'initiative *Mes collègues, ces héros!* poursuivait plusieurs objectifs : rendre hommage aux professionnels des soins de santé et contribuer à améliorer leur bien-être au travail au travers d'une triple récompense : une mise à l'honneur dans les pages de La Meuse, une séance bien-être aux thermes de Chaudfontaine et un don financier de 1.500€ de la Fondation Roi Baudouin pour soutenir un projet bien-être au travail dans le service du lauréat.

Pratiquement, le concours était ouvert à tous les hôpitaux francophones de la Province de Liège. Inscrits par leurs collègues, parfois à leur insu, environ 150 collègues-héros ont été départagés par un jury indépendant qui a retenu 10 lauréats, dont 6 sont issus de notre groupe. Parmi eux, Morgan Collin, data manager, a été proposé par le Dr Geoffrey Matus, oncologue à la Clinique CHC MontLégia.

Pourquoi ?

Outre les chiffres, les statistiques, les encodages ou les inclusions dans les études, cet homme est passionné par le rapport humain et le contact avec les patients. Il pousse l'excellence à aller chercher lui-même les dernières études en cours pour pouvoir faire profiter aux patients des dernières molécules disponibles ou en cours d'essai clinique. Travailler avec lui est un gage de sécurité. Il est rare, aujourd'hui, de pouvoir travailler en toute confiance avec un collaborateur aux compétences humaines et scientifiques pareilles, explique Geoffrey Matus. Il est effectivement d'une compétence scientifique hors pair. Il n'hésite pas à se former et à rester à la pointe des nouveautés thérapeutiques en cours et à venir. Et son rapport humain avec les patients oncologiques est remarquable. Il cherche toujours ce qu'il y a de plus novateur pour le patient. Il a une conscience professionnelle étonnante et toujours au bénéfice du patient. Il a aussi un relationnel humain formidable. Travailler sans lui serait impossible. C'est, pour moi, une manière de le remercier pour tout ce qu'il fait pour moi car il impacte ma pratique professionnelle tous les jours. C'est un grand homme, très humain, excessivement discret et humble.

L'avis de l'intéressé

J'ai été surpris d'apprendre que le Dr Matus m'avait inscrit mais ça ne m'étonne pas de lui, explique Morgan Collin en souriant. C'est vrai que je m'occupe de la gestion des études cliniques et que j'aime bien aller chercher ailleurs pour voir ce qu'il se passe.

Le Grant offert par la Fondation Roi Baudouin servira à améliorer la salle de sport de revalidation oncologique avec des tapis de course et des vélos d'intérieur. La salle est correcte mais pourrait être améliorée pour le bien-être des patients mais aussi des membres du personnel...



- **QUALITÉ**
- **RAPIDITÉ**
- **DISPONIBILITÉ**

24h/24 > 7j/7 • 04 355 63 00

accès prioritaire pour les médecins généralistes

**Plus de 30 centres
de prélèvements**

Retrouvez la liste sur www.chc.be/laboratoire



Envie de collaborer avec le laboratoire du Groupe santé CHC ?

> Sandrine Devivier ~ 04 355 63 14 ~ sandrine.devivier@chc.be

NOUS PRENONS SOIN DE VOUS



NOUVEAU NUMÉRO D'APPEL RÉSERVÉ AUX GÉNÉRALISTES

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



Clinique CHC MontLégia

> **TAPEZ 1**

bd Patience et Beaujonc 2
4000 Liège



Clinique CHC Hermalle

> **TAPEZ 2**

rue Basse Hermalle 4
4681 Hermalle /s Argenteau



Clinique CHC Heusy

> **TAPEZ 3**

rue du Naimeux 17
4802 Heusy



Clinique CHC Waremme

> **TAPEZ 4**

rue E. de Sélys-Longchamps 47
4300 Waremme