

ACTUALITÉS

HÉMATO-ONCOLOGIQUES

Juin
2024

#14

PÉRIODIQUE
SEMESTRIEL

FOCUS SUR

NOUVEAUTÉS

DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS
PULMONAIRE, MAMMAIRE,
GYNÉCOLOGIQUE, PROSTATIQUE
ET VÉSICAL

LE POINT SUR

- INTERPRÉTATION DE
L'HÉMOGRAMME
- LES EFFETS SECONDAIRES
MÉCONNUS DE
L'IMMUNOTHÉRAPIE

CHO
GROUPE SANTÉ

ACTUALITÉS HÉMATO-ONCO- LOGIQUES DU GROUPE SANTÉ CHC

- 4** **Interprétation de l'hémogramme**
Dr Quentin Perlot, hématologie
- 8** **Le bilan d'hémostase préopératoire en pédiatrie**
Dr Lucie Rouffiange, hématologie pédiatrique; Dr Mathieu Georges, anesthésiste pédiatrique
- 11** **Cancer pulmonaire: espoirs nouveaux ?**
Drs Maryam Bourhaba et Christian Focan, hématologie
- 14** **Actualités en oncologie mammaire**
Dr Marie-Pascale Graas, hématologie
- 18** **Actualités en cancer gynécologique: ESMO 2023**
Dr Marie-Pascale Graas, hématologie
- 21** **Actualités dans le cancer de prostate**
Dr Lyonel Herman, hématologie
- 26** **Prise en charge actuelle de la pathologie tumorale vésicale: le point de vue de l'oncologue**
Dr Lyonel Herman, hématologie
- 31** **À propos des effets secondaires encore méconnus de l'immunothérapie du cancer**
Dr Marie Scheen, hématologie
- 35** **Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de points de contrôle (IPC)**
Célia Kaynak, étudiante en pharmacie
- 37** **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, CSJ Dolhain,
Daniel Ghaye, Mosa Ballet
School, 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

Voici déjà notre 14^e volume consacré aux actualités en hématologie et en oncologie.

Les hématologues nous présenteront des informations pratiques concernant d'abord l'interprétation pointue d'un « simple hémogramme » (Dr Quentin Pirlot) ainsi que des mesures préventives nécessaires pour préparer un enfant à une intervention chirurgicale (Dr Lucie Rouffiangue).

Nous verrons aussi toute l'importance d'assister à des congrès internationaux où sont présentés avant publication les derniers résultats d'études qui modifieront nos paradigmes quotidiens de traitement.

C'est ainsi que les présentations concernant les cancers pulmonaires délivrées lors de l'ESMO 2023 et ASCO 2024 sont résumées par les Drs Bourhaba et Focan. On y découvre que l'administration précoce et/ou le type d'immunothérapie modifient le pronostic non seulement du cancer pulmonaire non à petites cellules, mais aussi, nouveauté significative, du cancer pulmonaire à petites cellules.

Le Dr Marie-Pascale Graas de son côté développera les nouveautés thérapeutiques confirmées au Congrès ESMO 2023 dans les domaines des cancers de la femme (sein et gynéco).

Dans le cancer mammaire, la place de l'immunothérapie en néoadjuvante se confirme progressivement même dans les tumeurs triple négatives. En adjuvant, les inhibiteurs de cytokines (CDK4/6) associés à l'hormonothérapie continuent à se positionner dans les cancers du sein RH+ à haut risque. Enfin en phase métastatique, l'ère des conjugués anticorps-médicaments (CAM) s'ouvre largement vu les résultats impressionnants obtenus en termes de survie.

Le Dr Lyonel Herman fera aussi le point sur les actualités présentées au même congrès dans les cancers de la prostate et de la vessie.

Le traitement du cancer de la prostate, notamment au stade métastatique, a considérablement évolué ces dernières années vers une approche multimodale. Dans les années à venir, la médecine nucléaire avec les techniques diagnostiques du PET-scan PSMA et les radionucléides vont en modifier la prise en charge.

Dans le cancer de la vessie, l'immunothérapie se profile désormais en néoadjuvant pour des tumeurs localement avancées tandis que l'immunothérapie et les CAM montrent leur efficacité en termes de survie sans progression, soit en adjuvant ou en phase métastatique.

Dans le paysage en évolution constante des traitements contre le cancer, on voit en effet que les CAM apparaissent comme une catégorie de traitements prometteuse. Ils combinent la puissance des médicaments cytotoxiques et la sélectivité des anticorps monoclonaux, offrant une nouvelle approche de la thérapie ciblée. Ils pourraient révolutionner très prochainement le traitement ciblé de toute une série d'indications non oncologiques.

Le traitement médical du cancer a évolué au cours des quinze dernières années. L'immunothérapie est devenue le garant d'une évolution plus favorable de la plupart des cancers. Mais cette nouvelle approche a engendré des effets secondaires jusqu'alors inconnus des thérapeutes. Le Dr Marie Scheen nous dressera un tableau des effets secondaires multiples de ces traitements. Ces effets non désirés apparaissent généralement au cours de la phase d'induction, typiquement dans les 6 à 12 semaines et parfois jusqu'à 1 an après l'arrêt de l'immunothérapie. Tous les organes peuvent être atteints.

Célia Kaynak a rédigé son travail de fin d'études en pharmacie notamment sur les interactions pharmacologiques entre les médicaments d'administration quotidienne, tels les inhibiteurs de la pompe à protons, le paracétamol ou certains antibiotiques, et les inhibiteurs des points de contrôle et l'immunothérapie au sens large. Cette information revêt une importance particulière.

Parmi les « news », nous ferons la part belle aux diverses initiatives au profit de l'Espace+ et de Relais pour la Vie. Les conférences seront également rappelées.

Bonne lecture.

Interprétation de l'hémogramme



Dr Quentin Perlot

service d'hémo-oncologie

1 – INTRODUCTION

L'hémogramme permet une évaluation, dans une certaine limite, de l'hématopoïèse via le comptage et l'analyse morphologique des cellules matures circulantes dans le sang périphérique.

L'interprétation de l'hémogramme, exercice quotidien de tout médecin, nécessite une analyse méthodique, globale et critique à intégrer au contexte clinique du patient et aux conditions du prélèvement sanguin.

VALEURS NORMALES DE L'HÉMOGRAMME

Hémoglobine	12 – 16,5 g/dL ♂ 12 – 16,0 g/dL ♀
Hématocrite	40 – 49%L ♂ 35 – 48%L ♀
Volume globulaire moyen	85 – 95 μ^3
Réticulocytes	25.000 – 95.000/ μ L
Globules blancs	4.000 – 10.000/ μ L
Neutrophiles	1.500 – 7.000/ μ L
Eosinophiles	50 – 500/ μ L
Basophiles	0 – 200/ μ L
Monocytes	200 – 1.000/ μ L
Lymphocytes	1.000 – 4.000/ μ L
Plaquettes	150.000 – 400.000/ μ L

2 – ANOMALIES DES GLOBULES ROUGES

2.1. Anémies isolées

Les anémies peuvent être d'origine centrale, impliquant un défaut de production des globules rouges, d'origine périphérique, impliquant soit des pertes (hémorragie), soit une destruction (hémolyse) ou encore une séquestration splénique (hypersplénisme), ou d'origine mixte (périphérique et centrale à la fois).

Deux paramètres sont essentiels à l'orientation diagnostique des anémies :

1. la réticulocytose absolue,
2. le volume globulaire moyen.

La réticulocytose absolue permet de définir le caractère régénératif (périphérique) (>95.000 réticulocytes/ μ L) ou arégénératif (central) (<95.000 réticulocytes/ μ L) de l'anémie. La réticulocytose absolue, ne faisant pas partie de l'hémogramme de base, devra être demandée ou ajoutée dans tout bilan d'anémie.

Le volume globulaire moyen permet par l'évaluation de la taille des globules rouges d'orienter vers différentes causes d'anémie.

2.1.1. Anémies arégénératives microcytaires

Elles sont le plus souvent causées par une carence martiale absolue sur perte ou malabsorption du fer ou causées par une carence martiale fonctionnelle, secondaire à un syndrome inflammatoire chronique entraînant une majoration de la ferritine et une diminution du fer libre disponible pour l'érythropoïèse. Les anémies sur carence martiale (absolue ou fonctionnelle) s'accompagnent régulièrement d'une thrombocytémie réactionnelle pouvant parfois dépasser le million de plaquettes/ μ L. Elles ne justifient généralement pas de bilan en hématologie mais le plus souvent en gastroentérologie et gynécologie.

2.1.2. Anémies arégénératives normocytaires

Elles sont de causes multiples :

- insuffisance rénale par déficit de production d'érythropoïétine (EPO)
- syndrome inflammatoire débutant
- envahissement médullaire par des cellules tumorales (hémopathies de type myélome, lymphome, etc. et cancers solides métastatiques)
- hémorragie récente

2.1.3. Anémies arégénératives macrocytaires

Elles sont souvent provoquées par des carences vitaminiques B9 – acide folique et/ou B12 – cyanocobalamine par manque d'apports alimentaires, éthylysme ou mal-absorption digestive (chirurgie bariatrique, en particulier le bypass gastrique, gastrectomie, maladie de Biermer).

Une myélodysplasie doit être suspectée en l'absence de carence vitaminique et d'éthylysme et peut justifier un examen médullaire.

La carence en cuivre en est également une cause rare.

Enfin, certaines médications chroniques induisent une macrocytose pouvant aller jusqu'à une anémie macrocytaire (méthotrexate, hydroxy-urée, etc.).

2.1.4. Anémies régénératives microcytaires

Il s'agit le plus souvent de pathologies héréditaires du globule rouge telles que la drépanocytose, thalassémie, sphérocytose, etc.

2.1.5. Anémies régénératives normo-macrocytaires

Il s'agit de causes périphériques, principalement les hémorragies et hémolyses. Les réticulocytes ayant un volume globulaire supérieur aux globules rouges matures, une réticulocytose nettement majorée entraînera une majoration du volume globulaire moyen (pseudomacrocytose).

2.2. Polyglobulies

Les conditions de prélèvement sont dans ce cas importantes à considérer avant de conclure à une polyglobulie. La majorité des prélèvements sanguins étant réalisés à jeun, cela induit une hémococoncentration, avec pour conséquence une augmentation artificielle de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine. Un prélèvement sanguin après ingestion d'un repas et hydratation permet de démasquer ces pseudo-polyglobulies.

Les polyglobulies vraies sont quant à elles à diviser en deux catégories :

- polyglobulies primaires
- polyglobulies secondaires

Les polyglobulies primaires sont rares et principalement représentées par la maladie de Vaquez qui peut également s'accompagner d'une thrombocytémie, voire d'une légère leucocytose.

Les polyglobulies secondaires sont relativement fréquentes et réactionnelles à une pathologie sous-jacente induisant le plus souvent une hypoxie (syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie cyanogène, intoxication au CO, etc.) et d'autres causes exceptionnelles.

3 – ANOMALIES DES PLAQUETTES

3.1. Thrombopénies

Dans le cas d'une thrombopénie isolée, sans signe de diathèse hémorragique, il est nécessaire d'exclure en premier lieu une pseudo-thrombopénie secondaire à une activation et agrégation plaquettaire dans le tube EDTA. La formule microscopique permet de confirmer l'hypothèse. L'absence d'agrégat plaquettaire dans un tube citraté confirme définitivement ce diagnostic.

Le bilan d'une thrombopénie en hématologie n'est généralement justifié qu'en dessous de 80 à 100.000 plaquettes/ μ L.

Les thrombopénies peuvent être d'origine centrale ou périphérique. Il n'existe aucun test sanguin permettant avec certitude une discrimination entre une origine centrale ou périphérique.

Les thrombopénies centrales peuvent être chimio-induites ou médicamenteuses, secondaires à un envahissement médullaire par des cellules tumorales (hémopathies malignes le plus souvent, myélodysplasie, leucémies, etc.) ou à de rares pathologies affectant les mégacaryocytes (purpura amégacaryocytaire, etc.).

Les thrombopénies périphériques sont d'étiologies multiples :

- hypersplénisme (hépatopathies chroniques, cirrhose, etc.)
- immunes (purpura thrombopénique idiopathique ou PTI, paranéoplasiques, médicamenteuses, connectivites, etc.)
- infectieuses (virus)

3.2. Thrombocytémies

Elles sont le plus souvent réactionnelles sur carence martiale ou syndrome inflammatoire. En l'absence de ces deux causes évidentes, et lorsque le taux est chroniquement (plusieurs prélèvements) supérieur à 450.000 plaquettes/ μL , un bilan en hématologie est recommandé afin d'exclure une thrombocytémie essentielle.

4 – ANOMALIES DES GLOBULES BLANCS

L'analyse des globules blancs ne doit pas s'arrêter aux leucocytes totaux dont la valeur importe peu. La lecture détaillée de la formule leucocytaire est indispensable pour tout hémogramme, même normal. Il est également important de ne tenir compte que des valeurs absolues de chaque sous-type de leucocytes et non pas des valeurs relatives en pourcentage qui peuvent conduire à des erreurs d'interprétation.

4.1. Leucopénies

4.1.1. Neutropénies

Lorsqu'une neutropénie isolée et asymptomatique est mise en évidence, il faut en premier lieu exclure une pseudo-neutropénie, encore appelée trouble de la margination leucocytaire (plus fréquemment rencontrée chez les patients africains), favorisée par les prélèvements sanguins à jeun. Un second prélèvement après ingestion d'un repas avec résolution de la neutropénie permet de confirmer le diagnostic.

Les neutropénies sont régulièrement réactionnelles (infection virale, sepsis sévère, auto-immunité), elles peuvent être également médicamenteuses. En cas de suspicion de neutropénie centrale ou compliquée d'infection sévère ou récurrente, un examen médullaire est requis afin d'exclure une agranulocytose médicamenteuse (colchicine, méthotrexate, métamizole, etc.), une hémopathie sous-jacente comme une myélodysplasie, une leucémie, etc.

4.1.2. Lymphopénies

Les lymphopénies sont le plus souvent réactionnelles dans un contexte viral ou infection chronique (HIV, hépatites virales EBV, CMV, etc.). Elles peuvent également être secondaires à une carence en zinc. Les lymphopénies sont fréquentes en post-chimiothérapie, radiothérapie et chez le patient dialysé.

4.2. Leucocytoses

4.2.1. Neutrophilies

La majorité des neutrophilies sont réactionnelles (infection, inflammation, tabagisme, etc.).

En l'absence de syndrome inflammatoire, de tabagisme et lorsqu'elle est chronique et progressive, une leucémie myéloïde chronique doit être exclue par un hématologue.

4.2.2. Eosinophilies

La majorité des éosinophilies sont réactionnelles (infestation parasitaire, atopie, médicaments, cancers solides, post-vaccin). Elles justifient un bilan internistique ou hématologique lorsqu'elles sont chroniques et significatives (>1.500 éosinophiles/ μL).

4.2.3. Basophilies

Elles s'observent essentiellement dans la leucémie myéloïde chronique.

4.2.4. Monocytoses

Elles sont le plus souvent réactionnelles (infection, inflammation). Lorsqu'elles sont chroniques et supérieures à 1.000 monocytes/ μL , le diagnostic de leucémie myélo-monocytaire chronique doit être évoqué.

4.2.5. Lymphocytoses

Elles sont le plus souvent réactionnelles (infections virales) et dès lors polyclonales.

Une lymphocytose supérieure à $5.000/\mu\text{L}$ sur plusieurs prélèvements justifie la réalisation d'un immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux afin de rechercher une monoclonalité, retrouvée dans les hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique et lymphomes indolents).

5 – BICYTOPÉNIES

Définies par une diminution de deux lignées sanguines :

- hémoglobine <10 g/dL et/ou
- plaquettes $<100.000/\mu\text{L}$ et/ou
- neutrophiles $<1.000/\mu\text{L}$

Elles sont le plus souvent d'origine centrale et doivent faire rechercher une hémopathie maligne (myélodysplasie, leucémies aiguës, etc.) mais également des carences en vitamines B9 – acide folique et/ou B12 – cyanocobalamine ou une aplasie médullaire.

Elles peuvent être également d'origine périphérique de type auto-immune (syndrome d'Evans associant anémie et thrombopénie périphérique) ou secondaire à des

micro-angiopathies thrombotiques [PTT (purpura thrombocytopénique thrombotique), SHU (syndrome hémolytique urémique), associant une anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique de consommation].

6 – PANCYTOPÉNIES

Définies par une diminution des trois lignées sanguines :

- hémoglobine <10 g/dL et
- plaquettes <100.000/ μ L et
- neutrophiles <1.000/ μ L

Elles sont toujours d'origine centrale et doivent faire rechercher en première hypothèse une hémopathie maligne (myélodysplasie, leucémies aigües, etc.). Les pancytopénies peuvent être également d'origine immune (aplasie médullaire), médicamenteuses (chimiothérapies entre autres) et secondaires à des carences en vitamines B9 – acide folique et/ou B12 – cyanocobalamine.

Les pancytopénies justifient un bilan rapide en hématologie.

7 – BLASTOSES

Définies par la présence de blastes (cellules immatures) dans le sang périphérique, ce qui doit dans tous les cas être considéré comme pathologique et justifie un bilan en hématologie en urgence afin d'exclure une hémopathie maligne et une leucémie aigüe en première hypothèse.

CONCLUSION

L'interprétation de l'hémogramme est un exercice quotidien et essentiel dans l'ensemble des spécialités médicales. Elle nécessite une lecture attentive et complète afin d'éviter des erreurs d'interprétation. Elle permet une évaluation indirecte de l'hématopoïèse. La majorité des anomalies de l'hémogramme ne sont pas associées à des hémopathies malignes mais sont réactionnelles et ne requièrent pas forcément une consultation en hématologie. La présence d'une bicytopénie, d'une pancytopénie ou d'une blastose justifie un avis hématologique rapide.



CONTACT / RENDEZ-VOUS HÉMATO-ONCOLOGIE

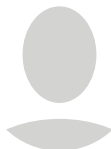
CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 00
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 35
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41

Le bilan d'hémostase préopératoire en pédiatrie : le trajet de soins de Félix



Dr Lucie Rouffiange

pédiatre hémato-oncologue,
responsable de l'hémostase



Dr Mathieu Georges

anesthésiste pédiatrique

Pour illustrer la démarche diagnostique du bilan d'hémostase préopératoire, voici l'histoire de Félix! Félix est âgé de 2 ans et doit bénéficier d'une correction d'uropathie malformative. Il rencontre d'abord le chirurgien pédiatrique qui va réaliser l'intervention chirurgicale et qui, lors de sa consultation de préparation à la chirurgie, lui remet le *Carnet préopératoire pédiatrique*.

QUE CONTIENT LE CARNET PRÉOPÉRATOIRE ?

Ce carnet contient un ensemble d'informations relatives à l'anesthésie et la prise en charge opératoire (consentements, mesures d'hygiène préopératoires, prise en charge de la douleur...). Il devra être complété par les parents de Félix (ou son tuteur légal) et sera à remettre à l'anesthésiste qui verra Félix lors de la consultation préopératoire. Le carnet reprend en effet divers questionnaires, permettant, le plus exhaustivement possible, de compléter les antécédents de l'enfant, ses allergies, ses traitements, etc. Une page dédiée à l'anamnèse de la coagulation, sous forme de questions fermées, retiendra notre attention car c'est sur base de celle-ci que sera réalisé ou non un bilan de coagulation chez l'enfant. La décision de faire un bilan sanguin revient donc à l'anesthésiste qui voit l'enfant en consultation préopératoire (figure 1).

En fonction de cette **anamnèse de la coagulation**, de l'âge de l'enfant et du **type d'intervention chirurgicale** prévue, un bilan sera éventuellement prescrit au décours de la consultation d'anesthésie.

Quatre cas de figures sont possibles :

- 1 – Si l'âge de l'enfant est **supérieur à 1 an**, et si l'anamnèse de la coagulation est sans particularité, **un bilan sera réalisé d'office**, quel que soit l'âge de l'enfant et ce même si l'anamnèse de la coagulation est sans particularité.
- 2 – Si l'enfant **n'a pas encore acquis la marche**, **un bilan sera réalisé d'office**, sauf pour les gestes non invasifs (endoscopies digestives, imagerie sous sédation, chirurgies cutanées). L'âge de la marche est une étape importante pour mettre en évidence une pathologie congénitale affectant l'hémostase (possibilité de chutes et donc d'hématomes plus ou moins importants). Avant cet âge, l'absence de « challenges » hémostatiques ne permet pas d'exclure une pathologie hémorragique, nécessitant dès lors un bilan d'hémostase de façon systématique.

- 3 – Si l'**anamnèse de la coagulation** (personnelle ou familiale) est **pathologique, un bilan sera réalisé d'office**. Dans ce cas, un bilan de base est nécessaire, avec éventuellement des ajouts spécifiques en fonction des antécédents mentionnés.
- 4 – Si l'anamnèse de la coagulation est strictement normale, avec une indication de chirurgie non à risque, chez un enfant ayant acquis la marche, **aucun bilan ne sera nécessaire**.

Revenons à Félix. Consciencieusement, ses parents ont rempli le questionnaire de coagulation pour se rendre à leur rendez-vous chez l'anesthésiste. Lorsqu'il analyse les réponses données, l'anesthésiste pointe du doigt deux éléments importants : d'une part, Félix présente des épistaxis à répétition, qui n'ont jamais été investiguées et, d'autre part, la maman de Félix a présenté une hémorragie du post-partum. Ces deux éléments indiquent la nécessité de réaliser un bilan sanguin chez Félix avant de l'opérer.


Félix se rend donc au laboratoire pour faire son bilan de coagulation. Pour uniformiser les prélèvements et éviter les oublis, des demandes pré-remplies ont été établies en collaboration avec notre laboratoire. Une demande est disponible pour les enfants de plus d'un an et une autre pour ceux de moins d'un an. L'ensemble des prélèvements à effectuer a été réfléchi dans une optique d'épargne sanguine, notamment chez l'enfant de moins d'un an où les prélèvements peuvent être particulièrement difficiles. Ces demandes sont disponibles via le QR-code ci-dessous.



Chez l'enfant de plus d'un an, les possibilités de prélèvements étant théoriquement plus faciles, on demandera d'emblée deux tubes citratés supplémentaires qui seront congelés, afin de pouvoir réaliser des analyses ultérieures sans devoir re-prélever l'enfant.


Après le prélèvement au laboratoire, c'est l'anesthésiste qui se charge de récupérer les résultats. Selon ceux-ci, la démarche diagnostique est clairement établie dans un algorithme décisionnel. En fonction des anomalies éventuelles, il sera peut-être nécessaire de **compléter le bilan**. Dans le cas où des tubes citratés auront pu être

figure 1 – Anamnèse du carnet préopératoire spécifique aux troubles de la coagulation.




ANAMNÈSE SPÉCIFIQUE AUX TROUBLES DE LA COAGULATION

à joindre à l'anamnèse préopératoire	Enfant		Vous ou votre famille	
	OUI	NON	OUI	NON
1. Vous a-t-on déjà parlé de saignements anormaux (saignements abondants et/ou prolongés) chez votre enfant et/ou chez un des membres de votre famille ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Est-ce que vous et/ou votre enfant avez déjà présenté des saignements abondants / prolongés lors :				
• d'une chirurgie (amygdales/végétations, circoncision...) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• d'une prise de sang ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• d'une coupure ou d'une blessure ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• de la chute du cordon ombilical ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• de la chute d'une dent de lait ou lors d'une extraction dentaire ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Vous a-t-on déjà signalé une maladie du sang/ de la coagulation telle que :				
• hémophilie ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• maladie de von Willebrand ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• maladie liée aux plaquettes (thrombopathie) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• autre ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Votre enfant a-t-il déjà eu des bleus (hématomes) <u>SANS</u> traumatisme (choc ou chute) :				
• sur le torse ou sur d'autres régions inhabituelles du corps (habituel = jambes) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
• sur les régions habituelles du corps (jambes, genoux) mais de façon très fréquente ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
• après ses vaccins à l'endroit d'injection ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
5. Votre enfant présente-t-il des problèmes de cicatrisation (cicatrisation qui prend beaucoup de temps) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
6. Au niveau gynécologique, votre fille/vous/ les femmes de votre famille souffrent-elles de :				
• règles abondantes et prolongées de plus de 7 jours ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• saignements anormaux à l' accouchement nécessitant une transfusion ?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Votre enfant a-t-il déjà eu des saignements de nez sans raison, durant plus de dix minutes, nécessitant une intervention médicale pour les arrêter ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
8. Votre enfant saigne-t-il lors du brossage des dents ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
9. Votre enfant a-t-il déjà présenté du sang :				
• dans les selles en-dehors d'une gastro-entérite ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
• dans les urines en-dehors d'une infection urinaire ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
10. Votre enfant a-t-il pris dans les 7 à 10 jours qui viennent de s'écouler des anti-inflammatoires ? (aspirine, Nurofen®, Malafen®, Ibuprofen®...)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		



CARNET PRÉOPÉRATOIRE PÉDIATRIQUE



9

congelés au laboratoire, les analyses seront rajoutées sans devoir refaire un prélèvement chez l'enfant. Cette possibilité de congélation des tubes, mise en place par notre laboratoire, présente de nombreux avantages. Tout d'abord, un gain de temps considérable, puisqu'il n'est plus nécessaire de convoquer à nouveau l'enfant pour réaliser une prise de sang. Par ailleurs, cela permet de ne pas devoir postposer de façon systématique l'intervention chirurgicale en cas d'anomalies au bilan initial. Enfin, et surtout, cette technique présente un atout majeur pour l'enfant, puisque si

une simple prise de sang est un acte banal pour beaucoup d'entre nous, elle peut être source de traumatismes chez l'enfant, d'autant plus si elle s'avère compliquée et qu'elle nécessite plusieurs ponctions veineuses.

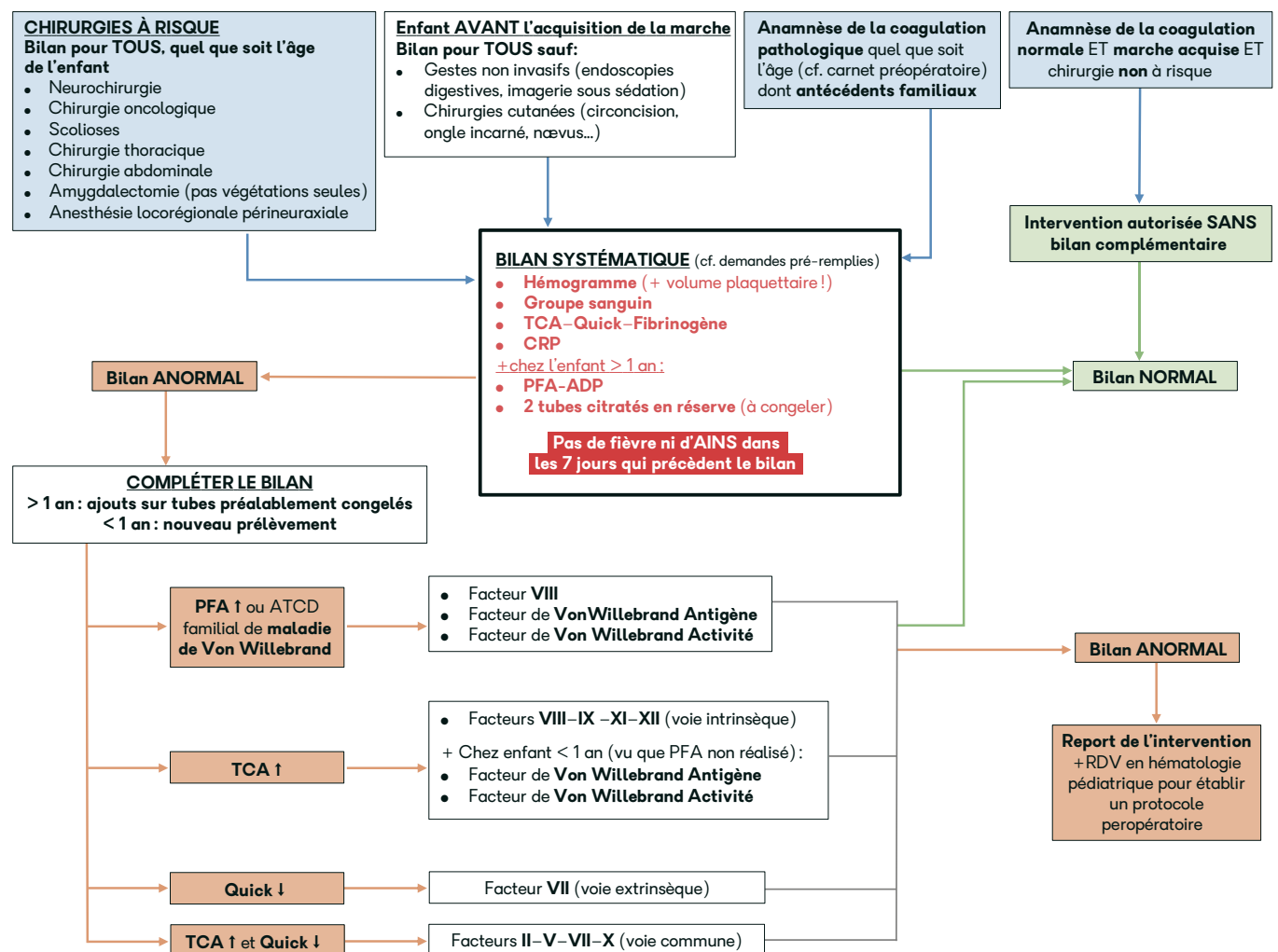
Les résultats du bilan complémentaire seront ensuite discutés avec l'hématologue pédiatrique et, si nécessaire, l'enfant sera vu en consultation d'hématologie pédiatrique.

Pour en revenir à Félix, son bilan d'hémostase nous est revenu pathologique, avec un allongement du PFA (temps d'occlusion plaquettaire) à 280 secondes; le reste de son bilan était strictement normal. Dans le cadre d'un PFA allongé, on accordera également une attention particulière au taux de plaquettes et au volume plaquettaire qui, en cas d'anomalie, peut révéler une pathologie plaquettaire de type thrombopathie. Suite à l'allongement du PFA de Félix, conformément à l'algorithme décisionnel, une recherche de déficit en facteur de Von Willebrand a été réalisée et mis en évidence des valeurs anormales. Les parents de Félix ont donc été recontactés pour fixer un rendez-vous en

hématologie pédiatrique; l'intervention chirurgicale a donc été postposée afin de permettre d'établir un protocole de prise en charge peropératoire limitant le risque de saignement.

Ce cas illustre le trajet clinique d'un patient entre le chirurgien, l'anesthésiste, le laboratoire et, si besoin, l'hématologue pédiatrique. La collaboration de tous est nécessaire pour optimiser le trajet de soins et faire en sorte de préparer l'intervention dans les meilleures conditions possibles. Un algorithme de prise en charge a été mis en place dans ce contexte en accord avec les différents intervenants (figure 2).

figure 2 – Bilan d'hémostase préopératoire en pédiatrie.



**CONTACTS/RENDEZ-VOUS
HÉMATO-ONCOLOGIE ET IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUES**

CLINIQUE CHC MONTLÉGIA 04 355 50 20

Cancer pulmonaire : espoirs nouveaux ?



Dr Maryam Bourhaba
service d'hémo-oncologie



Dr Christian Focan
service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

D'autres articles dans ce numéro évoquent l'importance de certaines communications délivrées au récent Congrès ESMO 2023 (*European Society for Medical Oncology*) dans les domaines du cancer du sein et du cancer vésical.

Nous évoquerons ici les communications importantes délivrées en session plénière à ce congrès ainsi qu'à l'ASCO 2024 (*American Society of Clinical Oncology*). Nous y verrons l'éventualité après un demi-siècle d'enfin percevoir la possibilité d'améliorer le pronostic du cancer pulmonaire à petites cellules (CPAPC) et d'encore progresser dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). Ces rapports ont été publiés prioritairement et conjointement, respectivement dans le *Journal of Medical Oncology* et le *New England Journal of Medicine*!

CANCER PULMONAIRE À PETITES CELLULES (CPAPC)

Nouveau standard de traitement pour le cancer du poumon à petites cellules localisé

L'étude **ADRIATIC**, étude de phase 3 randomisée en double aveugle, compare le durvalumab (Imfinzi®) administré à des patients porteurs d'un CPAPC localement avancé en maintenance pendant 2 ans après un traitement de radiothérapie et chimiothérapie concomitantes vs placebo. Les résultats préliminaires ont été présentés en session plénière à l'ASCO. L'étude est positive en termes de survie globale (OS; *overall survival*) et de survie sans progression (PFS; *progression-free survival*), avec une médiane de survie de 55,9 mois dans le groupe traité par le durvalumab contre 33,4 mois dans le traitement standard. Les patients traités avec le durvalumab avaient une espérance de vie prolongée de près de 2 ans et ce, indépendamment de l'expression du PD-L1⁽¹⁾. Nous attendons un accès précoce pour pouvoir le proposer aux patients.

Nouveau traitement : le tarlatamab

Le CPAPC est caractérisé par un microenvironnement de type immunosuppresseur.

Le tarlatamab est une immunothérapie bispécifique dirigée contre les cellules T exprimant le ligand delta-like 3 (DLL3) indépendant du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Le DLL3 est anormalement exprimé à la surface de 90% des cellules du CPAPC. La molécule se fixera à la fois sur le DLL3 des cellules tumorales et le CD3 de cellules T amenant ainsi une lyse des cellules cancéreuses T médiée⁽²⁾.

L'étude **Delphi301**, un essai de phase 2 randomisée, a traité plus de 200 patients souffrant de CPAPC ayant préalablement reçu une médiane de 2 lignes de traitement. Deux doses de 10 ou 100 mg IV toutes les 2 semaines ont été administrées. Aucune différence ne fut notée dans l'activité importante du tarlatamab. Le taux de réponses objectives a été de 40 ou 32%; la durée de réponse fut de 6 mois et la survie médiane estimée à 9 mois. Les effets secondaires étaient identiques dans les 2 groupes, soit syndrome de relargage de cytokines, chute d'appétit et pyrexie...⁽²⁾.

Le tarlatamab à dose faible représente donc une approche thérapeutique importante pour les sujets en récurrence d'un CPAPC. La molécule est actuellement en phase 3 d'évaluation.

CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES (CPNPC)

Cancer précoce : le durvalumab

Le durvalumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain sélectif qui se lie à PD-L1 et inhibe de la sorte son interaction avec PD-1 et CD80. L'étude **AEGEAN** de phase 3 a comparé le durvalumab ou le placebo (IV/3 semaines; 4 administrations) associé à une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine chez 802 patients souffrant d'un CPNPC résécable de stade II à IIIB N2. Douze cycles postopératoires étaient prévus⁽⁴⁾. La combinaison fut associée à une EFS (*event-free survival*; survie sans événement) et à une PCR (réponse pathologique complète) significativement plus élevées qu'avec la chimiothérapie néoadjuvante seule et ce, indépendamment du stade de la maladie ou de l'expression du PD-L1, et aussi sans accroissement des effets indésirables.

CANCER EGFR (EPITHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR; RÉCEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE ÉPITHÉLIAL) MUTÉ

Stade précoce : osimertinib

L'étude **LAURA**, étude de phase 3, évalue l'intérêt d'une maintenance avec un traitement ciblé, l'osimertinib, après un traitement de radiothérapie et chimiothérapie dans le CPNPC non opérable de stade III vs placebo. L'étude démontre une amélioration significative de la PFS (39,1 vs 5,6 mois). Les résultats de survie globale sont encore immatures. L'étude a été présentée en session plénière à l'ASCO 2024 et publiée simultanément dans le *NEJM*⁽⁵⁾.

Stade avancé : l'amivantamab

Les insertions dans l'exon 20 sont le troisième type de mutation le plus fréquent de l'EGFR (12%). Cette mutation rend les cellules tumorales largement insensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase en raison d'un changement de conformation dans le site actif de la kinase.

L'amivantamab est un anticorps bispécifique présentant une activité immunitaire à médiation cellulaire dirigée vers le facteur de transition mésenchymato-épithéliale (MET) de l'EGFR. Ses mécanismes d'action comprennent l'inhibition de la liaison du ligand, l'endocytose et via le domaine Fc l'implication des macrophages, des monocytes et des cellules NK. Ainsi, il devient possible de contourner la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase⁽³⁾.

L'étude de phase 3 **PAPILLON** a comparé, chez 308 sujets atteints de CPNPC avancé avec mutation par insertion dans l'exon de l'EGFR, une chimiothérapie standard associée ou non à l'amivantamab. Le taux de réponses a été largement amélioré (78 vs 47%) tandis que la survie sans progression fut quasi doublée

(11,4 vs 6,7 mois) (figure 1). Les effets secondaires étaient prévisibles. Cette association pourrait donc prochainement se positionner en premier choix dans le traitement de ce type de patients⁽³⁾.

Cancer ALK muté

L'étude **CROWN** confirme la place du lorlatinib (Lorviqua®), un inhibiteur de tyrosine kinase anti-ALK. L'étude compare chez 296 patients atteints d'un CPNPC muté ALK le traitement de lorlatinib vs le crizotinib. La survie sans progression à 5 ans est de 60% dans le groupe traité par le lorlatinib vs 8% dans le groupe traité par le crizotinib. Le temps médian pour une progression cérébrale n'est pas atteint avec le lorlatinib contre 16,4 mois avec le crizotinib. C'est la plus longue survie sans progression atteinte avec un TKI dans le cancer du poumon⁽⁶⁾.

CONCLUSION

Les oncologues attendent dorénavant avec impatience les accès précoces et le remboursement de ces thérapies novatrices.

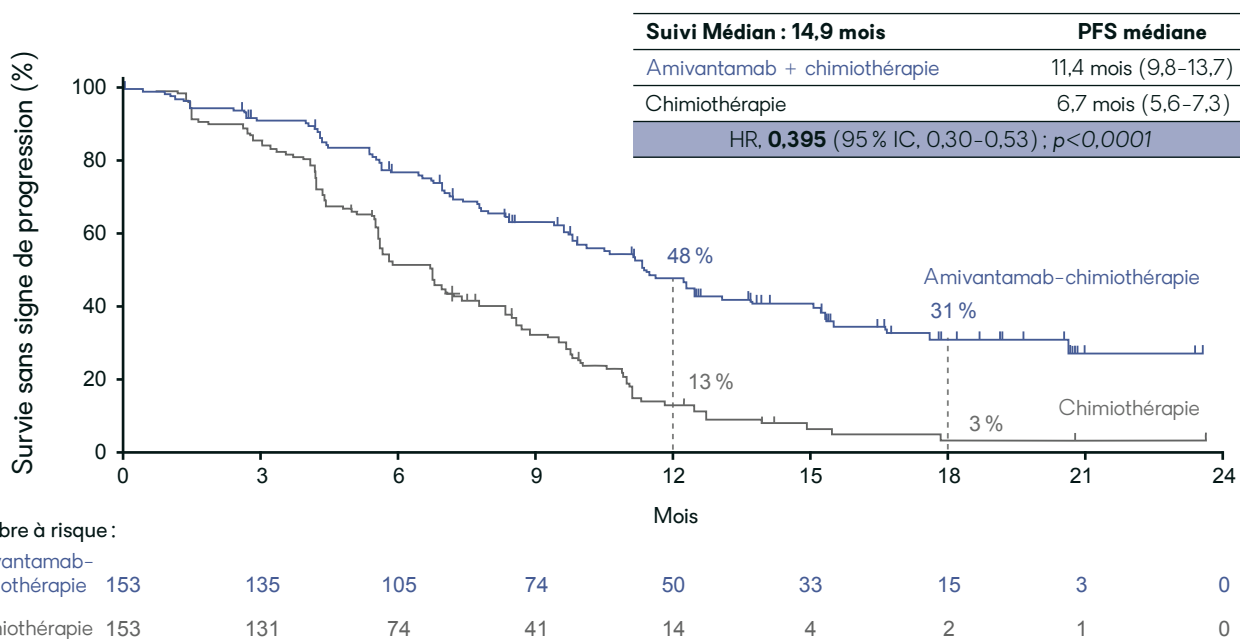


figure 1 – Survie sans progression dans l'étude PAPILLON. Adaptée d'après Zhou et al.⁽⁵⁾

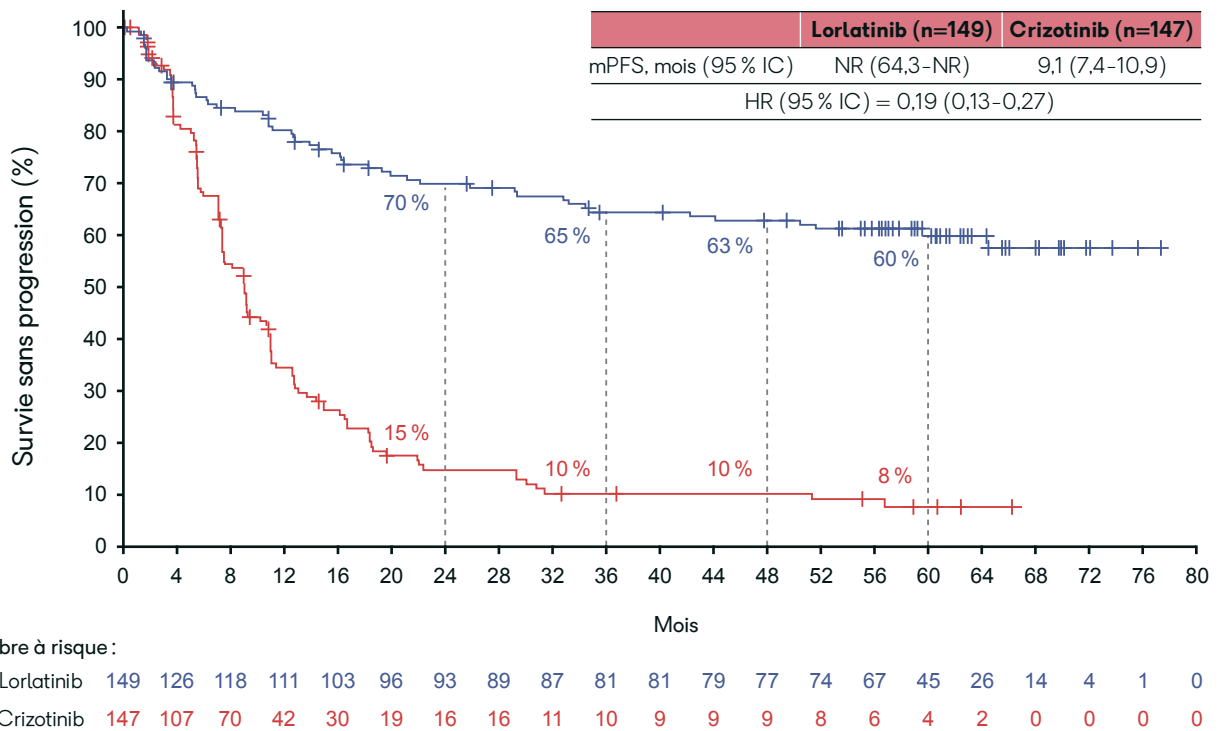


figure 2 – Survie sans progression dans l'étude CROWN. Adaptée d'après Solomon et al. ⁽⁶⁾

RÉFÉRENCES

1. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC et al. Adriatic: Durvalumab(D) as consolidation treatment (Tx) for patients (Pts) with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC), Plenary session ASCO June 2024.
2. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV et al. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41 (16):2893-2903.
3. Heymach JV, David Harpole D, Mitsudomi, T et al. for the AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389 (18):1672-1684.
4. Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al. PAPILLON Investigators. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023; 389 (22):2039-2051.
5. Lu S, Kato T, Dong X et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR Mutated NSCLC. *N Eng J Med* 2024, ePrint.
6. Solomon B, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus Crizotinib in patients with advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5 year outcomes from the phase III Crown Study. *Journal of Clinical Oncology* 2024, ePrint.



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

PNEUMOLOGIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 78
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 02
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 50 06
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 41



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

En 2023, l'actualité des cancers du sein a été dominée par l'actualisation lors de l'ESMO 2023 de grandes études précédemment publiées en 2022.

CANCER DU SEIN: STADE PRÉCOCE

a. L'immunothérapie

Elle confirme sa place en néoadjuvant pour les tumeurs triple négatives de plus de 2 cm ou avec des ganglions suite aux résultats de l'étude Keynote-522. A 63 mois de recul médian, on observe un gain en survie sans événement qui passe de 72,3 à 81,3% avec le Keytruda® (pembrolizumab) (figure 1)⁽¹⁾. Tous les sous-groupes bénéficient de l'immunothérapie. Cependant, en l'absence de réponse complète (pCR), le pronostic reste défavorable. Ainsi, la poursuite de l'immunothérapie après la chirurgie durant 6 mois permet un gain de SSE de seulement 10%⁽²⁾. Des études sont donc en cours afin d'explorer de nouveaux schémas de traitement pour les patientes qui ne sont pas en pCR après traitement néoadjuvant.

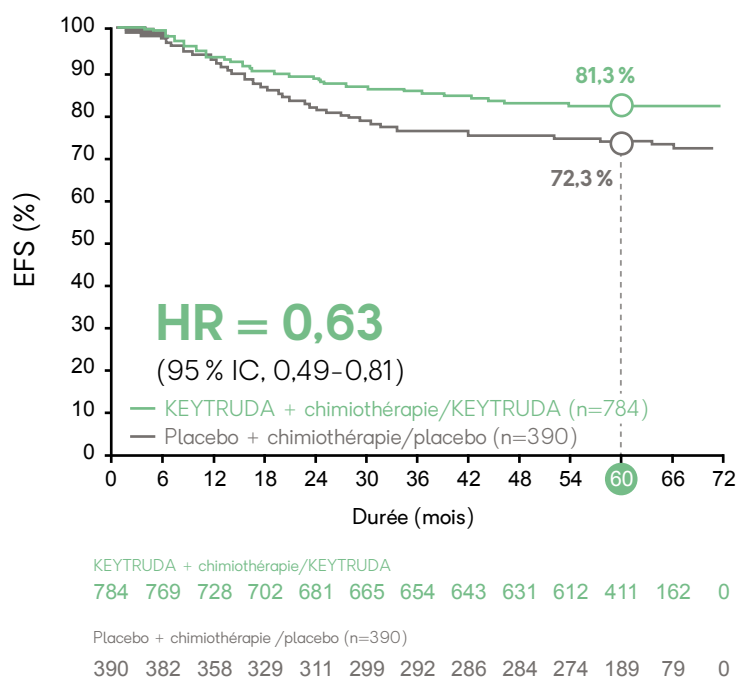


figure 1 – Evolution de la survie sans événement de l'étude Keynote-522. Résultats présentés lors de l'ESMO 2023. Adaptée selon Schmid et al. 2023⁽¹⁾.

Deux essais randomisés ont tenté de démontrer l'apport de l'immunothérapie dans les cancers luminaux (récepteurs positifs) en situation néoadjuvante.

L'étude CheckMate 7FL randomisait les patientes atteintes d'un cancer RH+/HER- grade 3 entre paclitaxel + placebo suivie de AC + placebo et le même schéma de chimiothérapie plus nivolumab. Après la chirurgie, 7 cycles de nivolumab (1x/4 semaines) étaient prescrits dans le bras immunothérapie vs placebo dans l'autre⁽³⁾.

L'étude Keynote-756 avait le même profil de patientes et le même design mais l'immunothérapie proposée était le pembrolizumab⁽⁴⁾.

Les études ont montré des résultats préliminaires favorables avec un gain de réponse complète dans le bras immunothérapie. Mais l'impact de l'immunothérapie sur la SSE reste à démontrer d'autant que de nouvelles stratégies d'hormonothérapie et de thérapies ciblées se profilent. Les effets secondaires de l'immunothérapie ne sont pas à négliger puisqu'il y a eu deux décès toxiques dans la première étude et un dans la seconde.

b. Les inhibiteurs de CDK4/6 associés à l'hormonothérapie

Ils continuent à se positionner dans le traitement adjuvant des cancers du sein RH+ à haut risque.

L'essai MonarchE a été le premier à démontrer un bénéfice de l'abemaciclib en adjuvant pendant 2 ans chez les patientes avec un cancer du sein RH+ à risque élevé de récurrence (4 ganglions positifs ou 1 à 3 ganglions + une tumeur de plus de 5 cm ou de grade 3)⁽⁵⁾.

Avec 4,5 ans de recul, on observe toujours un gain en SSR. L'écart entre les courbes de survie continue de s'accroître. Le gain de survie sans métastase à distance est actuellement de 6,7%, soit une réduction du risque de 32% (figure 2).

L'étude **NATALEE**, plus récente, a été présentée cette année à l'ASCO. Le profil des patientes est quelque peu différent. Les patientes atteintes d'un cancer stade T2N0 avec un facteur péjoratif (grade 3 ou grade 2 avec signature génomique défavorable ou Ki67 > 20%) ou un cancer N+ ont une réduction du risque de récurrence grâce à l'addition de 3 ans de ribociclib⁽⁶⁾.

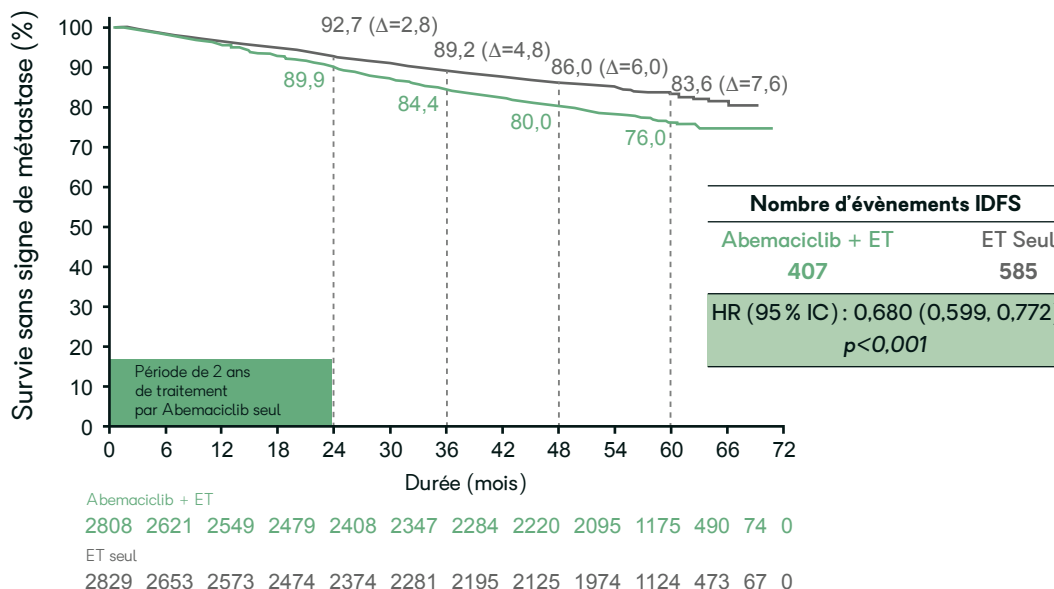


figure 2 – Bénéfice de l'abemaciclib sur la survie sans métastase dans le cadre de l'étude MonarchE. Adaptée de Johnston S et al. 2023⁽⁵⁾.

Le risque de métastases à distance à 3 ans est réduit de 26%⁽⁷⁾. Les données en survie globale sont cependant encore immatures.

L'analyse des sous-groupes n'a pas montré de différences significatives chez les patientes NO ou stade II.

Cette étude démontre donc l'importance d'avoir des données complémentaires avant de prescrire un inhibiteur de CDK4/6 chez une patiente avec un risque intermédiaire.

c. Les tumeurs du sein RE-faibles

Elles regroupent des tumeurs avec une faible hormonosensibilité.

En Europe, le seuil de positivité des récepteurs hormonaux est de 10% alors que l'ASCO reconnaît un statut triple négatif aux tumeurs du sein qui ont des récepteurs de moins de 1%.

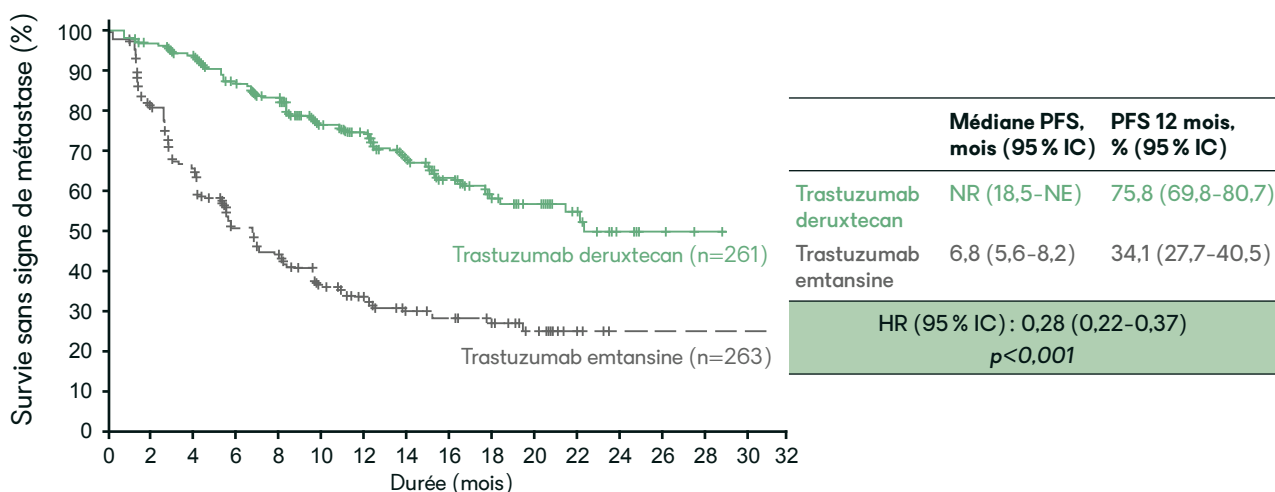
L'analyse d'un registre suédois comportant 5.657 patientes dont 90,1% avaient des RE-nuls (< que 1%) et 9,9% des RE-faibles (entre 1 et 9%). Toutes étaient HER-. Cette analyse conclut que ces deux types de tumeur ont le même pronostic et qu'il n'y a pas de réponse à l'hormonothérapie⁽⁸⁾.

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE OU L'ÈRE DES ANTICORPS DROGUE-CONJUGUÉS

a. Cancers du sein HER2+

Suite à l'étude Destiny- Breast 03, le T-Dxd (trastuzumab deruxtecan) a confirmé sa supériorité par rapport au TDM1 (trastuzumab emtansine). Il est devenu la seconde ligne des cancers du sein métastatique HER2+ (figure 3)⁽⁹⁾.

Plusieurs études ont également confirmé son efficacité chez les patientes avec métastases cérébrales.



Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Emtansine
261	263
250	200
240	155
214	108
200	93
168	65
150	51
112	37
79	29
53	21
36	12
25	6
10	1
5	1
2	1
0	1
0	0

figure 3 – Supériorité du T-Dxd sur le T-DM1 dans les cancers du sein HER2+. Adapté de Cortés J et al, 2022⁽⁹⁾.

b. Cancers du sein RH+ HER2 faibles: le désespoir des oncologues belges!

Dans l'essai Destiny-Breast04, un gain de survie a été démontré suite à la prescription du T-DXd chez les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2 faible (= une ou deux croix) après une ou deux lignes de chimiothérapie⁽¹⁰⁾.

L'actualisation des données a confirmé un gain en survie de l'ordre de 6 mois (23,9 mois vs 17,6 mois dans le bras standard)⁽¹¹⁾. La majorité des patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs.

Le gain était également observé chez les patientes triple négatives.

A 2 ans, 15% des patientes qui avaient reçu le T-DXd étaient vivantes alors qu'il n'y avait aucune dans le bras standard.

Les effets secondaires digestifs nécessitent une pré-médication adaptée. Les patientes doivent être informées sur l'alopécie et une attention particulière aux pneumopathies interstitielles doit être mise en place.

Malheureusement, à ce jour, aucun remboursement n'est autorisé en Belgique contrairement au Grand-Duché de Luxembourg ou en France.

c. Le futur

De nombreux ADC (anticorps drogue-conjugués) sont en cours de développement. Plus de 150, rien que pour le cancer du sein. Incontestablement, ils feront partie de notre stratégie thérapeutique future.

La médecine de précision est également une voie d'avenir. De nombreux programmes étudient la caractérisation moléculaire des cancers du sein métastatiques afin de tenter de trouver une cible spécifique. En effet, le screening génomique réalisé sur le tissu tumoral et/ou sur l'ADN tumoral circulant permet d'identifier des altérations moléculaires et dès lors, de proposer aux patientes une thérapie ciblée.

Ainsi, une étude espagnole Solti-1903 HOPE a testé 654 patients; 24 d'entre eux avaient une altération connue et ont dès lors pu bénéficier d'un traitement ciblé (figure 4)⁽¹²⁾.

Une étude de ce type, Ballet, est en cours au Groupe santé CHC en collaboration avec l'IPG.

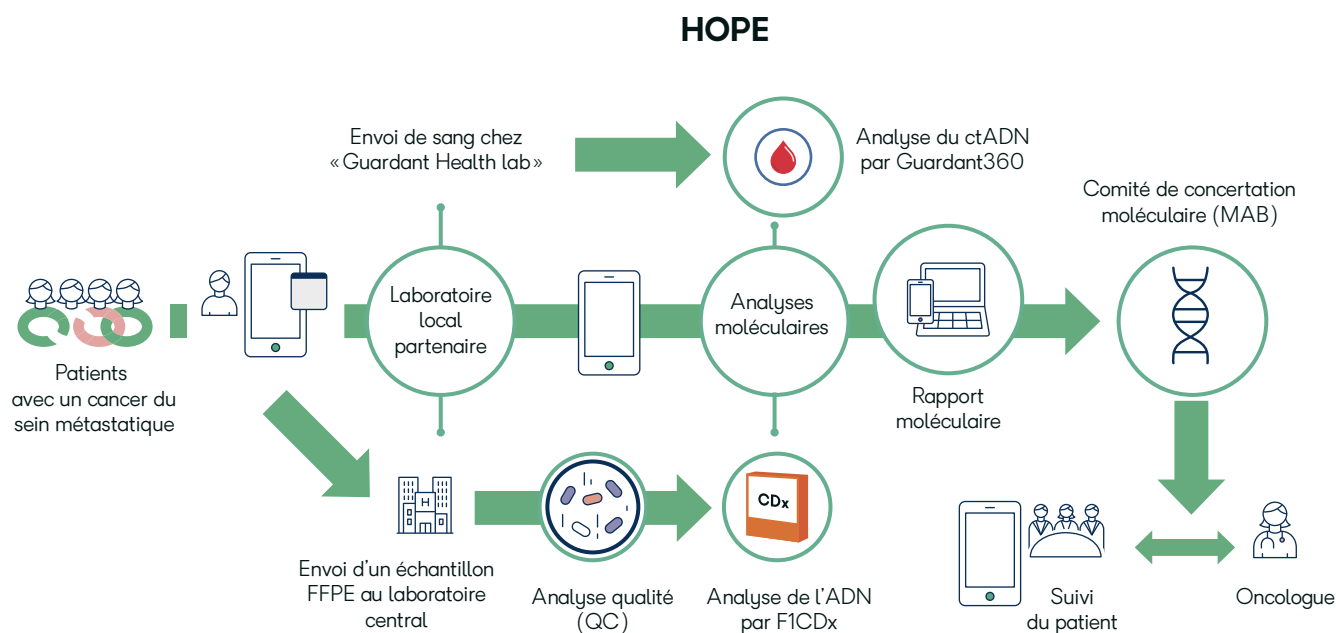


figure 4 – Design de l'étude moléculaire Solti-1903 HOPE. Adapté de Olivera-Salguero et al. 2023⁽¹²⁾.

RÉFÉRENCES

1. Schmid P, Cortes J, Dent R *et al.* Pembrolizumab or placebo + chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage triple-negative breast cancer: updated event-free survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. Abstract presented at the ESMO 2023.
2. Schmid P, Cortes J, Dent R *et al.* Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Eng J Med* 2022; 386:556-567.
3. Loi S, Curigliano G, Salgado RF *et al.* A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by adjuvant endocrine therapy (ET) ± NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2- primary breast cancer (BC). Abstract presented at the ESMO 2023.
4. Cardoso F, McArthur HL, Schmid P *et al.* LBA21 KEYNOTE-756: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer. *Annals of Oncology* 2023 (34):S1260-S1261. Abstract presented at the ESMO 2023.
5. Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy J *et al.* Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2023 Jan; 24(1):77-90.
6. Slamon D, Stroyakovsky D, Yardley D *et al.* Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial *Journal of Clinical Oncology* 2023 (41): LAB500. Abstract presented at the ASCO 2023.
7. Bardia A, Hortobagyi GN, Lipatov O *et al.* Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HRD/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 2023 (34). Abstract presented at the ESMO 2023.
8. Fredriksson I, Acs B, Hartman J *et al.* Patient characteristics and real-world outcomes in HER2 negative/ER zero and ER low patients treated as triple-negative breast cancer in Sweden 2008-2020. *Annals of Oncology* 2023 (34). Abstract presented at the ESMO 2023.
9. Cortés J, Kim SB, Chung WP *et al.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Eng J Med* 2022; 386:1143-1154.
10. Modi S, Jacot W, Yamashita T *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med* 2022; 387:9-20.
11. Modi S, Jacot W, Iwata H *et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Annals of Oncology* 2023 (34). Abstract presented at the ESMO 2023.
12. Olivera-Salguero R, Seguí E, Cejalvo JM *et al.* HOPE (SOLTI-1903) breast cancer study: real-world, patient-centric, clinical practice study to assess the impact of genomic data on next treatment decision-choice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Front Oncology* 2023; 13:1151496.



CONTACT / RENDEZ-VOUS CLINIQUE DU SEIN

CLINIQUE CHC HERMALLE
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA

04 374 72 39
04 355 50 35

Actualités en cancer gynécologique : ESMO 2023



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

CANCER DE L'OVAIRE

Malheureusement, l'immunothérapie n'arrive pas à s'imposer dans les cancers de l'ovaire en rechute.

Une nouvelle étude, l'essai Anita, a montré qu'il n'y avait aucun bénéfice à associer l'atézolizumab et une chimiothérapie suivie d'une maintenance par niraparib dans les cancers de l'ovaire en rechute sensibles au platine⁽¹⁾.

Par contre, les ADC (anticorps drogue-conjugués) font une percée dans les cancers de l'ovaire en rechute résistants au platine. En effet, une étude de phase I a montré un taux de réponse de 46% et un taux de contrôle de 98% grâce à l'utilisation du raludotatug déruvtecan⁽²⁻³⁾. Mais la toxicité reste importante, comme on l'observe avec les autres ADC (toxicité digestive, hématologique et pneumonie interstitielle). Cette étude représente cependant un espoir pour ces patientes qui répondent peu aux traitements de chimiothérapies classiques.

CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

Le profil moléculaire des cancers de l'endomètre est devenu indispensable dans la détermination du plan de traitement de ces tumeurs. La figure 1 montre un algorithme permettant la classification des cancers de l'endomètre⁽⁴⁾.

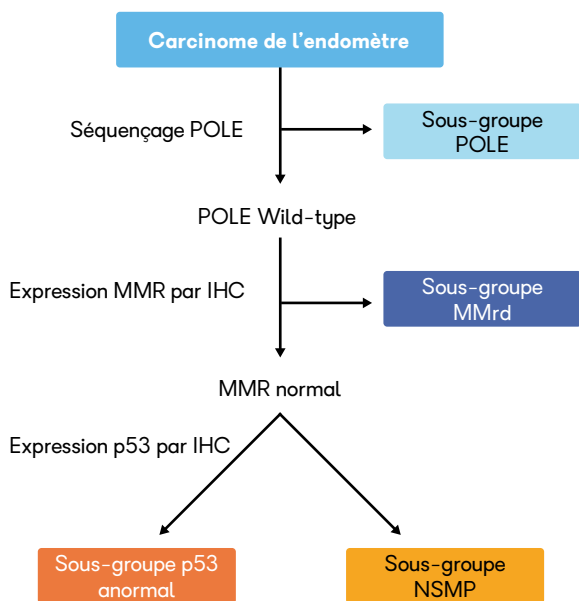


figure 1 – Algorithme de classification des cancers de l'endomètre.

a. L'immunothérapie : confirmation de son efficacité dans le cancer de l'endomètre métastatique de novo ou en rechute

L'essai AtTend a comparé l'association atézolizumab/placebo à une chimiothérapie par taxol-carboplatine suivie d'une maintenance par immunothérapie jusqu'à progression chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre stade FIGO III-IV de novo ou en rechute⁽⁵⁻⁶⁾.

L'immunothérapie a permis une amélioration en SSP, particulièrement chez les patientes dMMR. (figure 2).

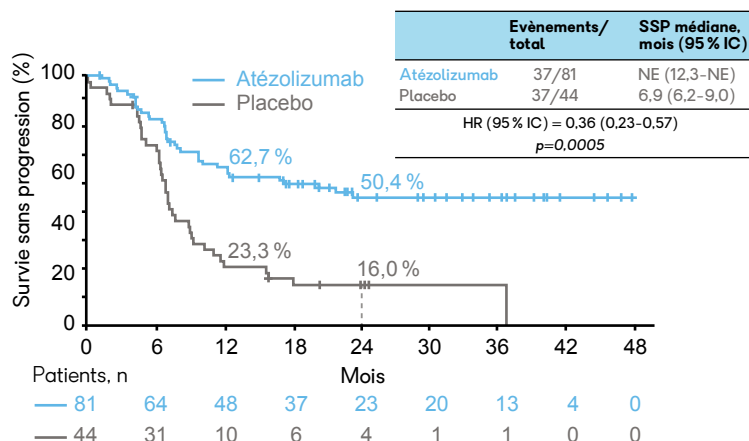


figure 2 – Résultats de l'étude AtTend présentés lors de l'ESMO 2023. SSP, survie sans progression. Adaptée d'après Colombo et al. 2023⁽⁵⁾.

b. Les inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique en première ligne ou en rechute

Deux études ont été présentées, Duo-E et UTOLA^(6,8). Malheureusement, elles n'ont pas permis de confirmer une place des inhibiteurs de PARP dans le traitement des cancers de l'endomètre même si les résultats étaient intéressants.

CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS

a. Au stade localement avancé

L'immunothérapie fait son apparition et change un des plus anciens standards de traitement : chimiothérapie + radiothérapie suivies d'une curiethérapie.

Dans l'essai Keynote-A18, le pembrolizumab est administré en parallèle à la chimioradiothérapie, puis, en entretien vs placebo⁽⁹⁾. L'essai a inclus plus de 1.000 patientes avec un cancer du col à haut risque, localement avancé. La SSP à 2 ans est de 67,8% dans le bras immunothérapie vs 57,3% dans le bras placebo (figure 3). Les données en survie globale ne sont pas encore matures mais il existe déjà un trend en faveur du pembrolizumab.

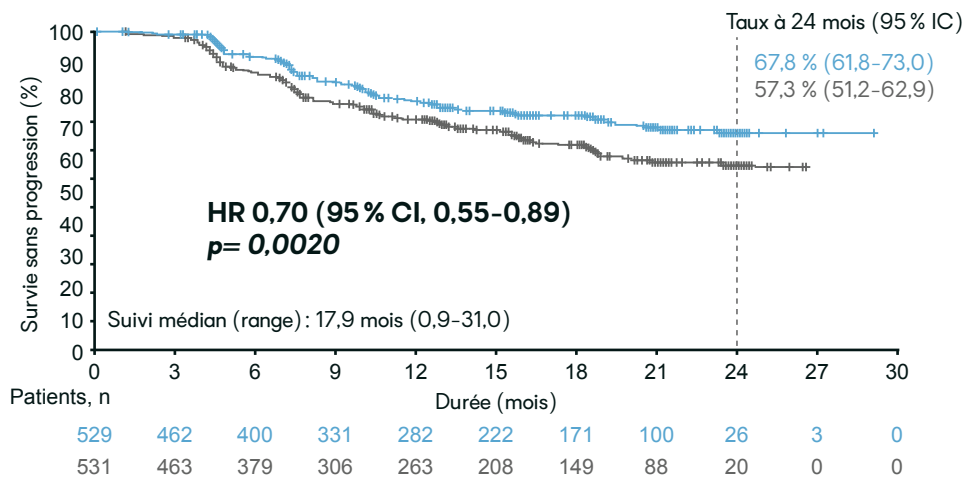


figure 3 – Survie sans progression dans l'étude Keynote-A18. Adaptée d'après Lorusso et al. 2024 (9).

Un autre essai a étudié l'apport de l'immunothérapie (atézolimumab) à une chimiothérapie néoadjuvante (taxol-carboplatine) avant le traitement classique: chimioradiothérapie puis curiethérapie (10).

500 patientes ont été randomisées. Il s'agit surtout de tumeurs de type épidermoïde (82%), de stade IIB et avec atteinte ganglionnaire (43%).

L'essai est positif avec un gain en SSP à 5 ans de 9% et en survie globale à 5 ans de 8%.

b. Au stade métastatique

Les anticorps drogue-conjugués (ADC) font aussi leur apparition dans les cancers du col de l'utérus métastatique.

Le tisetumab vedotin (TV) cible le facteur tissulaire et est lié à un poison du fuseau mitotique.

L'essai a randomisé 502 patientes qui avaient progressé sous une première ligne de traitement. Les patientes recevaient soit le tisetumab vedotin vs une chimiothérapie au choix de l'investigateur (11).

A 12 mois, la survie globale est améliorée de 13,4% avec un taux de réponse objective qui est triplé dans le bras TV (figure 4).

Il faut cependant être attentif aux effets secondaires: toxicités oculaires: kératites ou conjonctivites, les polyneuropathies, les troubles digestifs et les saignements (surtout épistaxis).

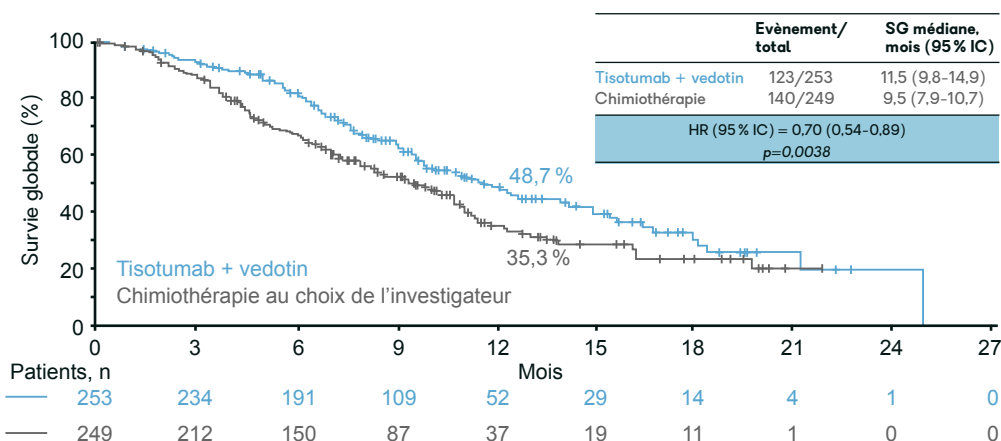


figure 4 – Résultats de l'étude InnovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 présentés à l'ESMO 2023. Adaptée à partir de Vengote et al. 2023 (11).

RÉFÉRENCES

1. Gonzalez Martin A, Sanchez Lorenzo L, Colombo N *et al.* A phase III, randomized, double blinded trial of platinum based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal, or peritoneal cancer and platinum treatment free interval of more than 6 months: ENGOT-Ov41/GEICO 69-O/ANITA Trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Apr; 31(4):617-622.
2. Suzuki H, Nagase S, Saito C *et al.* Raludotatug Deruxtecan, a CDH6-Targeting Antibody-Drug Conjugate with a DNA Topoisomerase I Inhibitor DXd, Is Efficacious in Human Ovarian and Kidney Cancer Models. *Mol Cancer Ther.* 2024 Mar 4; 23(3):257-271.
3. Moore K, Philipovsky A, Harano K *et al.* Raludotatug deruxtecan (R-DXd; DS-6000) monotherapy in patients with previously treated ovarian cancer (OVC): subgroup analysis of a first-in-human phase I study. *Ann Oncol.* 2023; 34(suppl 2):S510.
4. Ruscelli M, Maloberti T, Corradini AG *et al.* Prognostic Impact of Pathologic Features in Molecular Subgroups of Endometrial Carcinoma. *J Pers Med.* 2023 Apr 25; 13(5):723.
5. Colombo N, Harano K, Hudson E *et al.* Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. Abstract presented at the ESMO 2023.
6. Bogani G, Monk BJ, Powell MA *et al.* Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2024 Feb 29;S0923-7534.
7. Westin SN, Moore K, Chon HS *et al.* Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20; 42(3):283-299.
8. Lobbedez FJ, Leary A, Ray-Coquard IL *et al.* Olaparib versus placebo as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in advanced/metastatic endometrial cancer patients: The GINECO randomized phase IIb UTOLA trial. Abstract presented at the ESMO 2023.
9. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K *et al.* Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2024 Apr 6; 403(10434):1341-1350.
10. McCormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Annals of Oncology* 2023 (34): Abstract presented at the ESMO 2023.
11. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K *et al.* InovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin versus investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. Abstract presented at the ESMO 2023.



CONTACTS/RENDEZ-VOUS GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 70
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 GRÂCE-HOLLOGNE	04 263 30 63
CENTRE MÉDICAL CHC LIÈGE PRÉMONTRES	04 223 73 37
CENTRE SANTÉ 98	04 325 05 98

Actualités dans le cancer de prostate



Dr Lyonel Herman
service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme en termes d'incidence. En Belgique, en 2021, 11.774 nouveaux cas ont été diagnostiqués⁽¹⁾. Il n'y a pas de consensus formel dans le dépistage d'une pathologie tumorale prostatique asymptomatique. Les dosages systématiques du *Prostate Specific Antigen* (PSA) ne sont pas recommandés chez tous les patients en raison d'un surdiagnostic chez des patients qui ne décéderont pas de leur cancer de prostate. La *European Society of Medical Oncology* (ESMO) et la *European Association of Urology* (EAU) recommandent donc de ne pas dépister un cancer de prostate asymptomatique chez un patient dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans.

Dans la population caucasienne générale, le dosage du PSA peut se discuter à partir de 50 ans; dans la population africaine et/ou en cas d'histoire familiale, à partir de 45 ans. Enfin, en cas de mutation BRCA 1 & 2, le dépistage par le dosage du PSA peut être proposé à partir de 40 ans⁽²⁾.

L'EAU conclut de façon similaire en précisant que le dépistage doit impérativement être adapté à la situation

du patient. En effet, un dépistage chez un patient qui ne peut pas bénéficier d'une prise en charge complète n'apparaît pas comme raisonnable.

MISE AU POINT ET STADIFICATION

L'algorithme suivant recommandé par l'ESMO résume le bilan conseillé à mettre en place en cas d'élévation du PSA⁽²⁾ (figure 1):

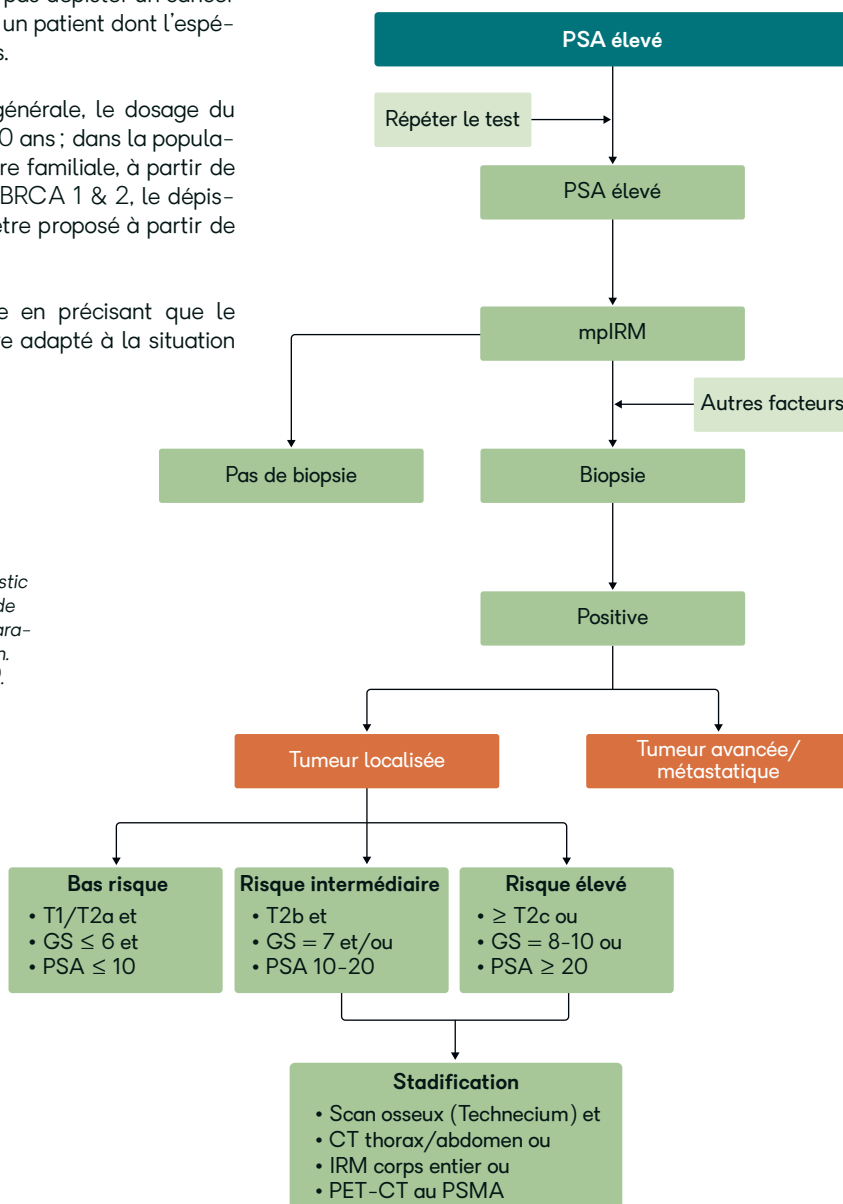


figure 1 – Algorithme de diagnostic et stadification d'une néoplasie de la prostate. mprIRM, IRM multiparamétrique; GS, Score de Gleason. Adapté d'après Parker C et al⁽²⁾.

Le diagnostic d'une néoplasie prostatique repose essentiellement sur l'examen clinique et l'échographie endorectale mais également sur l'IRM prostatique. Les recommandations actuelles suggèrent la réalisation d'une IRM prostatique multiparamétrique (mpIRM) afin de réaliser des biopsies ciblées et limiter le surdiagnostic. Le niveau de recommandation actuel est fort (1,B selon l'échelle de l'ESMO) ^(2,3,4).

Une fois l'indication de biopsie confirmée, celle-ci sera réalisée par biopsie transrectale sous contrôle échographique et la suite de la prise en charge dépendra de plusieurs facteurs, à savoir la classification TNM (tableau 1), le score de Gleason et le taux de PSA.

Le score de Gleason correspond à un score pronostique anatomopathologique basé sur le grade des 2 populations carcinomateuses les plus présentes dans un prélèvement. Le score sera généralement compris entre 6 et 10.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

En fonction du bilan réalisé, la stadification permettra de classer la tumeur prostatique en tumeur localisée (loco-régionale) ou disséminée (métastatique). La prise en charge sera adaptée en conséquence.

a. Cancer prostatique localisé

Si l'adénocarcinome prostatique est bien localisé, la prise en charge ultérieure sera fonction des caractéristiques du patient (antécédents, morphotype...), de ses préférences et de l'expertise disponible dans son centre de prise en charge.

Les options de traitements sont multiples à l'heure actuelle.

On retrouvera :

- la chirurgie de prostatectomie radicale (PR)
- la radiothérapie externe (RT)
- la brachythérapie (BT)

- une hormonothérapie de déprivation androgénique (ADT) néoadjuvante suivie d'une prise en charge par RT ou BT
- la surveillance active peut également être discutée en cas de patient considéré comme à faible risque.

En cas de récurrence post-PR, une RT avec hormonothérapie de 6 à 24 mois sera proposée. En cas de récurrence post-RT, la chirurgie de sauvetage peut être proposée ou une reprise de l'ADT. ^(2,3)

De multiples études sur la radiothérapie adjuvante ont été réalisées. Les recommandations conseillent la radiothérapie de rattrapage post-RP idéalement avant que le taux de PSA ne dépasse 0.5ng/mL avec une ADT concomitante durant au moins 6 mois. La durée sera fonction du risque de la maladie ⁽⁶⁾.

b. Cancer prostatique métastatique

Premières lignes thérapeutiques

Pour la mise au point d'une néoplasie prostatique métastatique, en dehors du dosage du PSA, l'imagerie conventionnelle consiste en l'association d'un CT thorax, abdomen et pelvis et de la scintigraphie osseuse au technétium. L'arrivée du PET-scan au *Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA) a changé la façon dont nous pouvons envisager la mise au point. En effet le PET-scan PSMA offre une plus grande sensibilité et une plus grande spécificité dans la détection d'éventuelles métastases ⁽⁵⁾.

La prise en charge de la maladie métastatique hormonosensible (mHSPC) va s'articuler autour de la charge tumorale. On différenciera les faibles et les hauts volumes. La définition du volume de la charge tumorale a été élaborée dans l'étude CHARTED. On considérera une maladie de haut volume comme étant une atteinte métastatique osseuse de plus de 4 lésions avec une lésion ou plus en dehors de la colonne ou du pelvis et/ou des métastases viscérales ⁽⁷⁾.

tableau 1 – CLASSIFICATION TNM DU CANCER PROSTATIQUE

cT	cN	cM
Tx: tumeur ne peut être évaluée	Nx: envahissement ganglionnaire non évaluable	M0: pas de métastase décelée (imagerie conventionnelle)
T0: pas d'évidence de tumeur primitive	NO: pas de ganglion positif	M1: mise en évidence de lésion(s) secondaire(s)
T1: tumeur non palpable	N1: métastases dans les ganglions régionaux	M1a: métastase ganglionnaire en dehors des ganglions régionaux
T1a: découverte incidentelle dans moins de 5% du tissu réséqué		M1b: métastase osseuse uniquement
T1b: découverte incidentelle dans plus de 5% du tissu réséqué		M1c: une ou plusieurs métastases viscérales
T1c: tumeur retrouvée à la biopsie à l'aiguille dans un ou deux lobes, sans pouvoir être palpée		
T2: tumeur palpable limitée à la prostate		
T2a: tumeur envahissant moins de la moitié d'un lobe de la prostate		
T2b: tumeur envahissant plus de la moitié d'un lobe sans envahir le second		
T2c: tumeur envahissant les 2 lobes		
T3: tumeur extra-prostatique sans atteinte des structures adjacentes.		
T3a: extension extra-prostatique uni- ou bilatérale		
T3b: atteinte des glandes séminales		
T4: tumeur fixée et envahissant les structures adjacentes (vessie, rectum, plancher pelvien...)		

Pour les faibles volumes, l'étude HORRAD a permis de démontrer que la radiothérapie en plus de l'ADT améliorerait le pronostic des patients⁽⁸⁾. L'étude STAMPEDE a, elle, démontré la plus-value de l'association ADT abiraterone et radiothérapie sur la tumeur primitive⁽⁹⁾.

Pour les hauts volumes, la radiothérapie de la tumeur primitive n'est pas indiquée. Historiquement, les patients étaient traités par ADT seul avant de devoir passer à la chimiothérapie à base de taxane lors du passage mHSPC au statut résistant à la castration (mCRPC). Les études ARCHES⁽¹⁰⁾, ENZAMET⁽¹¹⁾ et TITAN⁽¹²⁾ ont démontré l'efficacité des hormonothérapies de nouvelle génération (abiraterone, enzalutamide, apalutamine) permettant d'obtenir une amélioration de la survie sans progression (*Progression-Free Survival*; PFS) et de la survie globale (*Overall Survival*; OS) vs ADT seul.

Plus récemment, l'étude ARASENS⁽¹⁴⁾ a démontré l'efficacité de l'association triple (ADT + docetaxel + darolutamide). Désormais, cette triple association est proposée chez les patients présentant une menace viscérale ou une maladie très symptomatique afin d'atteindre le plus rapidement un contrôle de la néoplasie.

Compte tenu des résultats de ces études, il est maintenant devenu rare qu'un patient mHSPC ne bénéficie pas d'emblée d'une double hormonothérapie. Il n'y a en effet pas de réelle contre-indication à l'instauration d'une bithérapie antihormonale.

Néanmoins, on considérera une limitation dans l'introduction d'une bithérapie chez les patients âgés fortement sarcopéniques avec un risque de chute ou un risque dépressif important. Les hormonothérapies de dernière génération présentent également un certain nombre d'interactions médicamenteuses dont il est important de tenir compte chez des patients âgés et polymédiqués.

Secondes lignes de traitement

Il existe dans la prise en charge des néoplasies prostatiques un cas particulier, celui des récidives biochimiques (BCR) sous ADT sans lésion visible en imagerie conventionnelle (MOCRPC). Cette situation va probablement devenir de plus en plus rare compte tenu des bithérapies au stade mHSPC et de l'utilisation du PET-scan au PSMA. On retrouvera cette situation souvent chez des patients ayant eu une récurrence biochimique (BCR) du PSA il y a quelques années et chez qui un ADT a été repris. Dans cette indication, les molécules suivantes sont disponibles en Belgique: l'apalutamide, le darolutamide et l'enzalutamide.

L'utilisation du PET-scan au PSMA permet de retrouver, en cas de récurrence biochimique (BCR), des lésions métastatiques non visibles en imagerie conventionnelle qui pourront, parfois, être amenées à un traitement de radiothérapie stéréotaxique et permettre le maintien de la ligne thérapeutique. Cette approche, bien qu'utilisée régulièrement, n'est pas encore validée par toutes les sociétés scientifiques. L'EAU propose son utilisation uniquement si la découverte d'une lésion permet un changement de traitement chez un patient apte à le tolérer⁽³⁾.

Lorsque le patient progressera sous bithérapie antihormonale, les attitudes validées pour la seconde ligne sont :

- abiraterone + ADT
- docetaxel + ADT

A noter, pour le patient MICRPC, que l'utilisation de l'enzalutamide est possible s'il n'a pas été utilisé au stade mHSPC.

Après le docetaxel, le patient pourra être éligible à un autre type de chimiothérapie. Dans cette situation, on lui proposera par exemple un traitement par cabazitaxel qui a démontré son efficacité dans l'étude TROPIC⁽¹³⁾.

La place des radionucléides

Dans le cancer de la prostate, un autre élément thérapeutique prend de plus en plus de place. Il s'agit des radionucléides. A l'heure actuelle, nous disposons hors études cliniques de 2 radionucléides. Il s'agit du ²²³Radium et du ¹⁷⁷Lutétium-PSMA-617 (¹⁷⁷LuPSMA).

L'étude ALSYMPCA a démontré l'efficacité de l'émetteur alpha ²²³Radium⁽¹⁴⁾. L'utilisation du ²²³Radium est, en Belgique, réservée uniquement aux patients présentant une maladie métastatique osseuse et post-docetaxel ou alors pré-docetaxel pour un patient qui ne pourrait pas tolérer le traitement cytotoxique. Notons que la toxicité médullaire de ce type de traitement est assez importante, le taux d'anémie de grade III atteint 20% dans des données de vie réelle⁽¹⁵⁾.

Le ¹⁷⁷Lutétium-PSMA-617 a été étudié dans différentes lignes de traitement. Au stade post-docetaxel dans l'étude TheraP⁽¹⁶⁾ et au stade taxane naïf dans PSMAfore⁽¹⁷⁾. Pour que le traitement soit efficace, le patient devra bénéficier d'un PET-scan au PSMA et d'un PET-scan au ¹⁸fluorodésoxyglucose (FDG). Cette double imagerie permettra de détecter la présence de mismatch FDG / PSMA qui signifierait que certaines lésions ne pourraient pas être traitées par le ¹⁷⁷LuPSMA. L'administration du ¹⁷⁷LuPSMA sera réalisée par voie intraveineuse toutes les 6 semaines pour 6 cycles. Le principe d'action est la liaison du ligand permettant d'internaliser le lutétium qui délivrera son rayonnement bêta en intracellulaire conduisant à des dégâts au niveau de l'ADN tumoral et à la mort cellulaire⁽¹⁸⁾ (figure 2).

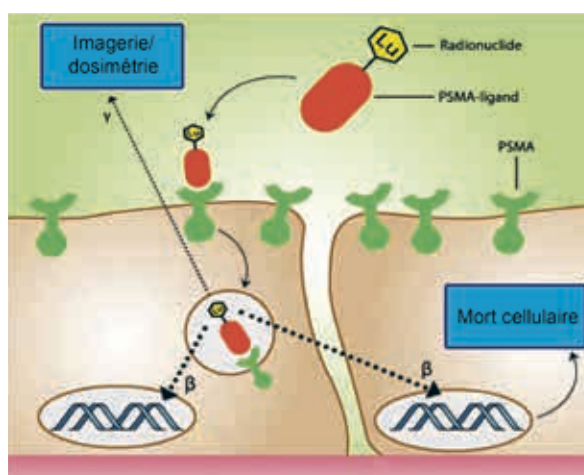


figure 2 – Principe d'action de la thérapie au Lutécium-177. D'après Ferdinandus J et al⁽¹⁸⁾.

La toxicité du ¹⁷⁷LuPSMA est assez limitée. Cependant, en raison de son élimination rénale et de l'émission bêta, la toxicité locale au niveau de l'arbre urinaire peut être très importante. Dès lors, un obstacle sur les voies urinaires est une contre-indication à son utilisation.

Il sera nécessaire d'hospitaliser le patient 24 h en chambre blindée compte tenu du risque radique des urines. En cas d'incontinence urinaire, le traitement ne pourra pas être administré pour des raisons de radioprotection.

Les inhibiteurs PARP

Une dernière catégorie de traitement utilisée dans la prise en charge des néoplasies prostatiques métastatiques est celle des inhibiteurs de poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARPi). Ces PARPi sont destinés aux patients présentant des mutations au niveau des enzymes de réparation de l'ADN. On retrouvera dans ces gènes notamment les mutations de BRCA 1 & 2 ou d'ATM. L'étude PROFOUND a permis de démontrer un bénéfice dans la population mutée⁽¹⁹⁾. En cas de mutation prouvée pour les gènes BRCA 1 & 2, les patients pourront, en Belgique, bénéficier d'un traitement par olaparib après un échec d'une bithérapie antihormonale.

La santé osseuse

Durant toute la prise en charge d'un patient atteint d'une néoplasie de prostate métastatique, un point important pour la surveillance sera la santé osseuse. En effet, les patients sont souvent âgés avec des traitements réduisant la minéralisation osseuse (ADT) ou ayant un effet nocif direct au niveau de la trame osseuse (²²³Radium).

Il est intéressant lors de l'introduction d'un traitement hormonosuppresseur, de réaliser une ostéodensitométrie afin de ne pas méconnaître une ostéoporose préalable au traitement et pouvoir instaurer un traitement ostéoprotecteur avant l'apparition de complications type tassement vertébral ou fracture du col du fémur.

Un traitement ostéoprotecteur sera instauré dès la mise en évidence d'une carcinomatose osseuse, qu'elle soit symptomatique ou non. Les molécules les plus utilisées sont le zoledronate et le denosumab avec une supplémentation en vitamine D et calcium^(2,3). Il sera nécessaire également de proposer un traitement de radiothérapie pour les lésions osseuses symptomatiques (douleurs, compressions nerveuses...).

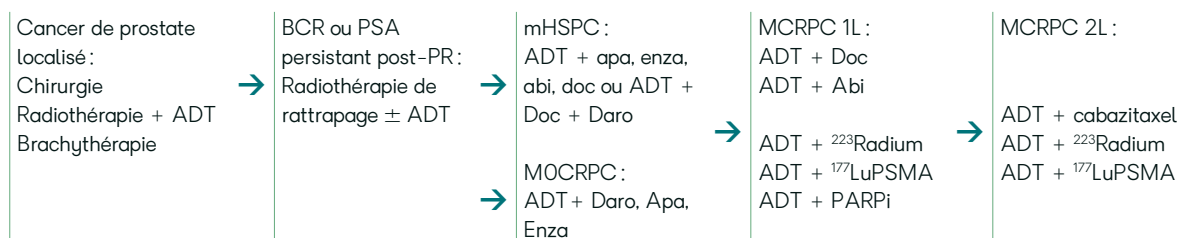
La médecine de précision

La médecine de précision est également en plein essor. Certains essais sont en cours pour essayer de définir au mieux le traitement en fonction du profil génétique de la tumeur du patient. Un essai est actuellement assez prometteur. Il s'agit de l'étude proBio⁽²⁰⁾ qui randomise le patient en fonction d'un séquençage génétique aux niveaux germlinal et somatique.

EN CONCLUSION

La prise en charge du cancer de la prostate notamment au stade métastatique, a considérablement évolué ces dernières années. Désormais, la prise en charge se veut multimodale avec une attention particulière à la prise en charge globale du patient et à la réflexion quant à l'intérêt d'une thérapeutique par rapport à l'espérance de vie générale du patient et non plus seulement l'espérance de vie liée au cancer. Dans les années à venir, la médecine nucléaire avec les techniques diagnostiques du PET-scan PSMA et les radionucléides vont changer la place de la chimiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate au stade métastatique. Néanmoins, la chimiothérapie aura toujours une importance notamment en cas d'atteinte viscérale. Les données futures des études sur la médecine de précision révolutionneront encore un peu plus la prise en charge adaptée au patient.

Résumé de la prise en charge aux différentes lignes thérapeutiques dans le cancer de la prostate



mHSPC : cancer de la prostate métastatique hormonosensible ; mOCRPC : cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ; ADT : Androgen Depriving Therapy ; PR : Prostatectomie radicale ; Apa : apalutamide ; enza : enzalutamide ; Daro : Darolutamide ; Doc : Docetaxel.

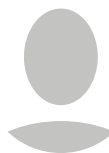
RÉFÉRENCES

1. Registre Belge du cancer 2021.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2020; 31 (9):1119-1134.
3. EAU Guidelines. EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
4. Belas O, Klap J, Cornud F et al. IRM multiparamétrique de la prostate avant biopsies: la fin des biopsies systématisées ?. *Progrès en Urologie* 2012; 22 (10):583-589.
5. Perera M, Papa N, Christidis D et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 70(6):926-937.
6. Van den Broeck T, van den Bergh R, Arfi N et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology* 2019; 75 (6):967-987.
7. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(11):1080-1087.
8. Boevé L, Hulshof M, Vis A et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019; 75(3):410-418.
9. James N, de Bono J, Spears M et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Eng J Med* 2017; 377(4):338- 351.
10. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al. ARCHES. A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37:2974-2986.
11. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2019; 381:121-131.
12. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Eng J Med* 2019, 381:13-24.
13. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011; 7(4):497-506.
14. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. ALSYMPCA | Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2013; 369(3):213-23.
15. Costa RP, Bordonaro S, Cappuccio F et al. Hematologic toxicity of radium-223 in elderly patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: a real-life experience. *Prostate Int*. 2019; 7(1):25-29.
16. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 2021; 397(10276):797-804.
17. Oliver Sartor Michael J, Morris, Kim N, Chi et al. PSMAfore: A phase 3 study to compare 177Lu-PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal Article*, 2022, *Journal of Clinical Oncology*, February 20 2022 40.
18. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S et al. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. *Current Opinion Urology* 2018; 28(2):197-204.
19. de Bono Johann, Mateo Joaquin, Fizazi Karim et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2020; 382(22):2091-2102.
20. Crippa A, De Laere B, Discacciati A et al. The ProBio trial: molecular biomarkers for advancing personalized treatment decision in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Trials*. 2020 Jun 26; 21(1):579.

Lexique

Abi	Abiraterone	mpIRM	IRM multiparamétrique
ADT	<i>Androgen Depriving Therapy</i>	mHSPC	Cancer de Prostate Métastatique Hormonosensible
Apa	Apalutamide	M0CRPC	Cancer de prostate résistant à la castration sans métastase visible en imagerie conventionnelle
BT	Brachythérapie	mCRPC	Cancer de prostate métastatique
BCR	Récidive biochimique	ORR	<i>Overall Response Rate</i>
Caba	Cabazitaxel	OS	<i>Overall Survival</i>
Doc	Docetaxel	PSMA	<i>Prostate Specific Membrane Antigen</i>
Daro	Darolutamide	PR	Prostatectomie radicale
EAU	<i>European Association of Urology</i>	RT	Radiothérapie externe
ESMO	<i>Europeam Society of Medical Oncology</i>	¹⁷⁷ LuPSMA	177-Lutetium PSMA
Enza	Enzalutamide		
GS	Score de Gleason		
iPARP	Inhibiteur poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase		

Prise en charge actuelle de la pathologie tumorale vésicale : le point de vue de l'oncologue



Dr Lyonel Herman

service d'héματο-oncologie

INTRODUCTION

Le carcinome urothélial occupe la 10^e place dans le classement des pathologies tumorales en termes de fréquence dans le monde. En Belgique, il est situé à la 4^e place chez l'homme avec 2.096 cas diagnostiqués en 2021⁽¹⁾. Cette pathologie est moins fréquente chez la femme notamment en raison des facteurs hygiéno-diététiques (tabagisme). On peut en effet considérer que 50% des carcinomes urothéliaux sont en lien avec le tabagisme⁽²⁾.

La plupart du temps, le carcinome urothélial sera diagnostiqué à l'occasion d'une hématurie macroscopique non douloureuse.

Dans 90% des cas, l'histologie montrera un carcinome urothélial avec parfois des différenciations de certaines populations cellulaires en son sein. Plus rarement, on pourra retrouver un adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou un carcinome neuroendocrine à petites cellules. À noter que les carcinomes épidermoïdes de vessie sont plus fréquents dans les populations africaines et asiatiques compte tenu d'infection parasitaire (bilharziose) et de calculs vésicaux plus fréquents⁽³⁾.

La prise en charge des carcinomes urothéliaux évolue régulièrement. Le but de cet article est de refaire un point rapide par rapport à la prise en charge aux différents stades.

MISE AU POINT INITIALE

Le bilan de base comprendra une imagerie par uro-CT avec injection de produit de contraste, un bilan biologique de base, une cytologie urinaire et une cystoscopie avec résection de polype ou au minimum une biopsie.

À partir d'un stade cT2, un bilan d'extension sera réalisé. L'utilisation du PET-scan n'est pas recommandée de façon systématique mais celui-ci aura son importance dans les stratégies de prise en charge néoadjuvante afin d'avoir un staging correct et donc d'adapter correctement notre stratégie de prise en charge. L'IRM vésicale permettra de bien évaluer la profondeur d'infiltration de la paroi.

Au stade métastatique, selon les guidelines internationales (ESMO, EAU, ASCO), un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) est suffisant.

Le tableau 1 reprend les critères TNM de stadification des cancers urothéliaux vésicaux.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des carcinomes urothéliaux va dépendre de leur stade initial et de leur localisation. On différenciera les stades en fonction de l'invasion musculaire et de la présence de lésions à distance. Notons également que 5 à 10% seront situés dans les voies urinaires supérieures et dans 2,5% des cas, on peut retrouver une atteinte basse et haute concomitante⁽⁴⁾.

tableau 1 – STADE CLINIQUE (C) TNM. 8^e ÉDITION POUR LE CANCER UROTHÉLIAL DE VESSIE

cT	cN	cM
cTx: tumeur ne peut être évaluée	cNx: envahissement ganglionnaire ne pouvant être évalué	cM0: pas d'évidence de métastase
cT0: pas de tumeur primitive retrouvée	cN0: pas de ganglions envahis	cM1: métastase à distance
cTa: cancer papillaire non invasif	cN1: adénopathie unique au niveau des ganglions du petit bassin (périvésicaux, obturateurs, iliaques internes et externes, sacrés)	cM1a: métastases ganglionnaires uniquement au-delà des chaînes iliaques communes
cTis: carcinome urothélial in situ « tumeur plate »	cN2: multiples adénopathies au niveau des ganglions du petit bassin (périvésicaux, obturateurs, iliaques internes et externes, sacrés)	cM1b: métastases non ganglionnaires
cT1: tumeur envahissant la lamina propria	cN3: adénopathies au niveau iliaque commun	
cT2: tumeur envahissant la muscularis propria		
cT3: tumeur envahissant les tissus mous périvésicaux		
cT4: structure extravésicale directement envahie		
cT4a: tumeur envahissant la prostate, les glandes séminales, le vagin, l'utérus		
cT4b: tumeur envahissant le plancher pelvien ou la paroi abdominale		

Non-Muscle Invasive Urothelial Carcinoma (NMIBC)

Ce stade correspond aux stades Ta, Tis et T1. Ceux-ci seront traités par la résection endoscopique ± instillations de BCG ou de chimiothérapie (epirubicine, mitomycine...) ⁽⁵⁾. La durée et la fréquence des instillations dépendront de la classification des risques (faible, intermédiaire ou haut).

En cas de récurrences fréquentes malgré les instillations, ou de polypes multiples et considérés comme non résectables dans leur totalité, la cystectomie radicale (CR) doit être proposée.

Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC)

Dans cette catégorie, nous retrouverons tous les stades à partir de p T2 NO-3 et MO (p pour stade pathologique par rapport à c pour stade clinique). Pour ces tumeurs, le **traitement néoadjuvant** par un régime de chimiothérapie basé sur le cisplatine est devenu la norme. Les patients non éligibles au cisplatine iront, eux, directement à la cystectomie. Les facteurs qui influenceront ce choix sont la fonction rénale (GFR >60mL/min) (néphrotoxicité du cisplatine), l'existence d'une polyneuropathie sensitive, notamment une presbycusie, et la fonction cardiaque (nécessité d'une hyperhydratation concomitante à son administration). Le traitement néoadjuvant consistera en 3 à 4 cycles de cisplatine gemcitabine (Cis-Gem) ou 6 cycles de méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine dose dense (ddMVAC). Le choix de la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas encore clair dans la littérature. L'étude VESPER, qui a comparé les 2 traitements néoadjuvants, a conclu à une supériorité du traitement par MVAC. L'étude a démontré un bénéfice en *Disease-Specific Survival* (DSS; survie spécifique de la maladie) à 5 ans de 72% vs 57% et un OS (*Overall Survival*; survie globale) à 5 ans à 66% vs 57% ⁽⁶⁾. Cependant, ce schéma comporte des effets secondaires plus importants et nécessite une hospitalisation pour la réalisation des cures. Dès lors, l'évaluation du patient en consultation est primordiale afin d'ajuster au mieux la prise en charge.

La chimiothérapie néoadjuvante sera suivie d'une cystectomie radicale (gold standard) ou d'un traitement de conservation de la vessie (radiochimiothérapie).

La prise en charge conservatrice sera proposée en accord avec les volontés du patient ou en raison d'un patient inéligible à la chirurgie. Cette stratégie de traitement sera discutée collégialement en concertation multidisciplinaire d'oncologie (CMO). Elle sera idéalement intégrée à une prise en charge trimodale qui consiste en une résection transurétrale maximale, radiochimiothérapie puis chirurgie de sauvetage en cas de récurrence ⁽⁷⁾.

La prise en charge trimodale sera offerte au patient si toute la partie visible de la tumeur peut être réséquée, s'il n'y a pas d'urétéro-hydronephrose, pas d'invasion du l'urètre prostatique et que la tumeur n'est pas associée à du carcinome in situ (CIS) dans le reste de la vessie.

Après la résection complète, la radiochimiothérapie consistera en une irradiation généralement de 64Gy (32 séances) associée à une chimiothérapie de potentialisa-

tion, le plus souvent du cisplatine hebdomadaire. On pourra également la réaliser avec une association 5FU-mitomycine ou de la gemcitabine ⁽⁸⁾.

Un suivi endoscopique à 3 mois de la fin de la radiochimiothérapie avec des biopsies systématiques sera réalisé et, en cas de persistance tumorale, une chirurgie de sauvetage sera proposée.

Pour les carcinomes urothéliaux vésicaux et les autres types histologiques, à l'exception des carcinomes à petites cellules, un traitement adjuvant par chimiothérapie ne sera pas proposé si une chimiothérapie néoadjuvante a été préalablement administrée. Pour les néoplasies à petites cellules, la chimiothérapie devra nécessairement se donner en néoadjuvant.

La chimiothérapie adjuvante est en revanche la règle pour les néoplasies urothéliales des voies urinaires supérieures au vu des résultats de la POUT trial ⁽⁹⁾. Elle consistera en 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine et gemcitabine.

L'immunothérapie adjuvante est désormais disponible. Une étude avec le nivolumab vs placebo a permis de démontrer un bénéfice en *Disease-Free Survival* (DFS; survie sans récurrence); les données de survie globale à 5 ans sont en attente ⁽¹⁰⁾. Le traitement est disponible en Belgique pour les carcinomes urothéliaux à haut risque de récurrence après exérèse complète. Il sera administré en cas de PDL >1% (*Programmed Cell Death Ligand*) pour une durée de 1 an.

Stade métastatique ou localement avancé inopérable

En cas de maladie avancée, le traitement de **première ligne** sera choisi en fonction de 3 éléments :

- la charge tumorale
- la possibilité d'utiliser le cisplatine
- l'expression du PDL-1 au niveau tumoral

Les patients ayant une charge tumorale importante ou avec une menace viscérale devront impérativement recevoir une chimiothérapie. En effet, le délai d'efficacité de l'immunothérapie étant de 3 mois, certaines situations ne nous laissent malheureusement pas la possibilité d'attendre ce laps de temps.

Si le patient est jugé « fit » pour l'utilisation du cisplatine, le schéma de traitement consistera en 4 cycles de cisplatine/gemcitabine. Si l'usage du cisplatine n'est pas possible, il sera alors remplacé par le carboplatine. Comme recommandé grâce à l'étude Javelin Bladder 100 ⁽¹¹⁾, la chimiothérapie sera suivie d'une immunothérapie de maintenance par avelumab une fois que la réponse au traitement aura été attestée par imagerie. L'avelumab sera poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

En cas de PDL 1 positif avec un score *Combined Positive Score* (CPS) > 10, le pembrolizumab est remboursé en première ligne métastatique. L'atezolizumab est également remboursé en première ligne métastatique en cas de PDL 1 > 5%.

Lors de l'ESMO 2023, une étude de première ligne avec l'association enfortumab vedotin (*Antibody-Drug Conjugate* – ADC) et pembrolizumab pour les patients inéligibles au cisplatine a été présentée⁽¹²⁾. La survie sans progression (PFS) est nettement supérieure à celle du bras contrôle (figure 1)⁽¹²⁾. Le risque de décéder de la maladie est par ailleurs réduit de 53% et la survie médiane est doublée! Ces résultats sont donc extrêmement encourageants. Les demandes d'autorisation auprès de la *European Medicines Agency* (EMA) sont en cours.

Le risque de progression ou de mort est réduit de 55 % chez les patients ayant reçu le traitement EV+P

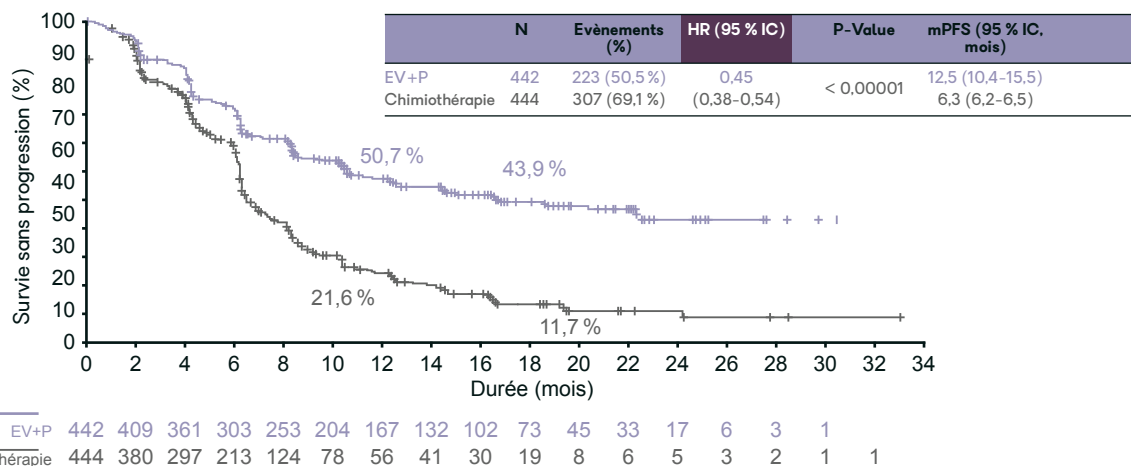
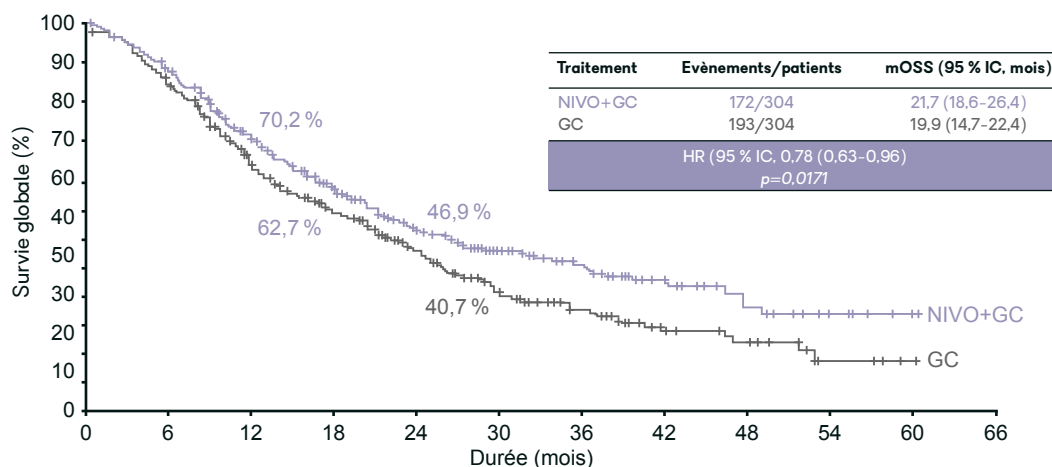


figure 1 – Données de PFS dans l'étude EV-302/KEYNOTE-A39 trial LBA 6 présentée lors de l'ESMO 2023⁽¹²⁾. HR, Hazard Ratio; mPFS, survie médiane sans progression.

Une autre combinaison thérapeutique intéressante au niveau des différents paramètres de pronostic a également été présentée lors de l'ESMO 2023: il s'agit de l'étude CheckMate 901 évaluant l'association du nivolumab avec une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine suivie d'une maintenance par nivolumab (figure 2)⁽¹³⁾.



= Nombre à risque:

	304	264	196	142	97	69	48	25	15	7	2	0
NIVO+GC	304	264	196	142	97	69	48	25	15	7	2	0
GC	304	242	166	122	82	49	33	17	13	4	1	0

figure 2 – Données de survie globale dans l'étude CheckMate 901 présentée à l'ESMO 2023. mOS, Survie globale médiane; Nivo + GC, nivolumab + gemcitabine et carboplatine; GC, gemcitabine et carboplatine⁽¹³⁾.

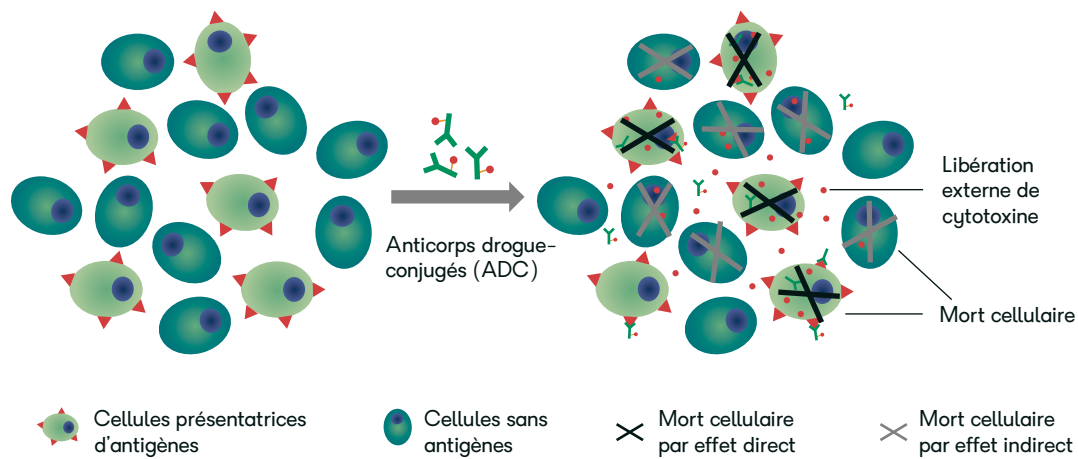


figure 3 – Effet by-stander des ADC (15).

En deuxième ligne, les options thérapeutiques sont réduites :

- Pour les patients n'ayant jamais été exposés à l'immunothérapie, on pourra proposer une immunothérapie par pembrolizumab.
- Pour ceux ayant déjà été traités par chimiothérapie et immunothérapie, on proposera un traitement par enfortumab vedotin monothérapie, conformément aux données de l'étude EV-201 (14).

L'enfortumab vedotin est administré par voie intraveineuse 3 semaines sur 4. Les effets secondaires les plus fréquents sont : l'alopécie, la polyneuropathie sensitive, la dysgueusie, la fatigue et l'hyperglycémie. L'avantage de ce type de molécule (*Antibody-Drug Conjugate*; ADC) est de permettre un ciblage des cellules tumorales avec l'effet cytotoxique des chimiothérapies, le vedotin étant un inhibiteur des microtubules. Il en résulte un contrôle rapide de la maladie notamment grâce à l'effet *by-stander* (relargage des molécules de chimiothérapie au niveau de l'environnement extracellulaire une fois la cellule ciblée détruite), permettant d'atteindre des cellules tumorales qui n'exprimeraient pas les récepteurs cibles à l'anticorps (figure 3). Ce procédé avait été précédemment expliqué dans le numéro 11 de cette revue (15).

En troisième ligne, un rechallenge de chimiothérapie à base de sels de platine ou le paclitaxel sont des choix possibles. L'inclusion dans une étude clinique doit être envisagée si le patient a un *Performance Status* de 0 ou 1.

Dans le cadre des études cliniques, la recherche de la mutation FGFR peut être intéressante afin que le patient puisse bénéficier d'une thérapie par inhibiteur des tyrosines kinases, l'erdafitinib. Il faut cependant garder à l'esprit que la tolérance clinique de ce TKI est difficile avec des effets secondaires de grade 3 à 4 dans plus de 40% des cas (16).

FOLLOW-UP DES PATIENTS

Les recommandations de l'ESMO pour le suivi sont les suivantes (17).

Pour le NMIBC, il n'y a pas de recommandations internationales formelles. Le suivi doit être adapté en fonction du risque du patient. Un suivi par cystoscopie à 3 mois de la prise en charge d'un pTa ou pT1 est recommandé. Pour la suite, une cytologie urinaire ± cystoscopie tous les 3 à 6 mois les 2 premières années puis 6/12 mois au long cours.

Pour le MIBC, la situation est la même : un contrôle d'imagerie tous les 3-4 mois durant les 2 premières années puis tous les 6 à 12 mois est recommandé. Le suivi sera réalisé sur 5 ans.

En cas de stratégie de préservation d'organe, la cystoscopie devra être réalisée tous les 3 à 6 mois durant 5 ans. Le bilan d'imagerie sera réalisé de la même façon qu'en cas de prise en charge par chirurgie radicale.

Pour la situation métastatique, un bilan d'imagerie tous les 3 à 4 mois environ est nécessaire pour attester de la réponse au traitement systémique.

CONCLUSION

La prise en charge des carcinomes urothéliaux évolue régulièrement avec une prise en charge de plus en plus multimodale et l'espoir de pouvoir limiter les chirurgies radicales. A l'heure actuelle, aucun consensus n'est clair pour ce type de prise en charge. La chimiothérapie est une partie importante de la prise en charge de ces tumeurs, quel que soit leur stade. Enfin, au stade métastatique, l'apport de l'immunothérapie et des ADC tels que l'enfortumab vedotin est majeur et représente la plus grosse avancée depuis plusieurs années.

Résumé des lignes thérapeutiques

cT0, is, 1 → prise en charge urologique
≥ cT2-4 N1-2 M0 → chimiothérapie néoadjuvante (CisGem ou MVAC) → cystectomie → traitement adjuvant par immunothérapie en fonction de la réponse au traitement et de l'expression PDL1

	1^{re} ligne :	2^e ligne :	3^e ligne :
cTxNxM1	<ul style="list-style-type: none"> • charge tumorale importante ou PDL 1 négatif : CT platine + gemcitabine puis immunothérapie de consolidation par avelumab • si PDL 1 > 1% et pas de nécessité d'une réponse tumorale rapide → pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • immunothérapie si non reçue précédemment • enfortumab vedotin 	<ul style="list-style-type: none"> • rechallenge sels de platine • paclitaxel • étude clinique

RÉFÉRENCES

1. Registre belge du cancer, données 2021.
2. van Osch F, Jochems S, van Schooten FJ *et al.* Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *International Journal of Epidemiology*, Vol. 2016; 45 (3):857–870.
3. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Cancer Urology Association Journal* 2009; 6 (Suppl 4):S193–8.
4. Collà Ruvolo C, Nocera L, Stolzenbach F *et al.* Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma, *European Urology Oncology*, 2021; 4 (5):792–801.
5. Sylvester R, Oosterlinck W, Holmang S *et al.* Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation?, *European Urology* 2016; V69 (2):231–244.
6. Pfister C, Gravis G, Fléchon A *et al.* Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41 (Suppl17):LBA4507.
7. Seisen T, Sun M, Lipsitz S *et al.* Comparative Effectiveness of Trimodal Therapy Versus Radical Cystectomy for Localized Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, *European Urology* 2017; 72 (4):483–487.
8. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J *et al.* EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *European Urology* 2020; 77(2):223–250.
9. Birtle A, Johnson M, Chester J *et al.* Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395(10232):1268–1277.
10. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Eng J Med* 2021; 384:2102–14.
11. Powles T, Park SH, Voog E *et al.* Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) vs BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (Suppl 18):LBA1.
12. Hoimes CJ, Flaig T, Milowsky M *et al.* Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:22–31.
13. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T *et al.* Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Eng J Med* 2023; 389(19):1778–1789.
14. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV *et al.* Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(29):2592–2600.
15. Graas MP. La prise en charge du cancer du sein en 2022: nouveautés. *Actualités hémato-oncologiques* 2022; 11:23–26.
16. Loriot Y, Mastubara N, Park SH *et al.* Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41 (Suppl 17):LBA4619.
17. Powles T, Bellmunt J, Comperat E *et al.* Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(3):244–258.



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

À propos des effets secondaires encore méconnus de l'immunothérapie du cancer



Dr Marie Scheen

service d'hémo-oncologie

INTRODUCTION

L'oncologie a été confrontée à l'immunothérapie en 2010, lors de la mise sur le marché de l'ipilimumab, un anti-CTLA-4, dans le traitement des mélanomes métastatiques. Depuis, l'immunothérapie ne cesse de révolutionner la prise en charge de nos cancers avec le développement de nouvelles molécules et indications que ce soit en métastatique, en adjuvant ou en néoadjuvant.

Cependant, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets secondaires et nous avons dû faire face à de nouvelles toxicités, immuno-induites, parfois fatales. Ils surviennent en général 6 à 12 semaines après la première perfusion et plus rarement jusqu'à un an après la dernière. Leur prise en charge consiste à les dépister précocement afin de débiter une corticothérapie (immunosuppresseur de premier choix) le plus rapidement possible. Au travers d'un cas clinique, nous nous proposons de revoir les grands principes de l'immunothérapie, ses effets secondaires et leur prise en charge⁽¹⁻³⁾.

CAS CLINIQUE

Monsieur Y, âgé de 60 ans, s'est vu diagnostiquer en 2017 dans les suites d'un aspect noir et douloureux de son orteil gauche, un mélanome unguéal ulcéré formant une lésion de 3,5 cm infiltrant toute l'épaisseur du derme, de l'hypoderme, du muscle et secondairement l'os. Le Ki67 est à 80 %. Le ganglion sentinelle inguinal gauche est également envahi avec rupture capsulaire et envahissement du tissu fibro-adipeux périganglionnaire. La biologie moléculaire ne révèle aucune mutation BRAF, RAS ou CKIT et le PDL1 est inférieur à 1%. Le PET-scan met en évidence des métastases pulmonaires et ganglionnaires. Le patient est donc redevable d'une double immunothérapie associant de l'ipilimumab et du nivolumab. Il est hospitalisé dans le service d'oncologie 3 mois plus tard pour inappétence, perte de poids et altération de son état général. Le bilan biologique met en évidence une élévation des TGO à 140 et des TGP à 400 sans élévation du taux de bilirubine. Il présente également une majoration de ses gamma GT et de ses phosphatases alcalines. Le scanner thoraco-abdominal objective une régression partielle des lésions pulmonaires et ganglionnaires et ne retrouve aucune étiologie à cette hépatite. Un diagnostic d'hépatite auto-immune de grade 3 est donc posé. Dans ces conditions, l'immunothérapie est interrompue et une corticothérapie systémique à raison de 1,5 mg/kg est introduite avec une évolution clinique favorable.

Deux mois après sa sortie d'hospitalisation, le patient est revu en consultation avec une normalisation de sa fonction hépatique et un excellent état général. Il est donc convenu de reprendre un traitement d'immunothérapie par nivolumab seul. Malheureusement, après 1 perfusion, le patient récidive une asthénie majeure associée à des malaises et une anorexie. Le bilan biologique met en évidence un effondrement du cortisol, de l'ACTH et des hormones sexuelles faisant suspecter une hypophysite auto-immune. Dans ces conditions, la reprise de l'immunothérapie est fortement déconseillée et un suivi rapproché clinique, biologique et radiologique est proposé. Actuellement, 6 ans après l'arrêt du traitement, le patient est toujours en rémission oncologique de son mélanome métastatique et aucun nouveau traitement n'a dû être repris.

LES GRANDS PRINCIPES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie représente une famille de molécules appelées les « checkpoint inhibiteurs ». Il s'agit d'anticorps monoclonaux IgG1 dont le rôle est de bloquer l'inactivation des cellules immunitaires effectrices. En effet, ces signaux inhibiteurs permettent de limiter l'action des lymphocytes T et d'empêcher la survenue de dommages aux tissus sains. La plupart des cellules cancéreuses profitent de ces signaux pour échapper au système immunitaire. Il existe 3 types de checkpoint inhibiteurs : les anti-CTLA-4 (ipilimumab), les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab et cemiplimab) et les anti-PDL-1 (atezolizumab et durvalumab).

Le CTLA-4 (*Cytotoxic T 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 checkpoints inhibiteurs quant à eux ciblent l'interaction entre le récepteur PD1 (*programmed cell death 1*) à la surface des lymphocytes T tumoraux et son ligand (PDL1) exprimé par les cellules tumorales. En bloquant cette interaction, ils restaurent l'activité cyto-

toxique des lymphocytes T tumoraux contre les cellules cancéreuses (figure 1).

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

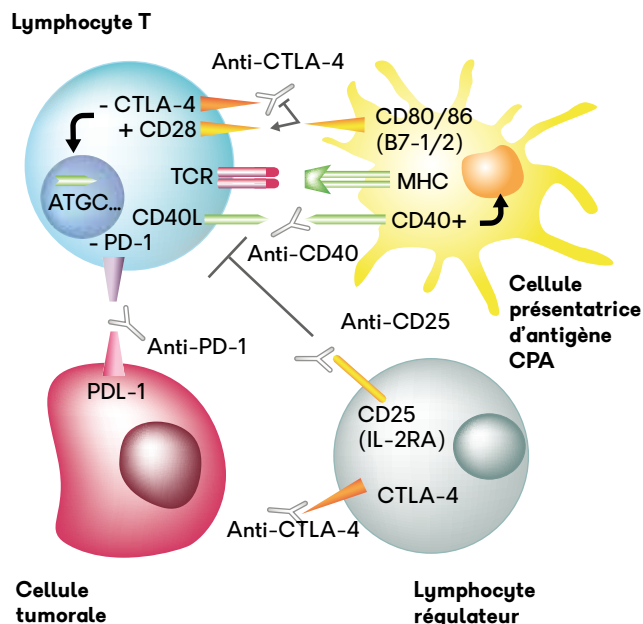


figure 1 – Schéma reprenant le mécanisme de l'immunothérapie.

LES TOXICITÉS IMMUNO-INDUITES ET LEUR PRISE EN CHARGE

Le mécanisme d'action des checkpoints inhibiteurs explique la survenue d'une nouvelle batterie d'effets secondaires, appelés immuno-induits. En effet, ils sont dus à une immunostimulation non spécifique conduisant à une infiltration des tissus sains par des lymphocytes T activés. Il en résulte donc une inflammation de ces derniers et la survenue de manifestations cliniques variées⁽¹⁻³⁾.

En général, ces traitements sont mieux tolérés qu'une chimiothérapie. Cependant, il ne faut pas banaliser la survenue de ces toxicités qui peuvent être responsables d'une morbidité significative et d'un décès dans environ 1% des cas. Jusqu'à 85% des patients rapporteront des effets secondaires sous anti-CTLA-4 et 70% sous anti-PD1-PDL1, tous stades confondus. L'association d'anti-CTL-4 et anti-PD1-PDL1 est également associée à une survenue plus fréquente et plus sévère de toxicité.

Ces effets non désirés apparaissent généralement au cours de la phase d'induction, typiquement dans les 6 à 12 semaines et parfois jusqu'à 1 an après l'arrêt de l'immunothérapie (figure 2).

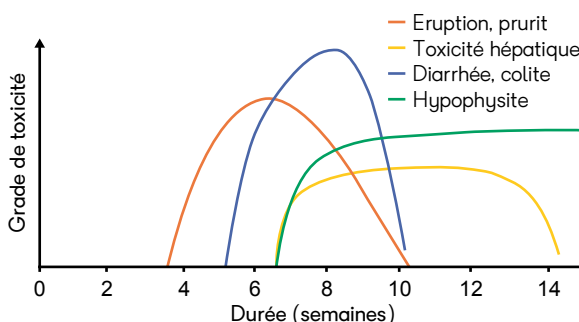


figure 2 – Délais d'apparition des toxicités liées à l'immunothérapie après traitement. Adapté d'après Haanen et al., 2017⁽⁴⁾.

Tous les organes peuvent être atteints. Cependant, on retrouve le plus communément une attaque de la peau, des intestins, du foie et du système endocrinien. Leur survenue dépend également du type de checkpoint inhibiteur. En général, les colites et les hypophysites surviennent plus fréquemment avec les anti-CTLA-4. Tandis que les inhibiteurs de l'axe PD1-PDL1 sont associés davantage à des troubles thyroïdiens et des atteintes pulmonaires (tableau 1).

tableau 1 – FRÉQUENCE DES ATTEINTES ORGANIQUES SECONDAIRES AUX INHIBITEURS DES CHECKPOINTS

Organes atteints	Inhibiteurs CTLA-4	Inhibiteurs PD1/PDL1
Peau		
• Eruption	24%	15%
• Démangeaison	25-35%	13-20%
Tube digestif		
• Diarrhée	27-54%	Très peu
• Colite	8-22%	
Poumons		
• Toux/détresse respiratoire	Très peu	20-40%
• Pneumonie		2-4%
Foie	5-10%	5-10%
Organes endocriniens		
• Atteinte thyroïde	1-5%	5-10%
• Hypophysite	1%	Très rare

La prise en charge de ces effets particuliers est organe-dépendante et nécessite une approche multidisciplinaire. Une fois les autres étiologies exclues, il est essentiel de **grader la toxicité** afin d'assurer une prise en charge adéquate.

Face à une toxicité de grade 1, l'immunothérapie pourra être poursuivie et un traitement symptomatique sera suffisant. Au-delà d'un grade 1, le traitement de choix pour toutes toxicités confondues est l'arrêt de l'immunothérapie et la corticothérapie orale ou intraveineuse (1 à 2 mg/kg selon la sévérité) permettant une résolution en 3 à 5 semaines sans séquelles, excepté les troubles endocriniens qui exigent souvent une thérapie substitutive au long cours. Face à un grade 2, l'immunothérapie pourra être reprise après résolution de la symptomatologie.

Cependant, devant des toxicités plus sévères (de grade 3-4), nécessitant une prise en charge hospitalière avec corticothérapie intraveineuse, il est conseillé de ne pas reprendre le traitement en raison du risque de récurrence d'atteinte auto-immune plus sévère.

L'atteinte cutanée est la plus fréquente, survenant chez 50 % des patients. Elle survient dans les 2 à 3 semaines, généralement sous la forme d'un rash maculopapulaire et/ou d'un prurit, le plus souvent léger, soulagé par la prise d'un antihistaminique et d'un émollient et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Des formes plus sévères telles qu'un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson sont également décrites. Le vitiligo est une manifestation cutanée fréquente et prouvée comme étant un facteur prédictif d'efficacité thérapeutique.

La **colite** est définie par l'association d'une diarrhée et de douleurs abdominales. La survenue de rectorragies et de pyrexie est moins fréquente. Elle survient chez 44 % des patients traités, après 6 à 11 semaines. L'instauration de corticoïdes devra être faite rapidement après réalisation de coprocultures et d'une PCR à CMV afin d'exclure une cause infectieuse. Dans les cas sévères, le diagnostic devra être confirmé par une colonoscopie. En cas d'échec du traitement après 4-5 jours, le patient devra bénéficier d'une cure d'infliximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF alpha. À ce stade réfractaire aux corticoïdes, le risque de perforation intestinale existe et est associé à un taux de mortalité non négligeable.

La **toxicité hépatique** est moins fréquente (5-10 %), survenant dans les 8 à 12 semaines après l'initiation de la thérapie. Elle se traduit uniquement par une augmentation des transaminases avec ou sans élévation de la bilirubine. Sa prévalence est plus élevée chez les patients traités pour un hépatocarcinome. Il est recommandé de suivre les tests hépatiques avant chaque cycle, pour la dépister précocement. Le taux de bilirubine, le temps de thrombine et le dosage du facteur V auront une valeur pronostique. Les autres causes d'hépatite devront être exclues (infectieuse, auto-immune, oncologique, médicamenteuse et alcoolique). Une biopsie hépatique peut être indiquée en cas de toxicité sévère et aider au diagnostic différentiel et à la prise en charge. Lorsque les transaminases sont 5 fois supérieures à la normale, le traitement de choix reste la corticothérapie avec résolution en 8 semaines. En l'absence d'amélioration significative, l'infliximab, habituellement prescrit en second choix, est déconseillé vu sa toxicité hépatique. Par conséquent, le mycophénolate mofétil (un inhibiteur du métabolisme des purines) devra être initié.

L'**hypophysite** principalement causée par l'ipilimumab survient dans les 6 à 13 semaines. Son incidence est plus élevée chez les patients de sexe masculin ainsi que chez ceux ayant reçu une radiothérapie cérébrale. Elle devra être suspectée face à une symptomatologie assez vague telle que de la fatigue, une arthralgie, une modification du comportement, etc. Des troubles visuels, associés ou non à des céphalées, évoquent une compression du chiasma optique par la tuméfaction hypophysaire dans des cas plus sévères. Son diagnostic sera confirmé par un dosage des hormones hypophysaires et par une IRM cérébrale. Une thérapie substitutive devra être initiée le plus rapidement possible ainsi qu'une corticothérapie. La résolution lente et généralement incomplète exige la poursuite

des traitements hormonaux. Elle est également associée à un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë dont le traitement par hydrocortisone IV représente une urgence médicale. Celle-ci doit être impérativement suspectée chez un patient avec des signes de déshydratation, une hypertension et des anomalies électrolytiques.

Les **troubles thyroïdiens** sont également communs mais facilement détectés à un stade débutant grâce à un suivi régulier de la fonction thyroïdienne.

Les **toxicités pulmonaires** sont rares (2-4 %) et surviennent en général 10-12 semaines après la première perfusion. Elles sont plus fréquemment retrouvées avec les anti-PD1-PDL1 et peuvent être sévères, parfois fatales. Elles se manifestent en général sous la forme d'une pneumopathie interstitielle liée à une inflammation diffuse du parenchyme pulmonaire. Les symptômes les plus courants sont de la dyspnée, une hypoxie, de la toux, des douleurs thoraciques et de la fièvre. Le diagnostic sera clinique et radiologique (CT thorax). Il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel avec une origine infectieuse, une exacerbation de bronchite chronique, une atteinte post-radique ou une toxicité médicamenteuse. L'exposition au tabac, la préexistence d'une maladie pulmonaire et une radiothérapie préalable sont décrits comme majorant le risque de pneumopathie sévère. Le traitement de premier choix reste une corticothérapie selon la sévérité. Dans les formes sévères, en cas d'absence d'amélioration au-delà de 72 h, un traitement de type tocilizumab ou infliximab devra être discuté.

Les **atteintes rénales** sont probablement sous-diagnostiquées en raison de la haute prévalence d'insuffisance rénale chronique chez les patients suivis pour une maladie oncologique. Il semblerait que 30 % des patients développent une toxicité rénale de bas grade sous immunothérapie. Les atteintes plus sévères menant à une hémodialyse sont quant à elles rares. Une surveillance biologique de la fonction rénale est donc recommandée avant chaque cycle.

Les **toxicités cardiaques** surviennent chez moins de 1 % des patients mais sont associées à un taux de mortalité non négligeable (50 %). Elles sont plutôt précoces, survenant après 2-3 cycles de traitement. Elles peuvent se manifester sous la forme de myocardite, de cardiopathie dilatée, de péricardite et d'arythmie. Les symptômes sont variés tels que des douleurs thoraciques, une dyspnée, des syncopes, de la fatigue et des myalgies. Une élévation des troponines peut être un signe précoce de myocardite et devra donc être monitoré avant chaque cure. Le diagnostic consistera en la réalisation d'un dosage des marqueurs cardiaques biologiques, d'un électrocardiogramme, d'une échocardiographie à la recherche d'une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire et d'une résonance magnétique cardiaque. Des études récentes suggèrent également que l'immunothérapie accélérerait l'athérosclérose exposant les patients à un risque cardiovasculaire majoré au long cours.

Les **toxicités rhumatologiques** surviennent chez 10 % des patients. Elles se manifestent le plus fréquemment sous la forme d'arthralgies et de myalgies. La myosite est rare (1 %) mais potentiellement mortelle par atteinte notamment des muscles cardiaques et bulbares. Il faudra y penser devant des myalgies, une faiblesse muscu-

laire axiale et bulbaire et des troubles oculomoteurs. Le diagnostic consistera en une élévation des CPK et des troubles à l'ENMG (électroneuromyogramme). En cas de faiblesse des muscles bulbaires (dysphagie, dysarthrie, dysphonie), de dyspnée et/ou d'atteinte cardiaque, une corticothérapie haute dose intraveineuse (1-2 mg/kg) est indiquée et des traitements par immunoglobulines ou échange plasmatique devront également être discutés.

Les **toxicités neurologiques** sont également rares (< 5%) mais peuvent être sévères telles que la myasthénie et l'encéphalopathie.

Comme démontré par de nombreuses études, la survenue **d'effets secondaires traduisant cette immunostimulation semble associée à une efficacité thérapeutique et un meilleur pronostic oncologique**. L'arrêt des traitements en cas de toxicités sévères n'est donc pas associé à un pronostic défavorable mais plutôt à une rémission prolongée chez la plupart des patients, probablement en conséquence à l'effet mémoire de l'immunité⁽⁴⁾. Il a également été démontré que l'utilisation de corticoïdes en cas de manifestations auto-immunes ne modifiait pas le pronostic oncologique des patients⁽¹⁻³⁾.

Le cas de notre patient illustre bien ces assertions, le patient restant en rémission stable de son mélanome jusqu'à 6 ans sans reprise tumorale⁽⁵⁾.

CONCLUSION

L'immunothérapie a révolutionné les traitements oncologiques ces dix dernières années et son utilisation devient de plus en plus répandue que ce soit en situation métastatique, adjuvante et néoadjuvante. Son efficacité thérapeutique a été démontrée seule ou en association à des traitements de chimiothérapie et cela dans la majorité des maladies néoplasiques. Cependant, nous avons dû faire face à un nouveau profil de toxicités, appelées immuno-induites dues à une immunostimulation non spécifique et non contrôlée menant à l'inflammation de n'importe quel organe. Dans la majorité des cas, elles sont légères, de grade 1-2 et facilement contrôlables avec un arrêt transitoire du traitement et une corticothérapie orale (0,5 à 1 mg/kg). En cas de toxicité plus sévère de grade 3 ou 4, l'arrêt souvent définitif du traitement, une hospitalisation et une corticothérapie intraveineuse haute dose (1-2 mg/kg) sont indispensables. Elles peuvent être fatales dans 1% des cas. Un diagnostic et la mise en route d'un traitement précoce conditionnent le pronostic. Une surveillance clinique et biologique stricte est donc indispensable avant chaque cycle d'immunothérapie.

RÉFÉRENCES

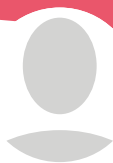
1. Haanen J, Obeid M, Spain L *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(12):1217-1238.
2. Chhabra N and Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Medical Toxicology* 2021; 17:411-424.
3. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C *et al.* Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 45:7-18.
4. Haanen J, Carbone F, Robert C *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28(4):119-142.
5. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A pooled analysis of randomized Phase II and III Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(34): 3807-3814.



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

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de points de contrôle (IPC)



Célia Kaynak
étudiante en pharmacie



Corentin Gaspard
pharmacien hospitalier



Benoît Joly
pharmacien hospitalier



Anne-Pascale Jeghers
chef de service,
pharmacienne titulaire

INTRODUCTION

Les immunothérapies sont utilisées pour stimuler le système immunitaire du patient affaibli par le cancer et l'éduquer afin qu'il soit en mesure de combattre la maladie.

Il existe 2 grands types d'immunothérapies: les inhibiteurs de points de contrôle (IPC) et la thérapie par les cellules T.

Les points de contrôle permettent en temps normal d'inhiber notre système immunitaire lorsque cela est nécessaire. Cependant, ils sont utilisés à mauvais escient par les cellules cancéreuses pour bloquer les réponses immunitaires contre elles. Les anticorps de type inhibiteurs de points de contrôle bloquent cette inhibition et stimulent la réponse antitumorale ⁽¹⁾.

MÉTHODES

Nous avons procédé à la recherche systématique des médicaments interagissant avec les traitements reçus et plus spécifiquement les IPC et ayant un impact sur leur efficacité à l'aide du logiciel Lexicomp-Interact chez 350 patients se présentant consécutivement durant un mois à l'hôpital de jour médical (HJM) de la Clinique CHC MontLégia ⁽¹⁾.

RÉSULTATS

332 interactions ont été détectées chez les 350 sujets interrogés, dont une majorité de femmes.

92% des patients disent prendre au moins un médicament, des compléments alimentaires, des vitamines ou des produits à base de plantes contre 8% qui ne prennent rien en plus de leurs thérapies en hôpital de jour (figure 1).

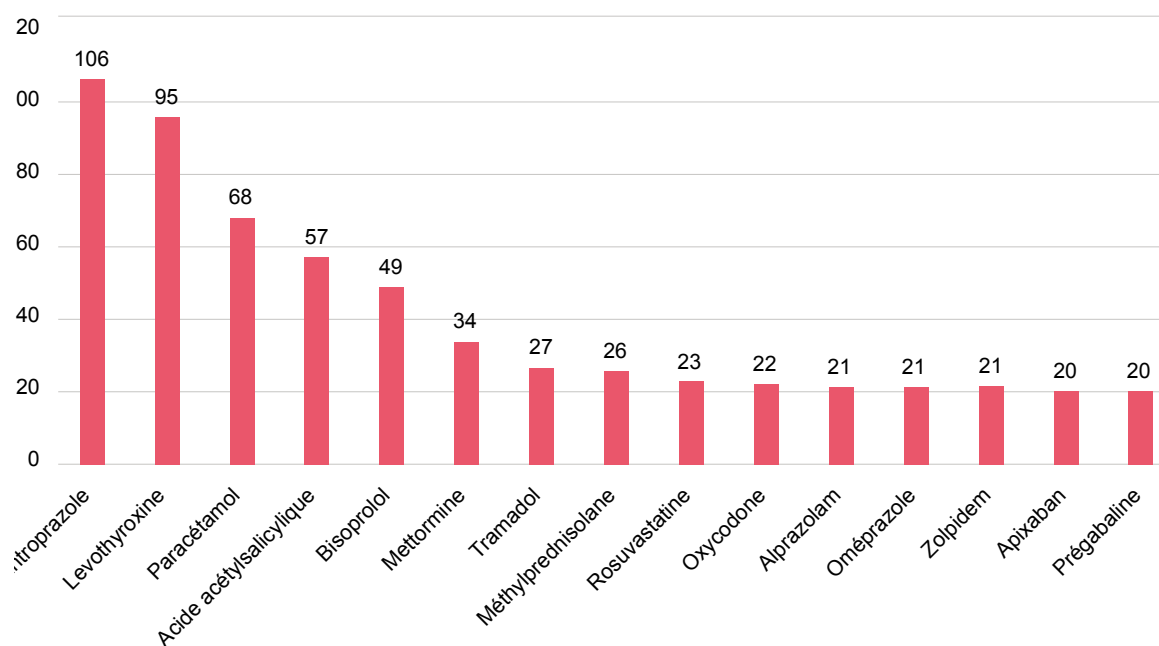


figure 1 – Molécules les plus utilisées par les patients de l'HJM pour leur traitement habituel à domicile.

Quatre interactions significatives avec les IPC ont été détectées. Il s'agit **d'interactions pharmacodynamiques** car les IPC ne sont pas métabolisés au niveau du foie. Les interactions rencontrées sont liées à un effet sur le système immunitaire.

→ **Interaction grade D (envisager une modification de la thérapie): 35 cas**

- **Corticoïdes** : diminution de l'efficacité des IPC due à l'effet immunosuppresseur des corticoïdes. Des doses élevées de prednisolone peuvent être associées à une mortalité accrue et un risque élevé d'infections et d'hospitalisations⁽²⁾.

→ **Interactions de grade C (surveiller la thérapie): 59 cas**

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): 35 cas** : diminution de l'efficacité des IPC probablement due aux modifications du microbiote induites par les IPP⁽³⁾.
- **Paracétamol: 21 cas** : diminution de l'efficacité des IPC probablement due à un effet immunosuppresseur du paracétamol engendrant une diminution de l'effet antitumoral des lymphocytes T⁽³⁾. Bessede *et al.* ont montré une relation étroite entre les taux plasmatiques de ce médicament en début de traitement et le pronostic des patients recevant des IPC⁽⁴⁾.

- **Antibiotiques: 3 cas** : diminution de l'efficacité des IPC due à la modification de la flore bactérienne induite par les antibiotiques. Şen *et al.* ont rapporté que l'utilisation d'antibiotiques concomitamment à l'administration d'IPC était associée à une réduction du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale dans un groupe de 90 sujets traités pour un cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC)⁽⁵⁾.

CONCLUSION

Les 4 interactions détectées sont effectivement susceptibles d'induire une diminution du taux de réponse des IPC mais aussi du taux de réponse tumorale ainsi que de la survie sans progression et de la survie globale des patients.

Au vu de l'augmentation de l'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle, ces interactions sont à prendre en compte et une limitation de l'usage de ces molécules et de leur durée d'utilisation permettrait d'augmenter l'efficacité du traitement par IPC.

RÉFÉRENCES

1. Kaynak C. Étude des interactions médicamenteuses entre les chimiothérapies, immunothérapies parentérales et le traitement chronique des patients adultes au CHC MontLégia. Master en sciences pharmaceutiques Finalité spécialisée en pratique officinale, conseil et suivi pharmaceutique. Année académique 2023-2024.
2. Dahl EK, Abed OK, Kjeldsen J *et al.* Safety and efficacy of infliximab and corticosteroid therapy in checkpoint inhibitor-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56(9):1370-1382.
3. Raoul JL, Edeline J, Gilbert M *et al.* Inhibiteurs de la pompe à protons et cancers: une association hasardeuse? *Bull Cancer* 2020; 107(4):458-464.
4. Bessede A, Marabelle A, Guégan JP *et al.* Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann Oncol* 2022; 33(9):909-915.
5. Şen GA, Öztaş N Ş, Değerli E *et al.* Effect of antibiotic treatment on immune checkpoint inhibitors efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2023; 184:107347.



CONTACT PHARMACIE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 60
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 34 80
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 68 60
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 96 68

Cyclonco tour : pédaler pour soutenir l'Espace+

Les 17, 18 et 19 mai, plus de 200 personnes ont pédalé en soutien à l'Espace+, lieu dédié au bien-être et à la réhabilitation des patients atteints d'un cancer. Le Cyclonco tour proposait 3 journées de cyclotourisme autour des cliniques du Groupe santé CHC: Clinique CHC Hermalle, Foyer Horizon CHC Moresnet, Clinique CHC MontLégia et Clinique CHC Waremme, des établissements qui tous prennent en charge les patients d'oncologie, susceptibles de bénéficier des soins de l'Espace+. Cette opération visait à donner de la visibilité à cet accompagnement de nos patients et à récolter des fonds pour en assurer la pérennité.



Remerciements

Nous remercions cette « belle famille et joyeuse bande » qui a rendu cet événement possible :

- Les nombreux bénévoles motivés
- Notre marraine Isabelle Hauben pour ses coups de pédale
- Les généreux sponsors et partenaires
- Toutes les équipes du Groupe santé CHC qui ont participé à la concrétisation de cette initiative
- Le GRACQ
- Les services de police de Visé et de Liège
- Les CPAS de Bassenge et Visé
- Les communes et la province de Liège
- Les ambulances UMS
- Les médias
- Et surtout, merci à tous les participants !

Liliane, Amélie, Audrey et le comité de pilotage



Relais pour la Vie

Lors du Relais pour la Vie de Seraing des 25 et 26 mai, la somme de 45.389€ a été récoltée. Le Groupe santé CHC y était représenté au travers de deux équipes de collaborateurs et patients: JM'A Vie et Les Sirènes et leur p'tite Reine.

Du côté du Relais pour la Vie de Visé, les initiatives organisées durant l'année (i.e. par la Clinique CHC Hermalle; marches...) et l'évènement festif des 22 et 23 juin ont permis de récolter la coquette somme de 95.617€. Bravo aux 26 équipes, 105 battants et 1.001 participants.

Village Gym & Joy

Le dimanche 19 mai, parallèlement au Cyclonco tour, les équipes de pédiatrie de la Clinique CHC MontLégia ont mis en place un village d'activités physiques (terrain multisports, initiation au golf, parcours vélo) et d'animations (atelier alimentation saine, vélo blender à smoothies, grimage, château gonflable, fabrication de badges, concert) pour les enfants hospitalisés dont la santé le permettait, les enfants du personnel et du quartier. *Le but de la journée était de mettre en mouvement les enfants malades mais aussi ceux en bonne santé*, explique Delphine Antoine, adjointe à la direction des soins infirmiers. *Nous avons prévu des activités assez diverses et ce qui a plu aux enfants participants, c'était de pouvoir passer d'une à l'autre!*

Gym & Joy constitue une approche innovante pour encourager l'activité physique en pédiatrie pour les enfants/adolescents en traitement ou en rémission, au sein de l'hôpital ou en ambulatoire. Cette initiative est soutenue par la Justine Henin Foundation.



Espace+ : une présentation vidéo par les patients

Comment présenter le concept de l'Espace+ pour que cela parle vraiment aux patients concernés directement par la maladie et susceptibles d'en bénéficier? En faisant parler les patients qui y sont actuellement accueillis, bien sûr. Pour que la démarche soit complète, l'Espace+ a proposé un atelier vidéo aux patients durant lequel, avec un vidéaste professionnel, chacun a pu réfléchir au contenu, mais aussi découvrir et participer à toutes les étapes de la réalisation: script, tournage, montage... Le résultat final correspond vraiment aux attentes des patients, heureux de partager leur expérience, et des bénévoles prêts à accueillir de nouveaux bénéficiaires.



Ce qu'ils en disent :

Marie-Claire, accueillante : L'Espace+, c'est un petit cocon de soins, de protection et d'empathie. Il faut y croire, il faut venir...

Catherine, patiente : Cela apporte du réconfort et du confort pendant toute la période de traitement.

Anita, patiente : On a un accueil ici exceptionnel !

Yves, patient : J'ai trouvé d'autres personnes avec qui partager à la fois des souffrances mais aussi du bien-être. Puis un patchwork d'activités pour retrouver confiance en moi au niveau psychologique et physique et avancer, me reconstruire...

Coussins cœurs pour l'unité CD2 de la Clinique CHC Heusy



Les élèves de l'école CSJ de Dolhain ont misé sur leurs compétences en couture pour réaliser de nombreux coussins cœurs, destinés aux patientes ayant subi une mastectomie.

La courbe de ce coussin dessiné par un chirurgien américain est parfaitement adaptée à la morphologie du dessous de bras. Il soulage la pression du bras sur les cicatrices et apporte une protection efficace en cas de mouvements brusques ou imprévus.

Fin juin, les élèves ont été reçues chaleureusement par Virginie Bastin, l'infirmière chef de l'unité CD2 à Heusy. Bravo pour l'initiative et déjà merci pour nos patientes !

Revalidation oncologique : une explication en vidéo



Avant l'Espace+, le programme de revalidation oncologique s'adresse à tout patient suivi en oncologie dans une des cliniques du Groupe santé CHC (Hermalle, Heusy, MontLégia, Waremme), tout âge et toute pathologie oncologique confondus. Il leur permet de renouer progressivement avec une meilleure condition physique et de retrouver une certaine autonomie et une meilleure qualité de vie. Le programme compte 34 séances. Au fil des semaines, les patients récupèrent en endurance (travail sur les vélos et les steps) et en force musculaire et équilibre (travail avec les fit-balls, haltères, coussins d'équilibre, élastiques, Pilates, fascias...). Ils bénéficient également de 2 séances d'hydrothérapie par mois, permettant de limiter les contraintes articulaires en travaillant en apesanteur, mais aussi d'accroître le renforcement musculaire en travaillant contre la résistance de l'eau.

Découvrez ce programme en vidéo avec les explications de Véronique, kinésithérapeute en charge de la revalidation oncologique.

Agenda



Judi 5 septembre 2024 à 19 h 30

Douleur et cannabis : Mythes et réalités

Clinique CHC Hermalle

19 h 30 **Accueil et apéritif** sur le champ de cannabis en plantation

20 h **Introduction**

Nicolas Desmyter, directeur de la Clinique CHC Hermalle

20 h 05 **Douleur et cannabis : mythes et réalités**

Les cannabinoïdes en réponse au mésusage des opiacés

Dr Frédéric Louis, anesthésiste-algologue, Groupe santé CHC

21 h **Présentation de CBX Medical et du projet de plantation**

Lionel Quataert, CEO de CBX Medical et titulaire d'un DIU en cannabis médical (Université Paris Saclay)

21 h 15 **Collation sandwich**

→ Accréditation en éthique et économie demandée

→ Participation gratuite, inscription souhaitée via chc.be/agenda



20 et 21 septembre 2024

Symposium annuel Danse & Santé From Cancer to Dancer

Mosa Ballet School, place St-Paul 14, Liège

Entre conférences en traduction simultanée français-anglais et ateliers participatifs, ce symposium vous permettra d'explorer le potentiel incroyable de la danse sur la santé et le bien-être mental. Les thématiques de santé par la danse et de psychologie de la danse seront abordées avec une attention particulière sur l'approche spécifique des malades du cancer.

→ Accréditation demandée

→ Informations complètes et inscriptions : www.annualconference.quand-on-danse.org

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